

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 584**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07852132 .5**
96 Fecha de presentación: **20.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2102169**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Derivados ésteres y amidas de indazolilo para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de glucocorticoides**

30 Prioridad:
21.12.2006 US 871184 P
04.06.2007 US 941745 P
09.10.2007 US 978526 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE y
Bayer Pharma Aktiengesellschaft

72 Inventor/es:
Berger, Markus; Dahmén, Jan;
Eriksson, Anders; Gabos, Balint;
Hansson, Thomas; Hemmerling, Martin;
Henriksson, Krister; Ivanova, Svetlana;
Lepistö, Matti; McKerrecher, Darren;
Munck af Rosenschöld, Magnus; Nilsson, Stinabritt;
Rehwinkel, Hartmut; Taflin, Camilla y
Edman, Karl

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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).

ES 2 387 584 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados ésteres y amidas de indazolilo para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de glucocorticoides

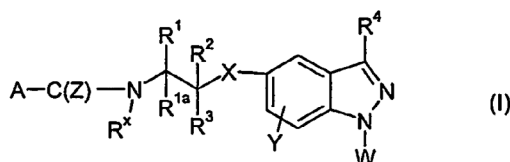
La presente invención se refiere a nuevos derivados de ésteres o amidas de indazolilo, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados, a procedimientos para preparar dichos nuevos derivados y al uso de dichos derivados como medicamentos (por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria).

En los documentos WO 2004/019935 y WO 2004/050631 se describen derivados de sulfonamida como anti-inflamatorios. También se describen sulfonamidas farmacéuticamente activas en Arch. Pharm. (1980) 313 166-173, J. Med. Chem. (2003) 46 64-73, J. Med. Chem (1997) 40 996-1004, en los documentos EP 0031954, EP 1190710 (WO 200124786), US 5861401, US 4948809, US3992441 y WO 99/33786.

Es sabido que ciertos compuestos no esteroideos interactúan con el receptor de glucocorticoides (GR) y como resultado de esta interacción, producen una inhibición de la inflamación (véase, por ejemplo, el documento US6323199). Dichos compuestos pueden mostrar una clara disociación entre las acciones anti-inflamatorias y las metabólicas lo que les hace superiores a los glucocorticoides esteroideos y no esteroideos descritos con anterioridad. La presente invención proporciona además compuestos no esteroideos como moduladores (por ejemplo agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales) del receptor de glucocorticoides.

Se contempla que estos nuevos compuestos tienen mejores propiedades tales como selectividad, eficacia, etc. que los compuestos conocidos.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

A es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, ciano, nitroalquilo C₁₋₆, nitro, alquil C₁₋₆-S(O)_n, alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O, alquil C₁₋₆-C(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O), alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O), HO-C(O), NR⁵R⁶-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C(O)-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶C(O), NR⁵R⁶OC(O)-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶OC(O), R⁷NH, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o heteroarilo C₅₋₁₀, donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)₂ y haloalquil C₁₋₄-O, y R^x es hidrógeno, o

A forma junto con R^x un anillo azacíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, o R¹ y R^{1a} juntos son oxo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀-O, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₅₋₁₀, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, alquil C₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O), alquil C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)O, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), NR⁸R⁹-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹, NR⁸R⁹C(O)-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹C(O), NR⁸R⁹OC(O)-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹OC(O), NR⁸R⁹C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹C(O)O, R⁹C(O)R⁸N-alquilo C₁₋₄, R⁹C(O)R⁸NH, alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-OC(O)NH, alquil C₁₋₄-C(O)O-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)NH, NR⁸R⁹S(O)_n-alquilo C₁₋₄ o NR⁸R⁹S(O)_n;

n es 1 o 2;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

W es hidrógeno, o fenilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O), alquil C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)O, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), NR¹⁰R¹¹-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹C(O)-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹C(O), NR¹⁰R¹¹C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹C(O)O, NR¹⁰R¹¹OC(O)-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹OC(O), R¹¹C(O)R¹⁰N-alquilo C₁₋₄, R¹¹C(O)R¹⁰NH, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-OC(O)NH, alquil C₁₋₄-C(O)O-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)NH, NR¹⁰R¹¹S(O)_n-alquilo C₁₋₄ o NR¹⁰R¹¹S(O)_n;

X es CH₂, O, S, S(O)_n, NH o N-alquilo C₁₋₄;

Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, nitro, ciano, hidroxilo, R¹²C(O), R¹²OC(O), R¹²C(O)O, alquil C₁₋₆-S(O)_n, R¹²R¹³NS(O)_n, benciloxi, imidazolilo, alquil C₁₋₄-NHC(O), NR¹²R¹³C(O), alquil C₁₋₄-C(O)NH o NR¹²R¹³;

Z es O o S;

R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C₁₋₆-C(O), NHR⁷C(O) y alquilo C₁₋₆; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-C(O)O, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-OC(O), alquil C₁₋₆-C(O), heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I en la que:

A es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, ciano, nitroalquilo C₁₋₆, nitro, alquil C₁₋₆-S(O)_n, alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O, alquil C₁₋₆-C(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O), alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O), HO-C(O), NR⁵R⁶-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C(O)-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶C(O), NR⁵R⁶OC(O)-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶OC(O), R⁷NH, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o heteroarilo C₅₋₁₀, donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)₂ y haloalquil C₁₋₄-O, y R^x es hidrógeno, o

A forma junto con R^x un anillo azacíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, o R¹ y R^{1a} juntos son oxo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀-O, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₅₋₁₀, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, alquil C₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O), alquil C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)O, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), NR⁸R⁹-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹, NR⁸R⁹C(O)-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹C(O), NR⁸R⁹OC(O)-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹OC(O), NR⁸R⁹C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹C(O)O, R⁹C(O)R⁸N-alquilo C₁₋₄, R⁹C(O)R⁸NH, alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-OC(O)NH, alquil C₁₋₄-C(O)O-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)NH, NR⁸R⁹S(O)_n-alquilo C₁₋₄ o NR⁸R⁹S(O)_n;

n es 1 o 2;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

W es fenilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O), alquil C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)O, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), NR¹⁰R¹¹-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹C(O)-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹C(O), NR¹⁰R¹¹C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹C(O)O, NR¹⁰R¹¹OC(O)-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹OC(O), R¹¹C(O)R¹⁰N-alquilo C₁₋₄, R¹¹C(O)R¹⁰NH, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-OC(O)NH, alquil C₁₋₄-C(O)O-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)NH, NR¹⁰R¹¹S(O)_n-alquilo C₁₋₄ o NR¹⁰R¹¹S(O)_n;

X es CH₂, O, S, S(O)_n, NH o N-alquilo C₁₋₄;

Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, nitro, ciano, hidroxilo, R¹²C(O), R¹²OC(O), R¹²C(O)O, alquil C₁₋₆-S(O)_n, R¹²R¹³NS(O)_n, benciloxi, imidazolilo, alquil C₁₋₄-NHC(O), NR¹²R¹³C(O), alquil C₁₋₄-C(O)NH o NR¹²R¹³;

Z es O o S;

R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C₁₋₆-C(O), NHR⁷C(O) y alquilo C₁₋₆; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-C(O)O, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-OC(O), alquil C₁₋₆-C(O), heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I en la que:

A es R⁷NH, y R^x es hidrógeno;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, o R¹ y R^{1a} juntos son oxo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀-O, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₅₋₁₀, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, alquil C₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O), alquil C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)O, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), NR⁸R⁹-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹, NR⁸R⁹C(O)-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹C(O), NR⁸R⁹OC(O)-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹OC(O), NR⁸R⁹C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹C(O)O, R⁹C(O)R⁸N-alquilo C₁₋₄, R⁹C(O)R⁸NH, alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-OC(O)NH, alquil C₁₋₄-C(O)O-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)NH, NR⁸R⁹S(O)_n-alquilo C₁₋₄ o NR⁸R⁹S(O)_n;

n es 1 o 2;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

W es fenilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O), alquil C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)O, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), NR¹⁰R¹¹-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹C(O)-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹C(O), NR¹⁰R¹¹C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹C(O)O, NR¹⁰R¹¹OC(O)-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹OC(O), R¹¹C(O)R¹⁰N-alquilo C₁₋₄, R¹¹C(O)R¹⁰NH, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-OC(O)NH, alquil C₁₋₄-C(O)O-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)NH, NR¹⁰R¹¹S(O)_n-alquilo C₁₋₄ o NR¹⁰R¹¹S(O)_n;

X es CH₂, O, S, S(O)_n, NH o N-alquilo C₁₋₄;

Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, nitro, ciano, hidroxilo, R¹²C(O), R¹²OC(O), R¹²C(O)O, alquil C₁₋₆-S(O)_n, R¹²R¹³NS(O)_n, benciloxi, imidazolilo, alquil C₁₋₄-NHC(O), NR¹²R¹³C(O), alquil C₁₋₄-C(O)NH o NR¹²R¹³;

Z es O o S;

5 R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C₁₋₆-C(O), NHR⁷C(O) y alquilo C₁₋₆; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-C(O)O, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-OC(O), alquil C₁₋₆-C(O), heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆;

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I en la que:

15 A es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O), HOC(O), NR⁵R⁶-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶C(O), NR⁵R⁶OC(O), R⁷NH, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀, donde los cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-S(O)₂ y R^x es hidrógeno, o

A forma junto con R^x un anillo azacíclico de 5 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O y N;

20 R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, o R¹ y R^{1a} juntos son oxo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno;

25 R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀-O, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₅₋₁₀, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, alquil C₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄ o halo;

n es 1 o 2;

R⁴ es hidrógeno;

30 W es fenilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxialquilo C₁₋₃, heterocicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo, alquil C₁₋₄-OC(O) y NR¹⁰R¹¹-alquilo C₁₋₄;

X es O o S;

Y es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

35 Z es O o S;

R⁵, R⁶, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C₁₋₆-C(O), NHR⁷C(O) y alquilo C₁₋₆; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₃, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I en la que:

40 A es hidroxialquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, haloalquilo C₁₋₃ o NR⁵R⁶C(O);

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R² es hidrógeno;

R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₁₋₂ o heteroarilo C₅₋₁₀, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es alcoxi C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-S(O)_n;

n es 2;

5 R⁴ es hidrógeno;

W es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

X es O;

Y es hidrógeno;

Z es O;

10 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃; y

R^x es hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Una realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I en la que R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^x, Y, W y n son como se han definido antes, y A es R⁷NH y R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₃, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; X es O; Y es hidrógeno; y Z es O.

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R¹ es alquilo C₁₋₄, R^{1a} es hidrógeno, R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; X es O; Y es hidrógeno; y Z es O.

20 En otra realización más que se refiere a los compuestos de la fórmula I R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; W es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; X es O; Y es hidrógeno; y Z es O.

25 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O), HOC(O), NR⁵R⁶-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶C(O), NR⁵R⁶OC(O), R⁷NH, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀, donde los cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-S(O)₂ y R^x es hidrógeno, o

30 A forma junto con R^x un anillo azacíclico de 5 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O y N; y

R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C₁₋₆-C(O), NHR⁷C(O) y alquilo C₁₋₆; y

35 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-C(O)O, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-OC(O), alquil C₁₋₆-C(O), heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆;

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es cicloalquilo C₃₋₇. En otra realización A es ciclopropanilo, ciclobutanilo o ciclopentanilo. En una realización adicional, A es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con hidroxilo o metilo.

40 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es heterocicloalquilo C₃₋₇. En otra realización A es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con carboxilato de *tert*-butilo.

En una realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo. En una realización A es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o i-butilo.

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es haloalquilo C₁₋₂. En otra realización, A es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo o fluoroclorometilo.

5 En una realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es hidroxialquilo C₁₋₃. En una realización, A es hidroximetilo, hidroxietilo, hidrox-i-propilo, hidrox-i-n-propilo, hidrox-i-n-butilo, hidrox-i-butilo, hidrox-i-s-butilo o hidrox-i-t-butilo.

En otra realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es alcoxi C₁₋₂. En una realización, A es metoxi.

10 En una realización alternativa que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es alquil C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃. En una realización, A es metoximetilo, metiletoxi o etilmetoxi.

En otra realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es alquil C₁₋₂-C(O)O-alquilo C₁₋₂. En una realización adicional, A es metiletoximetilo.

En otra realización más que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es t-butil-OC(O), n-butil-OC(O), i-propil-OC(O), n-propil-OC(O), etil-OC(O), metil-OC(O) o HOC(O).

15 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o arilo C₅₋₁₀. En otra realización A es fenilo. En otra realización adicional A es fenilo sustituido con trifluorometilo. En una realización adicional A es fenil-alquilo C₁₋₃. En otra realización A es bencilo.

20 En otra realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o heteroarilo C₅₋₁₀. En una realización, A es oxazolilo, furanilo, tiofeno, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofeno, benzotiazolilo, imidazolidin-2,4-diona, pirazolo[1,5-a]piridinilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₄-OC(O), haloalquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, ciano, halo o alquil C₁₋₃-S(O)₂.

En una realización A es tiazolilo sustituido con metilo.

25 En otra realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A forma junto con R^x un anillo azacíclico de 5 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O y N. En una realización A forma junto con RX un grupo imidazolidin-2,4-diona.

En una realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es NR⁵R⁶-alquilo C₁₋₄ o NR⁵R⁶.

30 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es propanamida o butanamida. En una realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es R⁶NH- donde R⁶ es NH₂C(O)-. En una realización alternativa que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es NR⁵R⁶C(O) y R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, n-pentilo, i-pentilo y neo-pentilo. En una realización tanto R⁵ como R⁶ son hidrógeno. En otra realización tanto R⁵ como R⁶ son metilo. En una realización adicional R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo o neo-pentilo.

35 En otra realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, A es R⁷NH. En una realización R⁷ es furan-metil-. En otra realización R⁷ es alquil C₁₋₂-OC(O)-alquilo C₁₋₂. En una realización adicional R⁷ es ciclopentanilo. En una realización R⁷ es dimetilpropilo. En otra realización R⁷ es formamida.

40 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀-O, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₅₋₁₀, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, alquil C₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄ o halo; y

n es 1 o 2.

45 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R³ es fenilo. En otra realización R³ es fenilo sustituido con uno o más B. En una realización adicional R³ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, metoxi, etoxi, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, trifluorometilo, fluoro, cloro, metilsulfanilo, etilsulfanilo, ciclopropilsulfanilo, metilsulfaniletilo, etilsulfanilmétilo, etilsulfanilmétilo, metilsulfaniletilo o metilsulfonilo. En otra realización R³ es fenilo sustituido con metoxi. En otra realización adicional, R³ es fenilo sustituido con fluoro. En una realización R³ es fenilo disustituido con fluoro. En una realización adicional R³ es fenilo sustituido con cloro. En otra realización R³ es fenilo disustituido

con fluoro y cloro. En otra realización más, R³ es fenilo sustituido con metilo. En una realización R³ es fenilo di- o tri-sustituido con metilo. En otra realización más, R³ es fenilo disustituido con metilo y fluoro. En otra realización R³ es fenilo disustituido con metilo y metoxi. En otra realización más, R³ es fenilo disustituido con fluoro y metoxi.

5 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R³ es aril C₆-alquilo C₁₋₂. En otra realización más, R³ es bencilo.

En otra realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R³ es fenoximetilo.

En otra realización más que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R³ es naftalenilo.

10 En otra realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R³ es heteroarilo C₅₋₁₀. En una realización R³ es 3-piridinilo o 4-piridinilo sustituido con metoxi. En una realización adicional R³ es dioxabicyclodecatrienilo. En otra realización R³ es quinolinilo. En una realización R³ es dihidrobenzofuranilo.

15 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, W es fenilo sustituido con halo. En otra realización W es fenilo sustituido con fluoro. En otra realización más W es fenilo para-sustituido con fluoro. En una realización adicional W es fenilo sustituido con cloro. En una realización W es fenilo sustituido con metil-OC(O)-. En una realización adicional W es fenilo sustituido con dimetilaminometilo. En una realización W es fenilo sustituido con hidroximetilo.

En otra realización W es fenilo sustituido con morfolinilmetilo.

En otra realización más que se refiere a los compuestos de la fórmula I, W es benzoato.

En una realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, W es piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo. En otra realización W es piridazinilo sustituido con halo.

20 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, W es ciclopentanilo. En otra realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, W es n-propilo.

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, X es O. En otra realización X es S.

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, Z es O. En otra realización Z es S.

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R^{1a} es hidrógeno.

25 En otra realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R¹ es metilo, etilo o n-propilo, i-propilo, n-butilo o i-butilo. En una realización adicional R¹ es metilo. En otra realización R¹ es etilo, n-propilo o metilpropilo.

En una realización adicional que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R¹ es metoximetilo. En otra realización más que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R¹ es hidroximetilo.

En otra realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R¹ es trifluorometilo.

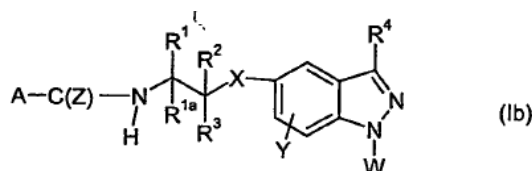
30 En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R^{1a} y R¹ son oxo.

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R² es hidrógeno.

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, R⁴ es hidrógeno.

En una realización que se refiere a los compuestos de la fórmula I, Y es hidrógeno. En otra realización Y es halo. En una realización adicional Y es cloro. En una realización Y es metilo.

35 Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula Ib



en la que:

A es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₀₋₆, nitroalquilo C₀₋₆, S(O)_nalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆-tioalquilo C₀₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

alquil C₀₋₆-C(O)alquilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆-C(O)O-alquilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆-OC(O)alquilo C₀₋₆, NR⁵R⁶-alquilo C₀₋₆, NR⁵R⁶C(O)-alquilo C₀₋₆, NR⁵R⁶OC(O)-alquilo C₀₋₆, R⁷NH, aril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₃ o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₃, donde los cicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄;

5 R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es aril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₃, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₀₋₃, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ o alquino C₁₋₆ que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más B;

10 B es hidroxialquilo C₀₋₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₀₋₄-tioalquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₀₋₄, alquil C₀₋₃-S(O)_n-alquilo C₀₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₀₋₆-C(O)alquilo C₀₋₆, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquilo C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquilo C₀₋₄, NR⁵R⁶-alquilo C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)alquilo C₀₋₄, NR⁵R⁶OC(O)alquilo C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)O-alquilo C₀₋₄, R⁶C(O)R⁵N-alquilo C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)-alquil C₀₋₄-NH o NR⁵R⁶S(O)_n-alquilo C₀₋₄;

15 n es 0, 1 o 2;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

20 W es hidrógeno o fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, hidroxialquilo C₀₋₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₀₋₄-tioalquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₀₋₄, alquil C₀₋₄-S(O)_n-alquilo C₀₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo C₀₋₆, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquilo C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquilo C₀₋₄, NR⁵R⁶-alquilo C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)alquilo C₀₋₄, NR⁵R⁶OC(O)alquilo C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)O-alquilo C₀₋₄, R⁶C(O)R⁵N-alquilo C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)-alquil C₀₋₄-NH o NR⁵R⁶S(O)_n-alquilo C₀₋₄;

X es CH₂, O, S, S(O)_n, NH o N-alquilo C₁₋₄;

25 Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxihalo C₁₋₄, nitro, ciano, hidroxilo, R⁵C(O), R⁵OC(O), R⁵C(O)O, S(O)_n-alquilo C₁₋₄, R⁵R⁶NS(O)_n, benciloxi, imidazolilo, alquil C₁₋₄-NHC(O), NR⁵R⁶C(O), alquil C₁₋₄-C(O)NH o NR⁵R⁶;

Z es O o S;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

30 R⁷ es alquil C₀₋₆-C(O)O-alquilo C₀₋₃, alquil C₀₋₆-OC(O)-alquilo C₀₋₃, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₃, aril C₅₋₁₀-alquil C₀₋₃-NH o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto la presente invención proporciona los compuestos individuales:

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanocarboxamida,

35 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propanamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamato de metilo,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-2-metil-propanamida,

2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,

40 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,

acetato de [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]carbamoilmetilo,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-etilsulfanilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-(4-ciclopropilsulfanilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-
 trifluoro-acetamida,
 2,2,2-irifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-naftalen-2-il-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-naftalen-2-il-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 15 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmetil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfinilmetil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmetil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 4-amino-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butanamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-3-metoxi-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-metoxiacetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]benzamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-fenil-acetamida,
 25 acetato de [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamoilmetilo,
 [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamoilformiato de metilo,
 ácido [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamoilfórmico,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 2-cloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 30 2,2-dicloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-tricloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2-dimetilpropanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclobutanocarboxamida,
 35 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,

- N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2-cloro-2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 (2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-hidroxifenil)propan-2-il]acetamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoroacetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metilpropanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]ciclopentanocarboxamida,
 (2R)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida,
 (2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]propanamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenilpropan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 20 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(2S,3S)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(2R,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida,
 25 2,2,2-trifluoro-N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-(2-metoxietoxi)acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]acetamida,
 N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 30 [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiato de *terc*-butilo,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]oxamida,
 [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiato de propan-2-ilo,
 [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiato de etilo,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N'-metil-oxamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N',N'-dimetil-oxamida,

- N'-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N-propan-2-il-oxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N'-*terc*-butil-oxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il] 1,3-oxazol-2-carboxamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]1,3-oxazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]furan-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]pirimidin-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]piridin-2-carboxamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-pentan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-pentan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)pentan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)pentan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-butan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-butan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)butan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)butan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfanil-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 1-(ciclopentil)-3-[(1S,2R)-2-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil}urea,
 1-[(1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil]-3-(2-furilmetil)urea,
 25 N-[(1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil]carbamoil}glicinato de etilo,
 1-[(R)-1,2-dimetilpropil]-3-[(1S,2R)-2-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil}urea,
 1-[(1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil]-3-(2-furilmetil)tiourea,
 N-[(1S)-1-[(R)-(3-fluorofenil)-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil]-3-metil-butil]-2-metoxiacetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1S)-1-[(R)-(3-fluorofenil)-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil]-3-metilbutil]-acetamida,
 30 N-[(1S)-(2R)-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(metoximetil)etil]-2-metoxiacetamida,
 N-[(1S)-(2R)-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(metoximetil)etil]furan-2-carboxamida,
 N-[(1S)-2-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(hidroximetil)etil]-2-metoxiacetamida,
 N-[(1S,2R)-1-metil-2-fenil-2-[[1-(3-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]etil]furan-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-1-metil-2-fenil-2-[[1-(4-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]etil]furan-2-carboxamida,
 35 4-(5-[(1R,2S)-2-[(2-furilcarbonil)amino]-1-fenilpropoxi]-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo,

- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenilpropan-2-il]-5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxamida,
 2-metoxi-N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-piridin-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(6-cloropiridazin-3-il)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2-metoxi-N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-pirimidin-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]acetamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-idroxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-quinolin-3-il-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-idroxi-
 acetamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-
 ciclopropano-1-carboxamida,
 (2S)-N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]pirrolidin-
 2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-clorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-
 propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-clorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(1-ciclopentilindazol-5-il)oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-tiofeno-2-carboxamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-metil-tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-pirrol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-3-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il] 1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 25 N-[2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-acetil]-2-metil-propanamida,
 (2R)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-idroxi-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-1-idroxi-ciclopropano-1-
 carboxamida,
 (2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-idroxi-propanamida,
 30 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-[4-(idroximetil)fenil]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-[4-(dimetilaminometil)fenil]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-[3-(idroximetil)fenil]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-[1-[3-(dimetilaminometil)fenil]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2,2-dimetil-N-[2,2,2-trifluoro-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-fenilmetil]etil]propanamida,
 N-[(1S,2R)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida,

N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 10 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]acetamida,
 15 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-*terc*-butilfenil)propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-propilfenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 30 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,

- N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-*terc*-butilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-propilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-*terc*-butilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 30 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-
 carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-
 carboxamida,

- N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-*terc*-butilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
 20 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 30 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
 35 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,

- N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-2-metil-fenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilmetil]acetamida,
 2-(carbamoilamino)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 3-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]imidazolidin-2,4-diona,
 5-bromo-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 4-ciano-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida,
 5-bromo-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]furan-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida,
 30 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-imidazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,2-oxazol-4-carboxamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-triazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4,5-dimetil-furan-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida,
 N-[(1 R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4,5-dimetil-tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1 R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-metoxi-tiofeno-2-carboxamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1,9-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,6,8-tetraeno-8-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-benzoimidazol-2-carboxamida,
 5-cloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]benzotiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]benzotiazol-2-carboxamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-hidroxi-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1 R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-(metoximetil)tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 20 3-[[[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]propanamida,
 (2R)-2-amino-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]propanamida,
 (2R)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]pirrolidin-2-carboxamida,
 N-[(1S,2S)-3-(2,4-difluorofenoxi)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-metil-propil]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 25 N-[(1S,2R)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-metiletil]-2,2-difluoro-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida, y
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxi-4-metilsulfanil-fenil)propan-2-il]acetamida,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Para evitar dudas, se debe entender que, en esta memoria descriptiva, cuando un grupo se califica como "definido anteriormente", "anteriormente definido" o "definido antes", dicho grupo incluye la primera y la más amplia definición, así como todas y cada una de las otras definiciones para este grupo.

Para evitar dudas, se debe entender que, en esta memoria descriptiva, "C₁₋₆" significa un grupo carbonado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

35 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" incluye los grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada y pueden ser, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo. El término alquilo C₁₋₄ tiene 1 a 4 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o t-butilo. El término "C₀" en alquilo C₀₋₄ se refiere a una situación en la que no hay presente ningún átomo de carbono.

40 El término "alcoxi", a menos que se indique otra cosa, se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, en la que R se selecciona de un radical hidrocarburo. El término "alcoxi" puede incluir, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi o propargiloxi.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o de puente, opcionalmente sustituido, parcial o completamente saturado. El término "cicloalquilo C₁₋₆" puede ser, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o de puente, opcionalmente sustituido, parcial o completamente saturado que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S. El término "heterocicloalquilo C₁₋₆" puede ser, pero sin limitarse a ellos, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidrofurano.

10 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, la expresión "A forma junto con R^x un anillo azacíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, opcionalmente sustituido, aromático o parcial o completamente saturado que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S. Este término puede ser, pero sin limitarse a ella, imidazolidin-2,4-diona.

15 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, los términos "halo" y "halógeno" pueden ser flúor (fluoro), yodo (yodo), cloro (cloro) o bromo (bromo).

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo como se ha definido antes, que está sustituido con halógeno como se ha definido antes. El término "haloalquilo C₁₋₆" puede incluir, pero sin limitarse a ellos, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo o fluoroclorometilo.

20 El término "haloalquil C₁₋₃-O" o "haloalcoxi C₁₋₃" pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, el término "tioalquilo" significa un grupo alquilo como se ha definido antes, que está sustituido con un átomo de azufre. El término "tioalquilo C₁₋₆" puede incluir, pero sin limitarse a ellos, metilsulfanilo, etilsulfanilo o propilsulfanilo.

25 El término "cicloalquil-S" significa un átomo de azufre sustituido con un cicloalquilo como se ha definido antes tal como por ejemplo ciclopropilsulfanilo en el ejemplo 15.

El término "alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄" o "alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄" significa un grupo alquilo con un átomo de azufre entre los átomos de carbono. El término "alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄" puede incluir, pero sin limitarse a ellos, etilsulfanilmetilo como en el ejemplo 25.

30 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, el término "arilo C₅₋₁₀" se refiere a un grupo aromático o parcialmente aromático que tiene 5 a 10 átomos de carbono tal como por ejemplo, fenilo o naftilo.

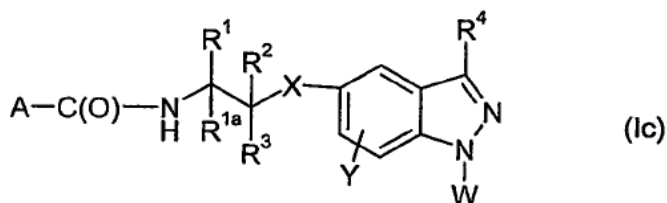
35 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, el término "heteroarilo C₅₋₁₀" se refiere a un anillo aromático o parcialmente aromático monocíclico o bicíclico con 5 a 10 átomos y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Son ejemplos de heteroarilos oxazolilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo o dioxabicyclodecatrienilo como en el ejemplo 19. El heteroarilo puede ser también quinolinilo o isoquinolinilo.

Cuando el fenilo está sustituido con OCH₂O, OCH₂CH₂O o OCH₂CH₂ estos grupos se unen a carbonos adyacentes sobre el anillo de fenilo.

40 Para evitar dudas, un grupo R³ definido como arilo C₅₋₁₀, por ejemplo fenilo, sustituido con un grupo alquil C₁₋₂-S(O)_n incluye un fenilo sustituido con un grupo metilsulfonilo como en el ejemplo 12. Y un grupo R⁷ definido como heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ incluye un grupo furilmetilo como en el ejemplo 105.

45 Se apreciará que a lo largo de la memoria descriptiva, el número y la naturaleza de los sustituyentes sobre los anillos en los compuestos de la invención se seleccionarán de manera que se eviten combinaciones estéricamente indeseables.

Una realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula Ic



en la que:

A es alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)(R¹¹)N o cicloalquilo C₃₋₇, todos los cuales están
 5 opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, tio, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-S(O)_n, R¹²R¹³N, (alquil C₁₋₄)C(O)O, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo (él mismo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, alcoxi C₁₋₄ o OCF₃) o heteroarilo (él mismo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, alcoxi C₁₋₄ o OCF₃); y cicloalquilo C₃₋₇ puede estar adicionalmente opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n es 0, 1 o 2;

R¹ y R^{1a} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

10 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es arilo, (alquil C₁₋₄)arilo, (alcoxi C₁₋₄)arilo, (alquiltio C₁₋₄)arilo, heteroarilo, (alquil C₁₋₄)heteroarilo, (alcoxi C₁₋₄)heteroarilo o (alquiltio C₁₋₄)heteroarilo [donde los anillos fenilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₄, cicloalquiltio C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, OH, C(O)₂H, C(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂, benciloxi, imidazolilo, C(O)(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquil C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NR⁵R⁶, OCH₂O, OCH₂CH₂O o OCH₂CH₂; el anillo heteroarilo está
 15 opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₄, cicloalquiltio C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, OH, C(O)₂H, C(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂, benciloxi, imidazolilo, C(O)(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquil C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄) o NR⁵R⁶];

20 R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

W es hidrógeno o fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, todos los cuales están
 25 opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, OH, C(O)₂H, C(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂, benciloxi, imidazolilo, C(O)(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquil C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄) o NR⁷R⁸;

X es CH₂, O, S, S(O), S(O)₂, NH o N(alquilo C₁₋₄);

Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, OH, C(O)₂, C(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂, benciloxi, imidazolilo, C(O)(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquil C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄) o NR⁹R¹⁰;

30 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀;

R¹² y R¹³ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Para evitar dudas, las definiciones de grupos y sustituyentes para los compuestos de la fórmula Ic son las siguientes y son distintas y separadas de las de la fórmula I y Ib.

Los compuestos de la fórmula (Ic) pueden existir en diferentes formas isoméricas (tales como enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos o tautómeros). La presente invención cubre todos estos isómeros y sus mezclas en todas las proporciones.

40 Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido tales como hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, succinato, glutarato o malonato.

Los compuestos de la fórmula (Ic) pueden existir como solvatos (tales como hidratos) y la presente invención engloba todos estos solvatos.

Los grupos y restos alquilo son de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo.

5 Un haloalquilo comprende, por ejemplo, 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno (tal como flúor o cloro). Es, por ejemplo, CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , C_2F_5 o CH_2Cl . Otros ejemplos son CH_2F , CHFCl , CCl_3 o CHCl_2 .

Un haloalcoxi comprende, por ejemplo, 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno (tal como flúor o cloro). Es, por ejemplo, OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , OC_2F_5 o OCH_2Cl .

Un cicloalquilo es por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Puede ser también ciclobutilo.

10 Arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo. En un aspecto de la invención arilo es fenilo.

Un heteroarilo es, por ejemplo, un anillo monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente condensado con un anillo bencénico. Heteroarilo es, por ejemplo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo o benzotienilo. Un heteroarilo puede ser también quinolinilo o isoquinolinilo.

15 Cuando el fenilo está sustituido con OCH_2O , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ o OCH_2CH_2 estos grupos se unen a carbonos adyacentes sobre el anillo fenilo.

Un (alquil C_{1-4})arilo es por ejemplo bencilo. Un (alcoxi C_{1-4})arilo es, por ejemplo, CH_2O -fenilo. Un (alquiltio C_{1-4})arilo es, por ejemplo, CH_2S -fenilo. Un (alquil C_{1-4})heteroarilo es, por ejemplo, CH_2 -piridinilo. Un (alcoxi C_{1-4})heteroarilo es, por ejemplo, CH_2O -piridinilo. Un (alquiltio C_{1-4})heteroarilo es, por ejemplo, CH_2S -piridinilo.

20 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que: A es alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , (alquil C_{1-10})(R^{11})N o cicloalquilo C_{3-7} , todos los cuales están opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, tio, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -S(O) $_n$, $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}$, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo (él mismo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , CF_3 , alcoxi C_{1-4} o OCF_3) o heteroarilo (él mismo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} , CF_3 , alcoxi C_{1-4} o OCF_3); y el cicloalquilo C_{3-7} puede estar además opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; n es 0, 1 o 2; R^1 y R^{1a} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; R^3 es fenilo o heteroarilo [donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , nitro, ciano, OH, $\text{C}(\text{O})_2\text{H}$, $\text{C}(\text{O})_2$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquil C_{1-4}) $_2$, benciloxi, imidazolilo, $\text{C}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquil C_{1-4}) $_2$, $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}) o NR^9R^6 ; y el fenilo puede estar además opcionalmente sustituido sobre carbonos adyacentes con OCH_2O , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ o OCH_2CH_2 ; R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; W es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , nitro, ciano, OH, $\text{C}(\text{O})_2\text{H}$, $\text{C}(\text{O})_2$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquil C_{1-4}) $_2$, benciloxi, imidazolilo, $\text{C}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquil C_{1-4}) $_2$, $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}) o NR^7R^8 ; X es CH_2 , O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, NH o N(alquilo C_{1-4}); Y es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , nitro, ciano, OH, $\text{C}(\text{O})_2\text{H}$, $\text{C}(\text{O})_2$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquil C_{1-4}) $_2$, benciloxi, imidazolilo, $\text{C}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquil C_{1-4}) $_2$, $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}) o NR^9R^{10} ; R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-10} ; R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que A es cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-4} (tal como etilo o *terc*-butilo), haloalquilo C_{1-4} (tal como CF_3), alcoxi C_{1-4} (tal como metoxi) hidroxialquilo C_{1-4} (tal como HOCH_2 , $\text{HO}(\text{CH}_3)\text{CH}$ o $\text{HO}(\text{CH}_3)_2\text{C}$), alcoxi C_{1-4} -(alquilo C_{1-4}) (tal como CH_3OCH_2) o alquil C_{1-4} - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ (alquilo C_{1-4}) (tal como $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que A es cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-6}).

50 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que A es alquilo C_{1-4} (tal como etilo), haloalquilo C_{1-4} (tal como CF_3) o alcoxi C_{1-4} (tal como metoxi).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que R^1 es alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo).

En otro aspecto más la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que R^{1a} es hidrógeno.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que R² es hidrógeno.

5 En un aspecto adicional más la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que R³ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, OH, C(O)₂H, C(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂, benciloxi, imidazolilo, C(O)(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquil C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄) o NR⁵R⁶; donde R⁵ y R⁶ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇.

10 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que R³ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ (tal como etilo), alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi), alquiltio C₁₋₄ (tal como CH₃S o C₂H₅S), cicloalquiltio C₃₋₆ (tal como ciclopropiltio), haloalquilo C₁₋₄ (tal como CF₃) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) (tal como S(O)₂CH₃).

15 En un aspecto adicional más la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que Y es hidrógeno.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que R⁴ es hidrógeno.

20 En otro aspecto más la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que W es fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, OH, C(O)₂H, C(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂, benciloxi, imidazolilo, C(O)(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquil C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄) o NR⁷R⁸; donde R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇.

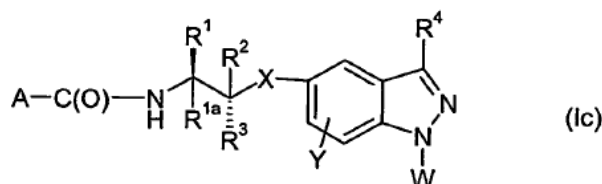
En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que W es fenilo opcionalmente sustituido con halo (tal como fluoro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄.

25 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que X es O, S, S(O) o S(O)₂.

En un aspecto adicional más la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que X es O.

30 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) en la que A es cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₄ (tal como etilo o *tert*-butilo), haloalquilo C₁₋₄ (tal como CF₃), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi) hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como HOCH₂, HO(CH₃)CH o HO(CH₃)₂C), alcoxi C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄) (tal como CH₃OCH₂) o alquil C₁₋₄-C(O)O(alquilo C₁₋₄) (tal como CH₃C(O)OCH₂). R¹ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metilo); R^{1a} es hidrógeno; R² es hidrógeno; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ (tal como etilo), alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi), alquiltio C₁₋₄ (tal como CH₃S o C₂H₅S), cicloalquiltio C₃₋₆ (tal como ciclopropiltio), haloalquilo C₁₋₄ (tal como CF₃) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) (tal como S(O)₂CH₃); Y es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; W es fenilo opcionalmente sustituido con halo (tal como fluoro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄; y X es O.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic) que tiene la estereoquímica mostrada en la estructura indicada a continuación:



40 En otro aspecto la presente invención proporciona los compuestos individuales:

N((1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil)ciclopropanocarboxamida;

2,2,2-trifluoro-N-((1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil)acetamida;

N-((1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil)propanamida;

((1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil)carbamato de metilo;

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-2-metil-propanamida;

2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida;

N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida;

5 N-{2-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazo-5-iloxi]-2-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil}-2,2-dimetil-propionamida;

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-metoxi-acetamida;

acetato de N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]carbamoilmetilo;

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida;

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida;

10 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]acetamida;

N-[(1R,2S)-1-(4-etilsulfanilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida; o

N-[(1R,2S)-1-(4-ciclopropilsulfanilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de la presente invención han sido nombrados con ayuda del programa de ordenador (ACDLabs 8.0/Name(IUPAC)).

20 Los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic) pueden incluir un centro asimétrico y ser de naturaleza quiral. Cuando el compuesto es quiral, puede estar en la forma de un estereoisómero individual, tal como un enantiómero, o puede estar en la forma de mezclas de estos estereoisómeros en cualquier proporción, incluyendo las mezclas racémicas. Por lo tanto, todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. De forma alternativa, los isómeros ópticos se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

25 Los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic) anteriores se pueden convertir en una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, ascorbato, benzoato, fumarato, hemifumarato, furoato, succinato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, xinafoato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, etanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, mesitilenosulfonato, ácido nítrico, 1,5-naftaleno-disulfonato, p-xilenosulfonato, aspartato o glutamato.

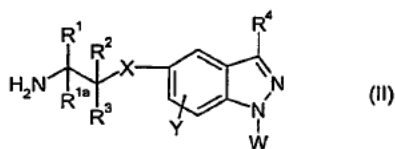
30 Ellas pueden incluir también sales de adición básica tales como una sal de un metal alcalino por ejemplo sales de sodio o potasio, una sal de un metal alcalino-térreo por ejemplo sales de calcio o magnesio, una sal de un metal de transición tal como una sal de cinc, una sal de una amina orgánica por ejemplo una sal de trietilamina, dietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, piperazina, procaina, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, colina o 2-aminoetanol o aminoácidos por ejemplo lisina o arginina.

35 Los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como en formas no solvatadas, o como cocrisales y la presente invención engloba todas estas formas.

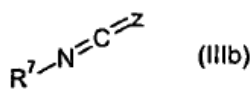
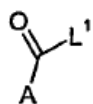
Procedimiento

40 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar utilizando o adaptando métodos descritos en la técnica, o utilizando o adaptando el método descrito en el Ejemplo que sigue. Los materiales de partida para los métodos preparativos o están comercialmente disponibles o se pueden preparar utilizando o adaptando los métodos publicados.

Una realización se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (II):



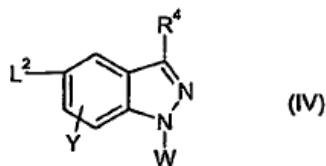
con reactivos de acilación de la fórmula (IIIa) o de la fórmula (IIIb)



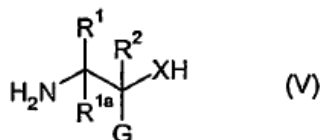
5 en las que R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, W, X, Y y Z se definen como en los compuestos de la fórmula (I), y L^1 es un grupo saliente (tal como halógeno (por ejemplo cloro) o, cuando $L^1 = OH$, un grupo saliente generado por la reacción de un reactivo de acoplamiento (tal como HATU con un ácido carboxílico). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (tal como piridina, THF o DMF), en presencia de una base adecuada (tal como una tri(alquil C_{1-6})amina, por ejemplo diisopropiltilamina, o piridina) y a una temperatura adecuada (tal como -10° a $50^\circ C$).

10 Otra realización se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (II) según las etapas a, b o c.

a) Un compuesto de la fórmula (II), en la que X es O, S o NH, se puede preparar por acoplamiento de un compuesto de la fórmula (IV)



15 en la que R^4 , W y Y se definen como en los compuestos de la fórmula (I) y L^2 es un grupo saliente (tal como halógeno o triflato), con un compuesto de la fórmula (V)

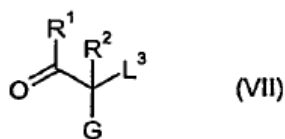


en la que R^1 , R^{1a} , R^2 y R^3 se definen como en los compuestos de la fórmula (I) y G corresponde a R^3 o un precursor de R^3 protegido.

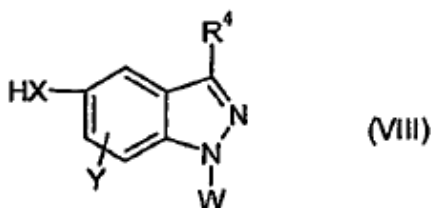
20 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (tal como un disolvente aromático, por ejemplo tolueno) o un disolvente polar, aprótico, tal como DMF o butironitrilo, en presencia de una base adecuada (tal como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo *tert*-butóxido de sodio) o, carbonato de cesio, preferiblemente mediado por un catalizador de un metal adecuado tal como yoduro de cobre(I) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el intervalo de 80° a $120^\circ C$).

O,

25 b) un compuesto de la fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII)



con un compuesto de fórmula (VIII)

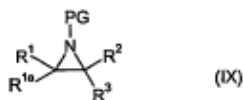


en las que R^1 , R^2 , R^4 , R^3 , X, W y Y se definen como en los compuestos de la fórmula (I), G corresponde a R^3 o un precursor de R^3 protegido y L^3 es un grupo saliente (tal como halógeno, mesilato o tosilato).

5 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (tal como DCM, DMF o acetonitrilo), en presencia de una base adecuada (tal como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo carbonato de cesio o carbonato de potasio) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el intervalo -10 a 50 °C), seguido por una etapa posterior de aminación reductora utilizando o adoptando los métodos publicados.

O,

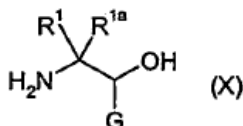
10 c) un compuesto de la fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX)



en la que R^1 , R^{1a} , R^2 y R^3 se definen como en los compuestos de la fórmula (I) y PG es un grupo protector adecuado tal como BOC, Ms, Ns, Ts o residuos relacionados de carbonilo o sulfonilo.

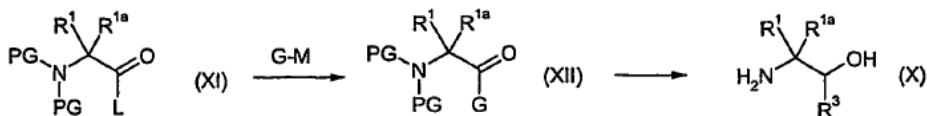
15 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como DCM o tolueno en presencia de una base adecuada tal como NaH o KOtBu, seguido por una etapa de desprotección utilizando o adoptando métodos publicados.

Como un caso específico de un compuesto de la fórmula (V), se puede usar un compuesto de la fórmula (X) para preparar un compuesto de la fórmula (II)



20 en la que R^1 , R^{1a} y G se definen como en los compuestos de la fórmula (V).

Los compuestos de la fórmula (X) se pueden preparar haciendo reaccionar un nucleófilo G-M con un compuesto carbonilo de la fórmula (I) seguido por la reducción y posterior desprotección del intermedio de la fórmula (XII)



25 en las que R^1 , R^{1a} y R^3 se definen como en los compuestos de la fórmula (I) y G corresponde a R^3 o a un precursor de R^3 protegido y L es un grupo saliente (tal como alcoxi, metoxi(metil)amino). M es un metal tal como haluro de Li o Mg.

La adición del nucleófilo se puede realizar en un disolvente aprótico adecuado tal como THF a temperatura moderada entre -10 y 50 °C. Las siguientes etapas de reducción y de desprotección se pueden llevar a cabo utilizando o adoptando métodos publicados.

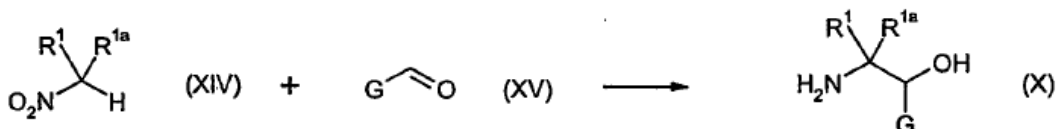
30 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (X) se pueden preparar por una reacción de un nucleófilo G-M con un aldehído de la fórmula (XIII) y una posterior desprotección.



en las que R^1 , R^{1a} y R^3 se definen como en los compuestos de la fórmula (I) y G corresponde a R^3 o un precursor de R^3 protegido y PG es un grupo protector o hidrógeno. M es un metal tal como un metal alcalino (por ejemplo Li) o haluro de Mg.

5 La reacción se puede realizar siguiendo los protocolos descritos para la adición de carbaniones a aldehídos.

Otra manera de preparar un compuesto de la fórmula (X) es la reacción de nitroalquilos de la fórmula (XIV) con aldehídos de la fórmula (XV), seguido por la reducción de la función nitro



10 en las que R^1 , R^{1a} y R^3 se definen como en los compuestos de la fórmula (I) y G corresponde a R^3 o a un precursor de R^3 protegido y PG es un grupo protector o hidrógeno.

Ambas etapas se pueden realizar siguiendo o adoptando métodos publicados.

Uso médico

15 Debido a su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic) son útiles como agentes anti-inflamatorios, y pueden presentar también acciones antialérgicas, inmunodepresoras y anti-proliferativas. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede usar como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una o más de las siguientes condiciones patológicas (enfermedades) en un mamífero (tal como un ser humano):

20 (i) Enfermedades pulmonares, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: enfermedades pulmonares crónicamente obstructivas de cualquier origen, principalmente asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

bronquitis de diferentes orígenes

el síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), el síndrome de distrés respiratorio agudo, bronquiectasia

25 todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, principalmente alveolitis alérgica

todas las formas de edema pulmonar, principalmente edema pulmonar tóxico

sarcoidosis y granulomatosis, tal como la enfermedad de Boeck

(ii) Enfermedades reumáticas/enfermedades auto-inmunes/ enfermedades degenerativas de las articulaciones, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

30 todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, colagenosis, enfermedad de Behçet

artritis reactiva

enfermedades inflamatorias del tejido blando de otros orígenes

síntomas artríticos en enfermedades articulares degenerativas (artrosis)

artritis traumáticas

35 enfermedades del colágeno de otros orígenes, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis nudosa, arteritis temporal

síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty

vitíligo

reumatismo de tejidos blandos

40 (iii) Alergias, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo edema de Quincke, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a agentes farmacéuticos, hemoderivados, medios de contraste, etc., shock anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto (por ejemplo alérgica e irritativa), enfermedades alérgicas vasculares

vasculitis alérgica
vasculitis inflamatoria

(iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis)

5 panarteritis nudosa, arteritis temporal, eritema nudoso
poliarteritis nudosa
granulomatosis de Wegner
arteritis de células gigantes

(v) Enfermedades dermatológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

10 dermatitis atópicas (principalmente en niños)
dermatitis exfoliativa,
psoriasis
enfermedades eritematosas, provocadas por diferentes agentes nocivos, por ejemplo radiación, productos químicos,
quemaduras, etc.
quemaduras por ácidos
15 dermatosis ampollas, tales como, por ejemplo, pénfigo vulgar autoinmune, penfigoide ampollosa
enfermedades del grupo liquenoide
picores (por ejemplo de origen alérgico)
todas las formas de eczema, tales como, por ejemplo, eczema atópico o eczema rosacea seborreico
pénfigo vulgar
20 eritema exudativo multiforme
eritema nudoso
balanitis
prurito, tal como, por ejemplo, de origen alérgico)
manifestación de enfermedades vasculares
25 vulvitis
caída del pelo inflamatoria, tal como alopecia areata
linfoma cutáneo de células T
erupciones de cualquier origen o dermatosis
psoriasis y grupos de parapsoriasis
30 pitiriasis rubra pilaris

(vi) Nefropatías, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: síndrome nefrótico;

todas las nefritis, tales como, por ejemplo, glomerulonefritis

(vii) Enfermedades hepáticas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

35 descomposición aguda de células hepáticas
hepatitis aguda de diferentes orígenes, por ejemplo inducida por agentes víricos, tóxicos o farmacéuticos
hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente

(viii) Enfermedades gastrointestinales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

40 enteritis regional (enfermedad de Crohn)
gastritis
esofagitis por reflujo
colitis ulcerosa
gastroenteritis de otros orígenes, por ejemplo esprue nativo

(ix) Enfermedades proctológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

45 eczema anal
fisuras
hemorroides
proctitis idiopática

(x) Enfermedades oculares, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

50 queratitis alérgica, uveitis iritis
conjuntivitis
blefaritis
neuritis óptica

corioiditis
oftalmía simpática

(xi) enfermedades del área garganta-nariz-oidos, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

5 rinitis alérgica, fiebre del heno
otitis externa, por ejemplo causada por dermatitis de contacto, infección, etc.
otitis media

(xii) Enfermedades neurológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

10 edema cerebral, principalmente edema cerebral inducido por un tumor
esclerosis múltiple
encefalomielitis aguda
diferentes formas de convulsiones, por ejemplo espasmos infantiles de cabeceo
meningitis
15 lesiones de la médula espinal
ictus

(xiii) Enfermedades hematológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

20 anemia hemolítica adquirida
trombocitopenia tal como por ejemplo trombocitopenia idiopática
linfomas de M. Hodgkins o no Hodgkins,
trombocitemias,
eritrocitosis

(xiv) Enfermedades tumorales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

25 leucemia linfática aguda
linfoma maligno
linfogranulomatosis
linfosarcoma
metástasis extensas, principalmente en cánceres de mama y de próstata

(xv) Enfermedades endocrinas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

30 orbitopatía endocrina
crisis tirotóxica
tiroiditis de Quervain
tiroiditis de Hashimoto
hipertiroidismo
enfermedad de Basedow
35 tiroiditis granulomatosa
bocio linfadenóide

(xvi) Trasplantes, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos;

(xvii) Condiciones de shock severo, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, por ejemplo shock anafiláctico

40 (xviii) Terapia de sustitución, que coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, con:

insuficiencia suprarrenal primaria innata, por ejemplo síndrome adrenogenital congénito, insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, meta-infectiva, tumores, metástasis, etc.

45 insuficiencia suprarrenal secundaria innata, por ejemplo hipopituitarismo congénito, insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo meta-infectiva, tumores, etc.

(xix) Emesis, que coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

por ejemplo en combinación con un antagonista de 5-HT₃ en los vómitos inducidos por un agente citostático.

(xx) Dolores de origen inflamatorio, por ejemplo, lumbago

50 Sin perjuicio de lo anterior, los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic) se pueden usar también para tratar trastornos tales como: diabetes tipo I (diabetes insulino-dependiente), síndrome de Guillain-Barré, restenosis después de

angioplastia percutánea transluminal, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, arteriosclerosis, lesiones por reperfusión, lesiones térmicas, lesiones múltiples de órganos secundarias a traumatismos, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis, transfusión de granulocitos, síndrome de Conies, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento de la excreción (diuresis) de magnesio y de potasio, aumento de la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter, trastornos asociados con niveles excesivos de catecolamina, insuficiencia cardíaca congestiva sistólica y diastólica (CHF), enfermedad vascular periférica, nefropatía diabética, cirrosis con edema y ascitis, varices esofágicas, debilidad muscular, aumento de la pigmentación de melanina de la piel, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, síndrome de Cushing, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, polidipsia, inflamación, trastornos autoinmunes, rechazo de tejidos asociado con el trasplante de órganos, enfermedades malignas tales como leucemias y linfomas, fiebre reumática, poliarteritis granulomatosa, inhibición de líneas celulares mieloides, proliferación inmune/apoptosis, depresión y regulación del eje HPA (hipotalámico-pituitario-adrenal), hipercortisolemia, modulación del equilibrio de citocinas Th1/Th2, enfermedad renal crónica, hipercalcemia, insuficiencia suprarrenal aguda, insuficiencia suprarrenal primaria crónica, insuficiencia suprarrenal secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Little, inflamación sistémica, enfermedad inflamatoria del intestino, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, osteoartritis, edema angioneurótico, tendinitis, bursitis, hepatitis activa autoinmune crónica, hepatitis, cirrosis, paniculitis, cistos inflamados, pioderma gangrenosum, fascitis eosinofílica, policondritis recurrente, sarcoidosis enfermedad de Sweet, lepra reactiva tipo 1, hemangiomas capilares, liquen plano, eritema nudoso acné, hirsutismo, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, psicosis, trastornos cognitivos (tales como trastornos de la memoria) trastornos anímicos (tales como depresión y trastorno bipolar), trastornos de ansiedad y trastornos de la personalidad.

Como se usa en esta memoria, el término "insuficiencia cardíaca congestiva" (CHF) o "enfermedad cardíaca congestiva" se refiere a una enfermedad del sistema cardiovascular por la cual el corazón es incapaz de bombear eficientemente un volumen adecuado de sangre para cubrir las necesidades de los sistemas de tejidos y órganos del cuerpo. Típicamente, la CHF se caracteriza por insuficiencia del ventrículo izquierdo (disfunción sistólica) y acumulación de fluidos en los pulmones, atribuyéndose la causa subyacente a una o más enfermedades cardíacas o cardiovasculares incluyendo la enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca valvular, y cardiomiopatía. El término "insuficiencia cardíaca congestiva diastólica" se refiere a un estado de la CHF caracterizado por el deterioro de la capacidad del corazón para relajarse apropiadamente y llenarse de sangre. A la inversa, el término "insuficiencia cardíaca congestiva sistólica" se refiere a un estado de la CHF caracterizado por el deterioro de la capacidad del corazón para contraerse apropiadamente y expulsar sangre.

Como podrán apreciar los expertos en la técnica, los trastornos fisiológicos se pueden presentar como una enfermedad "crónica", o como un episodio "agudo". El término "crónica", como se usa aquí, significa una enfermedad de lento progreso y de larga continuidad. Como tal, una enfermedad crónica se trata cuando es diagnosticada y el tratamiento se continúa a lo largo de todo el curso de la enfermedad. A la inversa, el término "agudo" significa un suceso o ataque exacerbado, de corta duración, seguido por un período de remisión. Por lo tanto, el tratamiento de trastornos fisiológicos contempla tanto los sucesos agudos como las enfermedades crónicas. En un suceso agudo, el compuesto se administra al inicio de los síntomas y se suspende cuando desaparecen los síntomas.

En otro aspecto la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en una terapia (tal como una terapia descrita anteriormente).

En otro aspecto más la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de glucocorticoides (tal como una enfermedad descrita antes).

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria (tal como una enfermedad artrítica).

En un aspecto adicional más la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En otro aspecto la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, asma y/o EPOC.

Se describe también un método para tratar una enfermedad mediada por el receptor de glucocorticoides (tal como una enfermedad descrita antes), una enfermedad inflamatoria, asma y/o EPOC, en un mamífero (tal como el hombre), que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En el contexto de la presente memoria descriptiva, los términos "terapia" y "tratamiento" incluyen también la prevención y la profilaxis, a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados de manera correspondiente.

10 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, los términos "inhibidor" y "antagonista" significan un compuesto que puede bloquear, parcial o completamente, por cualquier medio, la vía de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el agonista. Un agonista puede ser un agonista total o parcial.

El término "trastorno", a menos que se indique otra cosa, significa cualquier afección y enfermedad asociada con la actividad del receptor de glucocorticoides.

Composición farmacéutica

15 Con el fin de utilizar un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento terapéutico de un mamífero, dicho ingrediente activo se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica.

20 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (ingrediente activo) y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Una realización se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar una enfermedad mediada por el receptor de glucocorticoides (tal como una enfermedad descrita antes), una enfermedad inflamatoria, asma y/o EPOC.

25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0,05 a 99 % p (por ciento en peso), por ejemplo de 0,05 a 80 % p, tal como de 0,10 a 70 % p, (por ejemplo de 0,10 a 50 % p), de ingrediente activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

30 Una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar de una manera estándar para la enfermedad que se desee tratar, por ejemplo por administración tópica (tal como a los pulmones y/o a las vías respiratorias o a la piel), oral, rectal o parenteral. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede formular en la forma de, por ejemplo, un aerosol, un polvo (por ejemplo seco o dispersable), comprimidos, cápsulas, jarabe, gránulos, una solución o suspensión acuosa u oleosa, una emulsión (lipídica), supositorios, pomada, crema, gotas, o una solución o suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril.

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo un comprimido o cápsula que contiene entre 0,1 mg y 10 g de ingrediente activo.

40 En otro aspecto una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea, intraarticular o intramuscular.

En una realización los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran oralmente.

En otra realización los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran por inhalación.

45 Para ayuda de la formulación se pueden utilizar tampones, codisolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol o etanol o agentes complejantes tales como hidroxipropil β -ciclodextrina.

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos pueden tener un recubrimiento entérico mediante medios convencionales que proporcionan, por ejemplo, un recubrimiento de acetato-ftalato de celulosa.

50 La invención se refiere además a terapias o composiciones de combinación en las que los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende

los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran concurrentemente (posiblemente en la misma composición) o secuencialmente con uno o más agentes para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades anteriores.

5 Por ejemplo, para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, EPOC, asma o rinitis alérgica los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden combinar con uno o más agentes para el tratamiento de dicha enfermedad. Cuando dicha combinación es para ser administrada por inhalación, entonces el uno o más agentes se seleccionan de la lista que comprende:

- un inhibidor de la PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un agonista selectivo del adrenoceptor β_2 tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol;
- un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un esteroide (tal como budesonida);
- un modulador de la función del receptor de quimioquinas (tal como un antagonista del receptor CCR1);
- un inhibidor de la función de la quinasa p38;
- un inhibidor de las metaloproteasas de la matriz, lo más preferiblemente dirigido a MMP-2, MMP-9 o MMP-12; o
- un inhibidor de las serina proteasas neutrófilas, lo más preferiblemente elastasa o proteinasa 3 neutrófilas.

20 En otra realización de la invención en la que dicha combinación es para el tratamiento de la EPOC, asma o rinitis alérgica, los compuestos de la fórmula (I) (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar por inhalación o por vía oral y el otro agente, por ejemplo xantina (tal como aminofilina o teofilina) se puede administrar por inhalación o por vía oral. Los compuestos de la fórmula (I), (Ib) o (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el otro agente, por ejemplo xantina se pueden administrar juntos. Se pueden administrar secuencialmente. O se pueden administrar por separado.

25 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. En los Ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

TFA Ácido trifluoroacético;

THF Tetrahidrofurano

DCM Diclorometano

30 HPLC Cromatografía de líquidos de alta resolución;

LC/MS Cromatografía de líquidos en columna/ Espectroscopía de masas;

GC Cromatografía de gases

DMSO Dimetilsulfóxido;

APCI-MS Espectroscopía de masas con ionización química a presión atmosférica;

35 NMP 1-metil-2-pirrolidinona

DIEAN, N-diisopropiletilamina

HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio

r.t temperatura ambiente, que es una temperatura en el intervalo de 16 °C a 25 °C

Métodos generales

40 Los espectros NMR se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX 300 MHz o en un instrumento Varian Inova 400MHz. Los picos centrales de cloroformo-d (H 7,27 ppm), acetona (H 2,05 ppm), diclorometano-d2 (H 5,32 ppm) o DMSO-d₆ (H 2,50 ppm) se utilizaron como referencias internas. Alternativamente, los espectros NMR se registraron en un instrumento Varian Inova Unity 500MHz. Los experimentos de NMR protónica se realizaron utilizando la supresión dual del pico del disolvente residual y del H₂O.

45 Para el análisis por LC/MS se usó el siguiente método:

Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2,1 x 30 mm; Masas por APCI; Caudal 0,7 ml/min; Longitud de onda 254 nm; Disolvente A: agua + 0,1 % de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1 % de TFA; Gradiente 15-95 % de B 2,7 min, 95 % de B 0,3 min.

El siguiente método fue usado para el análisis GC-MS:

- 5 Los espectros de masas de baja resolución y la determinación de masas exacta se registraron en un sistema Hewlett-Packard GC. MS equipado con cámara de ionización EI, 70eV.

El siguiente método fue usado para el análisis por LC:

Método A. Instrumento Agilent 1100; Columna: Kromasil C18 100 x 3 mm, tamaño de partícula 5 μ ,

Disolvente A: 0,1 % de TFA/agua, disolvente B: 0,08 % de TFA/acetonitrilo Caudal: 1 mL/min,

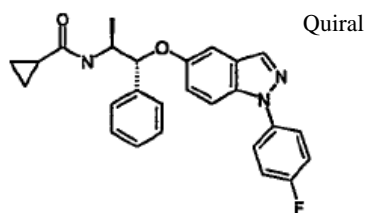
- 10 Gradiente 10-100 % de B 20 min, 100 % de B 1 min. Se midió la absorción a 220, 254 y 280 nm.

Para la HPLC preparativa se utilizó una columna Kromasil KR-100-5-C18 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo/agua (0,1 % de TFA) a un caudal de 10 mL/min.

A menos que se establezca de otra manera, los materiales de partida fueron comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de grado laboratorio y se usaron como se recibieron.

15 Ejemplo 1

N-((1S,2R)-2-[[1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil)ciclopropanocarboxamida

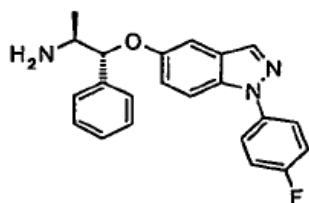


- 20 A una solución en agitación de (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (18 mg, 50 μ mol) en diclorometano (2 ml), se añadió trietilamina (100 μ l), seguida por cloruro de ciclopropanocarbonilo (15 mg, 150 μ mol). Se continuó la agitación durante 20 min a temperatura ambiente, después se separó el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto por HPLC semi-preparativa. Rendimiento 20 mg (95 %).

APCI-MS: m/z 430 [MH⁺]

- 25 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,04 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (br.d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 1,58 (septuplete, J = 4,2 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,67 - 0,53 (m, 2H).

(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (**1a**)



- 30 El compuesto del título se preparó esencialmente por el método descrito por Job & Buchwald: Org. Lett. 2002, 4 (21), 3703-3706,

Se suspendieron 1-(fluorofenil)-5-yodoindazol (43 mg, 0,12 mmol), (1R,2S)-norefedrina (16 mg, 0,1 mmol), yoduro de cobre(I) (2,2 mg, 5 % mol) y carbonato de cesio (84 mg, 0,26 mmol) en butironitrilo (1 mL). Se tapó el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 125 °C. Se siguió el progreso de la reacción por HPLC (R.P. C-18, gradiente 20-90 % de CH₃CN en agua, 0,1 % de TFA). Después de 7,5 h adicionales se añadieron (1R,2S)-norefedrina (70 mg), yoduro

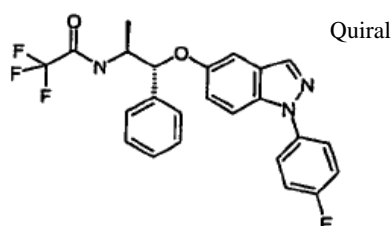
de cobre (I) (16 mg) y carbonato de cesio (136 mg) y se continuó la agitación a 125 °C. Después de 2 h se consumió todo el 1-(fluorofenil)-5-yodoindazol y se enfrió la mezcla, se filtró y se evaporó. La cromatografía rápida (SiO₂, gradiente de 0-30 % de MeOH en EtOAc) dió el compuesto del título (19 mg, 41 %).
APCI-MS m/z: 362,2 [MH⁺].

5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆+ D₂O, TFA añadido): 8,16 (1H, d), 7,76-7,68 (3H, m), 7,43-7,28 (8H, m), 7,12 (1H, d), 5,64 (1H, d), 3,70 (1H, qd), 1,16 (3H, d).

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): -115,97 (tt, no resuelto).

Ejemplo 2

2,2,2-Trifluoro-N-((1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil)acetamida



10

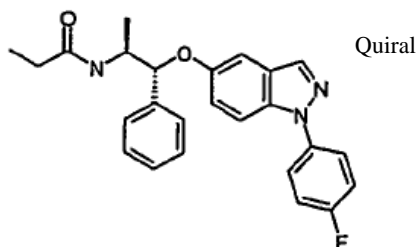
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μmol) y anhídrido trifluoroacético (31 mg, 150 μmol). Rendimiento 18 mg (78 %).

APCI-MS: m/z 458 [MH⁺]

15 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,62 (br.d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 3

N-((1S,2R)-2-[[1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil)propanamida



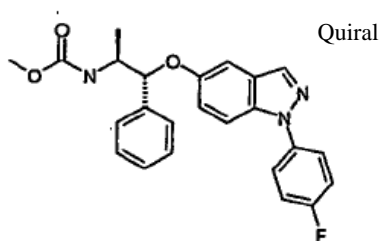
20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 14 mg, 38 μmol) y cloruro de propanoilo (10 mg, 114 μmol). Rendimiento 14 mg (90 %).

APCI-MS: m/z 418 [MH⁺]

25 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,03 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,38 - 7,26 (m, 5H), 7,23 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 4

((1S,2R)-2-[[1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil)carbamato de metilo



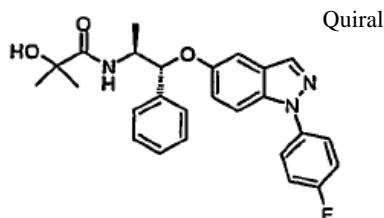
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 14 mg, 38 μmol) y clorocarbonato de metilo (11 mg, 114 μmol). Rendimiento 14 mg (90 %).

APCI-MS: m/z 420 [MH^+]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,03 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 5H), 7,24 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,43 (br.d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 5

N-[(1R,2S)-1-[[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida



10

A una solución en agitación de (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (18 mg, 50 μmol) en diclorometano (2 ml), se añadió trietilamina (100 μl), seguida por acetato de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoetilo (24 mg, 150 μmol). Se continuó la agitación durante 20 min a temperatura ambiente, se separó después el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en etanol (1 ml). Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 1 ml), y se agitó la mezcla a 80 $^\circ\text{C}$ durante 30 min. Después se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con TFA, y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto por HPLC semi-preparativa. Rendimiento 22 mg (96 %).

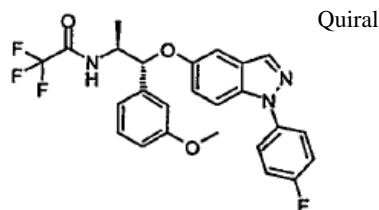
15

APCI-MS: m/z 448 [MH^+]

- 20 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 6

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida



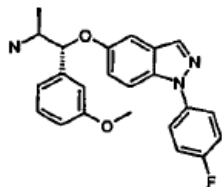
25

Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (90 mg, 230 μmol) y anhídrido trifluoroacético (98 mg, 460 μmol). Rendimiento 101 mg (90 %).

APCI-MS: m/z 488 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,60 (br.d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,24 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 5,48 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

(1R,2S)-1-[[1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**)



5

Se suspendieron 1-(fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (338 mg, 1 mmol), (1R,2S)-2-amino-1-(3-metoxifenil)propan-1-ol (220 mg, 1,2 mmol), yoduro de cobre(I) (19 mg, 100 μmol , 10 % mol), y carbonato de cesio (764 mg, 2 mmol) en butironitrilo (2 ml). Se tapó el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 125 °C durante 5 h. Después se enfrió la mezcla, se separó el precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Se concentraron las soluciones orgánicas reunidas a presión reducida. Se aisló el producto por cromatografía rápida en gel de sílice (gradiente de 0-30 % de MeOH en EtOAc) para obtener el compuesto del subtítulo (148 mg, 38 %).

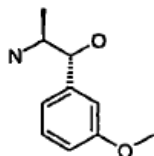
10

APCI-MS m/z : 392 [MH^+].

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 4H), 7,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 5,04 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,22 (quintuplete, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H)

15

(1R,2S)-2-Amino-1-(3-metoxifenil)propan-1-ol (**6b**)



A una solución en agitación de [(1S,2R)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo (317 mg, 1,13 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadió agua (3 ml), y TFA (5 ml), de tal manera que se obtuvo una solución límpida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, después se vertió en agua (30 ml). Se lavó la capa acuosa con diclorometano (30 ml), y se alcalinizó ($\text{pH} \approx 10$) por la adición de NaOH acuoso 10 N. Se añadió salmuera (20 ml), y se extrajo la solución con diclorometano (3 x 30 ml). Se secaron los extractos con Na_2SO_4 , y se separó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 179 mg (88 %).

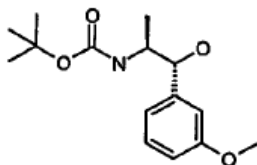
20

25

APCI-MS m/z : 182 [MH^+].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,19 (dt, $J = 11,3, 6,5$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H)

[(1S,2R)-2-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo (**6c**)



30

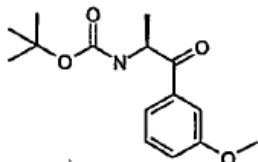
Se sintetizó análogamente al método descrito por J. Yin et al, J. Org. Chem., 71, 840-843 (2006).

Se agitó una mezcla de [(1S)-2-(3-metoxifenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (13,6 g, 48,7 mmol), isopropóxido de aluminio (1,99 g, 9,70 mmol), 2-propanol (41 mL, 535 mmol) en tolueno (63 mL) en una atmósfera de argón a 50 °C durante la noche. La LC/MS mostró la conversión completa en el alcohol. Se sometió la mezcla a reparto entre acetato de etilo (200 mL) y ácido clorhídrico (1 M, 200 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (200

mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del subtítulo como un jarabe (13,5 g). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,83 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,00 (br.s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,04 (br.s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

5 **[(1S)-2-(3-Metoxifenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (6d)**

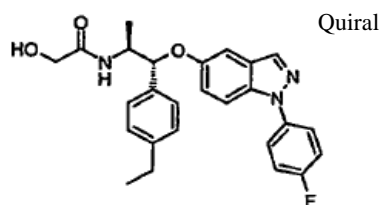


10 A una solución en agitación de N^2 -(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-metoxi-*N*-metil-1-alaninamida (777 mg, 3,3 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió una solución de bromo(3-metoxifenil)magnesio (1 M en THF, 10 ml, 10 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h, después se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). Después de agitar durante 30 min, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 , y se separó el disolvente a vacío. El compuesto del subtítulo se aisló por cromatografía rápida en gel de sílice (*n*-heptano/acetato de etilo, gradiente de 20 a 50 % de acetato de etilo). Rendimiento 471 mg (94 %).

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,28 (quintuplete, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 7

N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi]propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida

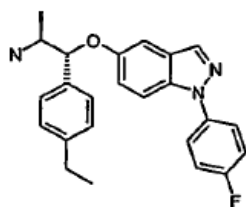


20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 5 utilizando (1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-2-amina (20 mg, 50 μmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (21 mg, 150 μmol). Rendimiento 21 mg (91 %).

APCI-MS: m/z 448 [MH^+]

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 5H), 7,23 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 16,8, 15,9$ Hz, 2H), 2,62 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-2-amina (7a)

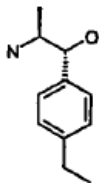


30 Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 (etapa 6a), utilizando (1R,2S)-2-amino-1-(4-etilfenil)propan-1-ol (440 mg, 1,3 mmol). Rendimiento 239 mg (47 %).

APCI-MS: m/z 390 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,16 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,14 (m, 6H)

(1*R*, 2*S*)-2-Amino-1-(4-etilfenil)propan-1-ol (**7b**)

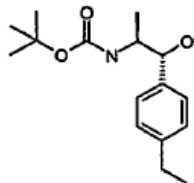


5 A una solución en agitación de [(1*S*,2*R*)-2-(4-etilfenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo (450 mg, 1,51 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió HCl acuoso (6 N, 3 ml), y se continuó la agitación durante 3,5 h. Después se diluyó la mezcla con agua (10 ml), y se separó el acetonitrilo a vacío. Se lavó la mezcla con diclorometano (20 ml). Se alcalinizó entonces la capa acuosa ($\text{pH} \approx 10$) por adición de NaOH acuoso (10 N), y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 , se separó el disolvente a vacío para obtener un sólido blanco, 280 mg (97 %).

10 APCI-MS: m/z 180 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 5,05 (br.s, 1H), 4,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,85 (quintuplete, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,58 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

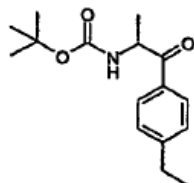
[(1*S*,2*R*)-2-(4-etilfenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo (**7c**)



15 Se utilizó el procedimiento descrito por J. Yin *et al.*, J. Org. Chem. 2006, 71, 840 - 843). Se calentó una mezcla de [(1*S*)-2-(4-etilfenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo (555 mg, 2 mmol), $\text{Al}(\text{iPr})_3$ (81 mg, 0,4 mmol), 2-propanol (1,32 g, 22 mmol), y tolueno (2,6 ml, 1,3 ml/mmol) en un vial sellado a 50 °C durante la noche. Después se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se sofocó con HCl acuoso (1 N, 10 ml), y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con agua (80 ml), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. Por trituración con *n*-heptano (30 ml) se obtuvo el compuesto del subtítulo como un precipitado incoloro, 137 mg. Se concentró la solución de *n*-heptano a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía rápida en gel de sílice para dar la segunda tanda del compuesto del subtítulo, 318 mg. Rendimiento total 455 mg (81 %).

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, parcialmente cubierto con la señal del disolvente), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,83 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,62 (br.s, 1H), 4,01 (br.s, 1H), 2,65 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

25 [(1*S*)-2-(4-etilfenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo (**7d**)



30 A una suspensión en agitación de limaduras de magnesio (243 mg, 10 mmol) en THF seco (10 ml), se añadió una solución de 1-bromo-4-etilbenceno (1,85 g, 10 mmol) en THF seco (10 ml), seguido por un pequeño cristal de yodo. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de N^2 -(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-metoxi-*N*-metil-1-alaninamida (464 mg, 2 mmol) en THF seco (15 ml), y se continuó la agitación durante 5 h a temperatura ambiente. Después se sofocó la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso saturado (25 ml), se agitó durante 30 min, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 , y el disolvente se separó a presión

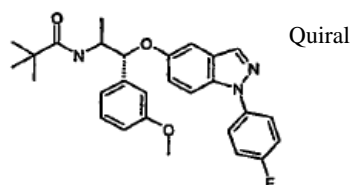
35

reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro, 718 mg, 70 % de pureza (determinada por NMR). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,60 (br.d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,28 (quintuplete, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,73 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 8

N-{2-[1-(4-Fluoro-fenil)-1H-indazo-5-iloxi]-2-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil}-2,2-dimetil-propionamida



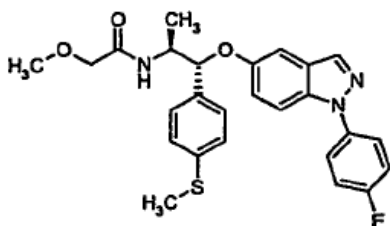
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**6a**, 110 mg, 200 μmol) y cloruro de pivaloilo (0,070 ml, 560 μmol). Rendimiento 86 mg (90 %).

10 APCI-MS: m/z 476,1 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,18 (br, 1H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,0-6,94 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

Ejemplo 9

15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-metoxi-acetamida

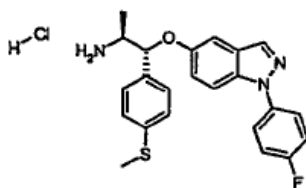


Se añadió cloruro de metoxiacetilo (10 μL , 0,11 mmol) a una suspensión de hidrocloreto de (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (40 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (42 μL , 0,3 mmol) en THF (1 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min y después se sofocó añadiendo agua, se diluyó la mezcla con un pequeño volumen de MeCN de manera que se obtuvo una solución. Se purificó esta mezcla cruda por HPLC semi-preparativa utilizando una columna Kromasil® C18 250x20mm, de 5 μm . Caudal 10 mL/min, 20 min de gradiente de 20 % - 90 % de MeCN en agua seguido por concentración isocrática final hasta que se eluyó el producto. Para detección se usó UV=254 nm. Las fracciones con producto se reunieron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 30 mg (69 %).

25 APCI-MS: m/z 480,1 [MH^+]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,17 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 3H), 7,68 (d, $J = 9,16$ Hz, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 2,12$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 5,97$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,70 (dd, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,77$ Hz, 3H).

Hidrocloreto de (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (**9a**).



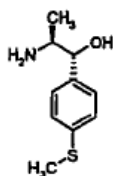
30

Se suspendieron (1R,2S)-2-amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol (595 mg, 3 mmol), 1-(fluorofenil)-5-yodindazol (913 mg, 2,7 mmol), CuI (28 mg, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (1,95 g, 6 mmol) en butironitrilo (5 mL) y tolueno (2 mL). Se selló el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a +125 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se sometió a reparto entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se concentraron y se purificaron por HPLC semi-preparativa utilizando una columna Kromasil® C18 250 x 20 mm, 5 µm. Caudal 10 mL/min, 20 min de gradiente de 20 % - 90 % de MeCN en agua. Para detección se usó UV=254 nm. Se reunieron las fracciones con producto y se separaron los disolventes por evaporación. Se purificó además este material disolviéndolo en EtOAc y aplicándolo sobre una corta columna de sílice, se podría eliminar la impureza utilizando EtOAc como eluyente, se eluyó el producto deseado utilizando NH₃ 0,35 N en solución de MeOH 5 %/ EtOAc, (preparada diluyendo 1 volumen de NH₃ 7 N en MeOH, comercialmente disponible, con 19 volúmenes de EtOAc). Se evaporaron los disolventes y el material residual se evaporó en MeOH varias veces. El material pegajoso residual se disolvió en MeCN y se añadió HCl 5-6 N en 2-propanol, se separó entonces el disolvente por evaporación para obtener el compuesto del subtítulo como una sal sólida de color beige. Rendimiento 300 mg (25 %).

APCI-MS: m/z 408,1 [MH⁺ -HCl]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (brs, 3H), 8,20 (d, J= 0,93 Hz, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,45 - 7,24 (m, 7H), 7,14 (d, J= 2,26 Hz), 5,69 (d, J=2,92 Hz, 1H), 3,65 (brm, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,19 (d, J= 6,77 Hz, 3H).

(1R,2S)-2-Amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol (**9b**)



El compuesto del subtítulo se preparó siguiendo un procedimiento descrito por: M. Osorio-Olivares *et al.* Bioorg. Med. Chem. 12 (2004) 4055-4066.

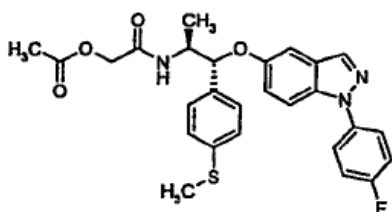
Se disolvió (S)-2-trifluoroacetamido-1-(4-metiltiofenil)-1-propanona (1,9 g, 6,6 mmol; M. Osorio-Olivares *et al.* Tetrahedron: Asymmetry 14 (2003) 1473-1477) en EtOH al 99,5 % (65 mL). Se añadió NaBH₄ (1,24 g, 33 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 h. Se separaron los disolventes por evaporación, se añadió agua (75 mL), se extrajo la mezcla con DCM (2 x 75 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el aceite residual en Et₂O y se añadió HCl 5-6 N en 2-propanol (10 mL), se recogió la sal precipitada y se lavó con éter. Se obtuvieron 1,46 g (96 % de rendimiento) como la sal hidrocloreto. La NMR mostró una mezcla 84:16 de los dos posibles diastereoisómeros. El principal diastereoisómero se aisló por HPLC preparativa utilizando una columna XTerra®Prep MS C18 OBD™, 5 µm, 19 x 50 mm. 20 min de gradiente de 10-30 % de MeCN en (agua + 2 mL NH₃/L). Se reunieron las fracciones más puras y se liofilizaron para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento 595 mg (45 %).

APCI-MS: m/z 198,1 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,33 - 7,24 (m, 4H), 4,54 (d, J= 4,91 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,05 (d, J= 6,63 Hz, 3H).

Ejemplo 10

Acetato de N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]carbamoilmetilo.



Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (32 µL, 0,3 mmol) a una solución de hidrocloreto de (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (9a) (97 mg, 0,22 mmol) y N-etildiisopropilamina (120 µL, 0,7 mmol) en THF (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió otra porción de reactivos, N-etildiisopropilamina (120 µL, 0,7 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (32 µL, 0,3 mmol) y después de otros

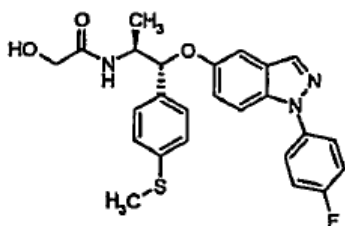
15 min se sofocó la reacción por adición de agua. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC semi-preparativa utilizando una columna Kromasil® C18 250 x 20 mm, 5 µm. Caudal 10 mL/min, 20 min de gradiente de 20 % - 90 % de MeCN en agua seguido por concentración isocrática final hasta que se eluyó el producto. Para detección se usó UV=254 nm. Las fracciones con producto se reunieron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 67 mg (60 %).

APCI-MS: m/z 508,1 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,92 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,44 - 7,17 (m, 7H), 7,09 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 4,40 (dd, 2H), 4,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 11

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida.



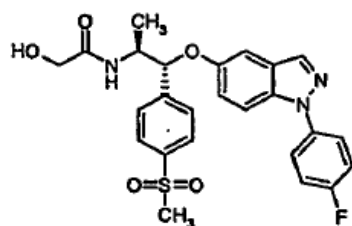
Se disolvió acetato de N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]carbamoilmetilo (10) (47 mg, 0,09 mmol) en MeOH (5 mL), agua (1 mL) y NH₃ al 28 % (acuoso) (1 mL). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó el MeOH por evaporación y el material residual se diluyó con agua, la suspensión formada se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 36 mg (89 %).

APCI-MS: m/z 465,9 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,89 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,10 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,77 Hz, 3H).

Ejemplo 12

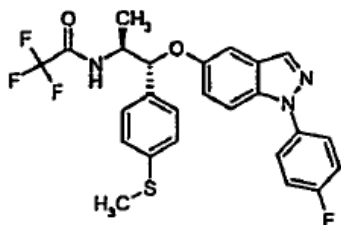
N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida



Se disolvió N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida (11) (80 mg, 0,17 mmol) en AcOH (1 mL), se añadió peróxido de hidrógeno al 35 % (1 mL, 12,14 mmol) y se agitó la mezcla a +60 °C durante 1,5 h. Se liofilizó la mezcla de reacción para dar un producto crudo como un aceite pegajoso. Se purificó adicionalmente el producto crudo por HPLC utilizando una columna XBridge™ Prep C18 5 µm OBD™ 30 x 150 mm [Caudal =20 mL/min, 30 min de gradiente de 10-60 % de MeCN en (H₂O + 2 mL de NH₃/L), para detección se usó UV=220 nm]. Se reunieron las fracciones que contienen el producto y se liofilizaron para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 26 mg (30 %).

APCI-MS: m/z 498,1 [MH⁺]

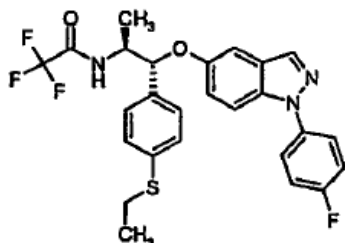
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (d, J = 0,61 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 9,2,2,48 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 4,95 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,72 Hz, 3H).

Ejemplo 13**2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]acetamida.**

Se disolvió hidrocloreto de (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (9a) (150 mg, 0,34 mmol) en MeOH (2 mL). Se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (128 μ L, 1,02 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min, se añadió trifluoroacetato de etilo (83 μ L, 0,7 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se evaporó la mezcla de reacción y el material residual se purificó por HPLC semi-preparativa utilizando una columna Kromasil® C18 250 x 20 mm, 5 μ m. Caudal 10 mL/min, 20 min de gradiente de 20 % - 90 % de MeCN en agua seguido por concentración isocrática final hasta que se eluyó el producto. Para detección se usó UV=254 nm. Las fracciones con producto se reunieron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 128 mg (74 %).

APCI-MS: m/z 504,1 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,51 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,79 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,11 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 6,37 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,77 Hz, 3H).

Ejemplo 14**N-[(1R,2S)-1-(4-etilsulfanilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida.**

Se suspendieron (1R,2S)-2-amino-1-[4-(etiltio)fenil]propan-1-ol (526 mg, 2,49 mmol), 1-(fluorofenil)-5-yodindazol (676 mg, 2 mmol), CuI (24 mg, 0,13 mmol) y Cs₂CO₃ (1,6 g, 5 mmol) en butironitrilo (5 mL) y tolueno (0,5 mL). Se selló el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a +125 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se sometió a reparto entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Se filtró la fase orgánica a través de una corta columna de sílice y se lavaron las impurezas con EtOAc, se eluyó el producto intermedio crudo utilizando NH₃ 0,35 N en MeOH al 5% /EtOAc (preparado diluyendo 1 volumen de NH₃ 7 N en MeOH, comercialmente disponible con 19 volúmenes de EtOAc). Se separaron los disolventes por evaporación para dar 515 mg de la amina intermedia cruda (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(etiltio)fenil]propan-2-amina.

APCI-MS: m/z 422,1 [MH⁺], quedando sin reaccionar la principal impureza (1R,2S)-2-amino-1-[4-(etiltio)fenil]propan-1-ol.

Se disolvió la amina cruda en MeOH (15 mL) y se trató con un exceso de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (629 μ L, 5 mmol) y trifluoroacetato de etilo (595 μ L, 5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y se purificó por HPLC utilizando una columna Kromasil® 100-10-C18 250x50 mm. Caudal 40 mL/min, 10 min de gradiente de 50 % - 90 % de MeCN en agua seguido por concentración final isocrática durante 30 min hasta que haya eluido el producto. Para detección se usó UV=254 nm. Las fracciones con producto se reunieron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 380 mg (36 %).

APCI-MS: m/z 518,1 [MH⁺]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,49 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,46 - 7,23 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 9,16, 2,52 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,94 (q, J = 7,29 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 6,77 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,17 Hz, 3H)

(1*R*,2*S*)-2-Amino-1-[4-(etiltio)fenil]propan-1-ol (**14a**)

5 El compuesto del subtítulo se preparó siguiendo un procedimiento descrito por: M. Osorio-Olivares *et al.* Bioorg. Med. Chem. 12 (2004) 4055-4066.

Se disolvió (S)-2-trifluoroacetamido-1-(4-etiltiofenil)-1-propanona (1,08 g, 3,5 mmol; M. Osorio-Olivares *et al.* Tetrahedron: Asymmetry 14 (2003) 1473-1477) en EtOH al 99,5 % (35 mL). Se añadió NaBH_4 (0,67 g, 17,7 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 h.

10 Se separaron los disolventes por evaporación y el material residual se suspendió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, se disolvió el aceite residual en Et_2O , la adición de HCl 5-6 N en 2-propanol dio como resultado la precipitación de una sal hidrocioruro, se recogió esta sal por filtración, se lavó con éter y se secó hasta peso constante. Se obtuvieron 845 mg (97 %) del compuesto del subtítulo como la sal hidrocioruro y como una mezcla 85:15 de los dos posibles diastereoisómeros.

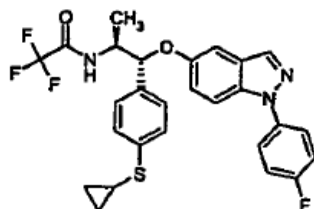
15 El principal diastereoisómero se aisló por HPLC preparativa utilizando una columna XTerra® Prep MS C_{18} OBD™, 5 μm , 19 x 50 mm. 20 min de gradiente de 10-30 % de MeCN en (agua + 2 mL NH_3/L). Se reunieron las fracciones más puras y se liofilizaron para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento 526 mg (71 %).

APCI-MS: m/z 212,1 [MH^+]

20 ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,36 -7,26 (m, 4H), 4,46 (d, J = 5,44 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,94 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,64 Hz, 3H).

Ejemplo 15

N-[(1*R*,2*S*)-1-(4-ciclopropilsulfanilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi]propan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.

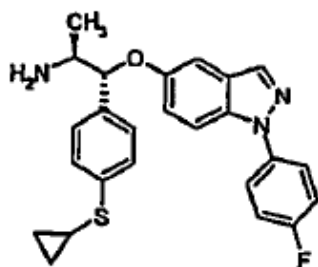


25 Se disolvió (1*R*,2*S*)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(ciclopropiltio)fenil]propan-2-amina (62 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 mL), se añadieron 1,1,3,3-tetrametilguanidina (100 μL , 0,8 mmol) y trifluoroacetato de etilo (83 μL , 0,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se separaron los disolventes por evaporación y el material residual se trató con agua y unas gotas de HCl diluido (acuoso) hasta que estuvo ligeramente ácido. La suspensión formada se extrajo con DCM y EtOAc, las fases orgánicas reunidas se concentraron y se purificaron por HPLC semi-preparativa utilizando una columna Kromasil® C18 250 x 20 mm, 5 μm . Caudal 10 mL/min, 15 min de gradiente de 50 % - 90 % de MeCN en agua seguido por concentración isocrática final hasta que se eluyó el producto. Para detección se usó UV=254 nm. Las fracciones con producto se reunieron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 59 mg (79 %).

35 APCI-MS: m/z 530,1 [MH^+]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,51 (brs, 1H), 8,18 (d, J = 0,79 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,44 - 7,28 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 9,02, 2,39 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,99 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,77 Hz, 3H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,60 - 0,46 (m, 2H)

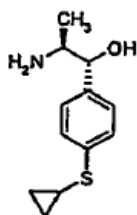
(1*R*,2*S*)-1-[[1-(4-Fluorofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(ciclopropiltio)fenil]propan-2-amina (**15a**)



Se suspendieron (1R,2S)-2-amino-1-[4-(ciclopropiltio)fenil]propan-1-ol (103 mg, 0,46 mmol), 1-(fluorofenil)-5-yodindazol (170 mg, 0,5 mmol), CuI (5 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (325 mg, 1 mmol) en butironitrilo (1 mL) y tolueno (0,5 mL). Se selló el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a +125°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con EtOAc (5 mL), se lavó con agua (2x1 mL). Se filtró la fase orgánica a través de una corta columna de sílice y se lavaron las impurezas con EtOAc, se eluyó el producto intermedio crudo utilizando NH₃ 0,35 N en MeOH al 5 % /EtOAc (preparado diluyendo 1 volumen de NH₃ 7 N en MeOH, comercialmente disponible, con 19 volúmenes de EtOAc). Se separaron los disolventes por evaporación y el material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa utilizando una columna XTerra® Prep MS C₁₈ OBD™, 5 µm, 19 x 50 mm. 15 min de gradiente de 20-80 % de MeCN en (agua + 2 mL de NH₃/L). Se reunieron las fracciones que contienen el producto y se liofilizaron para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido higroscópico. Rendimiento 62 mg (31 %). APCI-MS: m/z 434,1 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (d, J = 0,93 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,57 (dt, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 7H), 7,09 (d, J = 1,99 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,63 Hz, 3H), 1,06 (m, 2H), 0,59 (m, 2H)

(1R,2S)-2-Amino-1-[4-(ciclopropiltio)fenil]propan-1-ol (**15b**)



El compuesto del subtítulo se preparó en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito por: M. Osorio-Olivares *et al.* Tetrahedron: Asymmetry 14 (2003) 1473-1477, y M. Osorio-Olivares *et al.* Bioorg. Med. Chem. 12 (2004) 4055-4066.

A una solución en agitación de cloruro de N-(trifluoroacetil)-1-alanilo (6,5 g, 32 mmol) y sulfuro de ciclopropil-fenilo (5 g, 33,28 mmol) en DCM (30 mL), se añadió AlCl₃ (4,27 g, 32 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente 17 h, se enfrió en un baño de agua y hielo y se sofocó lentamente por adición de HCl 1 N (acuoso) (50 mL). Se extrajo la mezcla con DCM (2x50 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo como un aceite. La adición de heptano no sirvió para dar un sólido, se disolvió el aceite en DCM y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice para separar algunas impurezas.

El producto crudo presentó algunas trazas de la (S)-2-trifluoroacetamido-1-(4-ciclopropiltiofenil)-1-propanona deseada por GC/MS, m/z = 317.

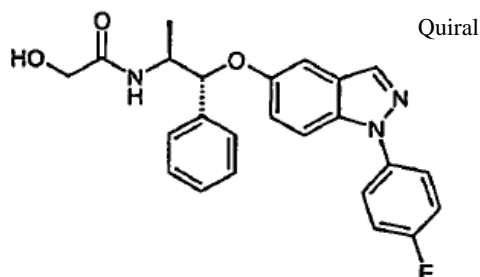
Se disolvió el material crudo en EtOH al 99,5 % (100 mL), se añadió NaBH₄ (1,95 g, 51,5 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 h. El análisis por LC/MS demostró trazas del producto deseado, APCI-MS: m/z 224 [MH⁺]. Se separaron los disolventes por evaporación, se añadió agua (100 mL) y la suspensión formada se extrajo con DCM. Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo por HPLC preparativa utilizando una columna XTerra® Prep MS C₁₈ OBD™, 5 µm, 19 x 50 mm. 20 min de gradiente de 10-40 % de MeCN en (agua + 2 mL de NH₃/L). Se reunieron las fracciones que contienen el producto y la purificación se repitió una vez más como antes. Se reunieron las fracciones más puras y se liofilizaron para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro higroscópico. Rendimiento 103 mg (1,4 %).

APCI-MS: m/z 224,1 [MH⁺]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7,36 (d, $J = 8,49$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,36$ Hz, 2H), 4,44 (d, $J = 5,44$ Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 6,64$ Hz, 3H), 0,64 - 0,57 (m, 2H)

Ejemplo 16

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenilpropan-2-il]-2-hidroxi-acetamida



5

Se preparó como se describe en el Ejemplo 7 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 149 mg, 0,41 mmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (49 μL , 0,45 mmol). Rendimiento 125 mg (72 %).

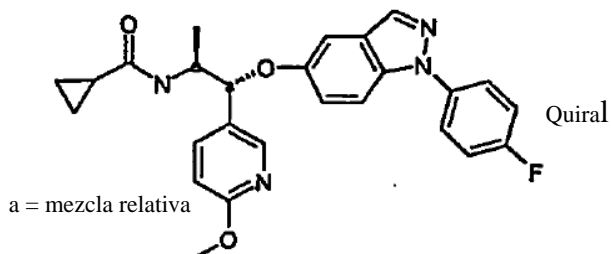
APCI-MS: m/z 420,1 [MH^+]

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 6H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 17

N-[(1R*,2S*)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida



15

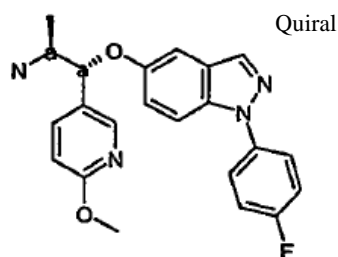
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 con el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 461,1 [MH^+]

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,22 (1H, d); 8,06 (1H, s); 7,80 - 7,69 (4H, m); 7,52 (1H, d); 7,34 (2H, dd); 7,23 (2H, dd); 7,19 (1H, d); 6,74 (1H, d); 5,45 (1H, d); 4,37 - 4,27 (1H, m); 3,85 (3H, s); 1,54 (1H, ddd); 1,27 (3H, d); 0,79 - 0,73 (1H, m); 0,69 - 0,53 (3H, m).

(1R*,2S*)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-amina (**17a**)



a = mezcla relativa

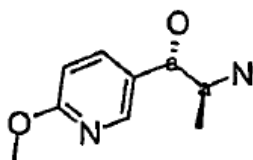
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 con el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 393,1 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,21 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,78 - 7,70 (3H, m); 7,65 (1H, d); 7,38 - 7,14 (4H, m); 6,68 (1H, d); 5,23 (1H, d); 3,98 (1H, q); 3,82 (3H, s); 1,85 - 1,79 (1H, m); 1,65 - 1,58 (1H, m); 1,27 (3H, d)

5 (1*R**, 2*S**)-2-Amino-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ol

1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitro-propan-1-ol (**17b**)



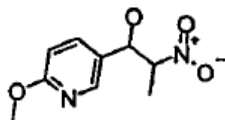
a = mezcla relativa

10 Se disolvió 1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitro-propan-1-ol (**17c**) (2,20 g, 10,37 mmol) en metanol (410 mL) y se hidrogenó utilizando un reactor de hidrogenación H-Cube™ (THALES nanotechnology) equipado con un cartucho de Pd al 10 %/C. Se fijó el caudal a 0,8 mL/min, la temperatura a 80 °C y la producción de hidrógeno a modo completo. Después de evaporación de la solución se separaron los diastereoisómeros por HPLC preparativa (XTerra C18, 19 x 50 mm) utilizando un gradiente de 5-30 % de acetonitrilo en agua (+1 % de NH₃) dando el compuesto del subtítulo 17b (448 mg, 24 %).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (1H, d); 7,63 (1H, dd); 6,76 (1H, d); 4,29 (1H, d); 3,82 (3H, s); 2,90 (1H, quintuplete); 0,87 (3H, d).

APCI-MS: m/z 183,0 [MH⁺].

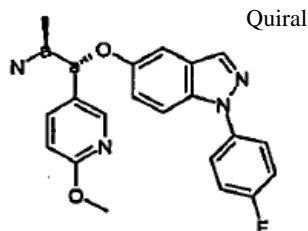
1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitro-propan-1-ol (**17c**)



20 A un matraz de fondo redondo se añadió sulfato de magnesio anhidro (4,77 g, 40 mmol) y nitroetano (15 ml). Se hizo el vacío al matraz y se llenó con argón. Se agitó enérgicamente la mezcla de reacción para obtener una suspensión homogénea antes de añadir 6-metoxinicotinaldehído (2,37 g, 18 mmol en 5 mL de nitroetano). Después de agitar se añadió en 5 min 2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobicyclo[3,3,3]undecano,2,8,9-tris(1-metiletilo) (1082 mg, 3,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente antes de que fuera purificada por cromatografía rápida (SiO₂, heptano-acetato de etilo). Rendimiento 2,22 g, 58 %.

25 APCI-MS: m/z 213,1 [MH⁺].

(1*R**, 2*S**)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-amina



a = mezcla relativa

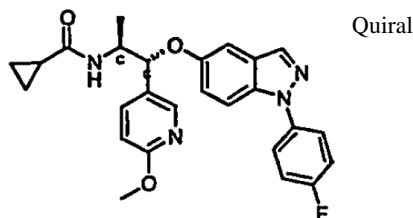
30 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 con el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 393,1 [MH⁺]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,21 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,78 - 7,70 (3H, m); 7,65 (1H, d); 7,38 - 7,14 (4H, m); 6,68 (1H, d); 5,23 (1H, d); 3,98 (1H, q); 3,82 (3H, s); 1,85 - 1,79 (1H, m); 1,65 - 1,58 (1H, m); 1,27 (3H, d).

Ejemplo 18

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida



5

ISÓMERO 2
c = absoluto relativo

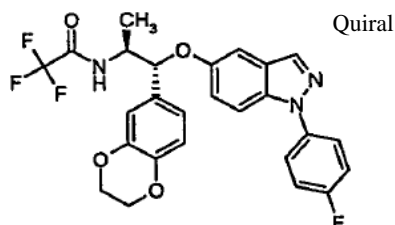
La mezcla racémica de N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida (**16**) se separó en una columna Thales SFC, Chiralpak IA (75 % de CO_2 , 25 % de MeOH) recogiendo el segundo pico de elución. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,22 (1H, d); 8,06 (1H, s); 7,80 - 7,69 (4H, m); 7,52 (1H, d); 7,34 (2H, dd); 7,23 (2H, dd); 7,19 (1H, d); 6,74 (1H, d); 5,45 (1H, d); 4,37 - 4,27 (1H, m); 3,85 (3H, s); 1,54 (1H, ddd); 1,27 (3H, d); 0,79 - 0,73 (1H, m); 0,69 - 0,53 (3H, m).

10

APCI-MS: m/z 461,1 [MH^+].

Ejemplo 19

N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida.



Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,095 mL, 0,67 mmol) a 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)propan-2-amina (300 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (0,235 mL, 1,69 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente. Después de 20 min se añadió otra porción de trietilamina (0,103 mL, 0,74 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,050 mL, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante otros 20 min, se concentró, se diluyó con NaHSO_4 al 10 % (acuoso) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaHSO_4 al 10 % (acuoso). El producto crudo se purificó además por HPLC. Rendimiento 230 mg (79 %).

20

Se realizó el análisis quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IB, 150 x 0,46 mm, EtOH al 15 %/ iso-hexano, 0,5 mL/min, UV=254 nm: >99 % ee, Tiempo de retención=15,57 min.

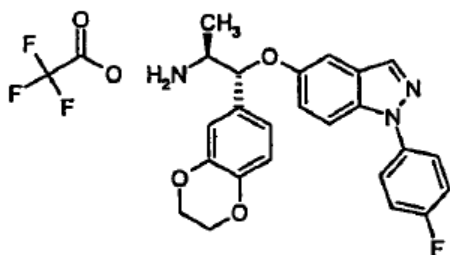
25

APCI-MS: m/z 516,1 [MH^+]

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,47 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,89-6,79 (m, 3H), 5,19 (d, 1H), 4,18 (s+m, 4H+1H), 1,31 (d, 3H).

30

2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)propan-2-amina. (**19a**)

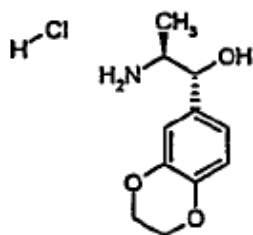


El compuesto del subtítulo se preparó esencialmente por el método descrito por Job & Buchwald: *Org. Lett.* 2002, 4 (21), 3703-3706.

5 Se calentó una mezcla de hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)propan-1-ol (246 mg, 1,00 mmol), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (406 mg, 1,20 mmol), yoduro de cobre(I) (38,1 mg, 0,20 mmol) y Cs₂CO₃ (979 mg, 3,00 mmol) en butironitrilo (3 mL) durante 5 h a +100 °C en un tubo de reacción sellado, purgado con argón. Se enfrió la mezcla de reacción, se sometió a reparto entre DCM (20 mL) y agua (5 mL), se añadió salmuera (5 mL). La capa acuosa se extrajo con otra porción de DCM (20 mL). Las fases de DCM reunidas (40 mL) se filtraron a través de una columna de 10 g de sílice, se utilizó EtOAc (40 mL) para lavar la columna. Se lavó el
10 producto crudo de la columna utilizando NH₃ 0,35 M en MeOH al 5 %/EtOAc (150 mL). Se separaron los disolventes por evaporación. El producto crudo se purificó además por HPLC. Las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para dar la sal de TFA del producto deseado. La NMR mostró el 4 % en moles del segundo conjunto de señales originadas por el diastereoisómero. Rendimiento 125 mg (23 %).
APCI-MS: m/z 420,1 [MH⁺-TFA]

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, 1H), 8,11 (brs, 3H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92-6,85 (m, 3H), 5,51 (d, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,68 (brm, 1H), 1,18 (d, 3H).

Hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)propan-1-ol. (19b)

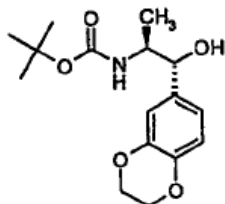


20 Se añadió HCl 5-6 N en 2-propanol (8 mL, 40-48 mmol) a (1R,2S)-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,1 g, 10,02 mmol) en acetato de etilo (40 mL) a +40 °C y se agitó durante 3 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se concentró por evaporación. Se añadió éter y se recogió la sal por filtración y se lavó con éter. Se encontró que la sal era higroscópica. Rendimiento 2,10 g (85 %)

APCI-MS: m/z 210 [MH⁺-HCl]

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01 (brs, 3H), 6,87-6,76 (m, 3H), 5,93 (brd, 1H), 4,79 (brt, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,32 (brm, 1H), 0,94 (d, 3H).

*(1R,2S)-1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo. (19c)*



30 Se llevó a cabo la reducción catalítica diastereoselectiva de Meerwein-Ponndorf-Verley por el método descrito por Jingjun Yin *et. al.* *J. Org. Chem.* 2006, 71, 840-843,

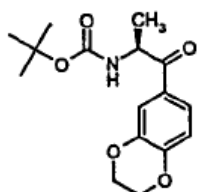
Se agitaron (S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,76 g, 12,23 mmol), isopropóxido de aluminio (0,5 g, 2,45 mmol) y 2-propanol (12 mL, 157,75 mmol) en tolueno (22 mL) a +50 °C bajo argón durante 16 h.

5 Se vertió la mezcla de reacción sobre HCl 1 M (150 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (250 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (2x50 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida sobre sílice utilizando EtOAc:hexano (1:2) como eluyente. Se reunieron las fracciones que contienen el producto. Se separó el disolvente por evaporación para dar el producto deseado como un sólido incoloro. Rendimiento 3,19 g (84 %)

APCI-MS: m/z 236, 210, 192 [MH⁺-tBu-18, MH⁺-BOC, MH⁺-BOC-18]

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,80-6,70 (m, 3H), 6,51 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,36 (t, 1H), 4,19 (s, 4H), 3,49 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 0,93 (d, 3H).

(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo. (19d)



15 Una suspensión de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3 g, 12,92 mmol) en THF (30 mL) se puso bajo una atmósfera protectora de argón y se enfrió de -15 a -20 °C, se añadió cloruro de isopropilmagnesio, 2 M en THF (6,5 mL, 13,00 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. Cuando la suspensión empezó a disolverse, se dejó que la temperatura alcanzara los 0 °C, se añadió una solución recientemente preparada de bromuro de (2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)magnesio, 0,7 M en THF (20 mL, 14,00 mmol). Se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción durante 17 h.

20 Se enfrió HCl 1 N (300 mL) en un baño de hielo a +10 °C, se vertió la mezcla de reacción sobre la solución acuosa ácida, se añadió TBME = éter de *tert*-butilo y metilo (300 mL) y se transfirió la mezcla a un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo de nuevo con TBME (200 mL). Las fases etéreas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄).

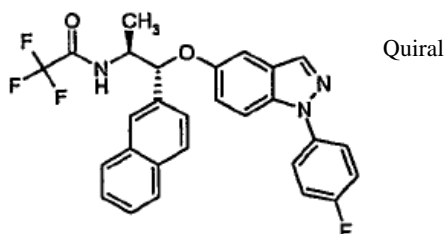
25 El producto crudo se purificó por cromatografía rápida utilizando TBME: heptano =1:2 como eluyente. Se reunieron las fracciones que contienen el producto y se separaron los disolventes por evaporación para dar el compuesto del subtítulo como una goma oleosa pegajosa ligeramente amarilla. Rendimiento 3,76 g (95 %)

APCI-MS: m/z 208,1 [MH⁺- BOC]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,19 (d, 3H).

30 Ejemplo 20

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-naftalen-2-il-propan-2-il]acetamida.

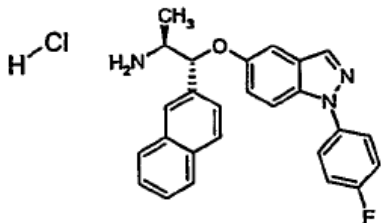


35 Se agitaron hidrocloreto de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(naftalen-2-il)propan-2-amina (50 mg, 0,11 mmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (100 µl, 0,79 mmol) y trifluoroacetato de etilo (200 µl, 1,68 mmol) en MeOH (2,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción por evaporación. El material residual se purificó por HPLC. Rendimiento 37 mg (65 %)

APCI-MS: m/z 508,1 [MH⁺]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,58 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,94-7,85 (m, 4H), 7,76-7,66 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 1,38 (d, 3H).

Hidrocloruro de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(naftalen-2-il)propan-2-amina. (20a)



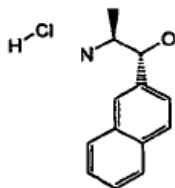
5 El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19a). Se calentaron hidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(naftalen-2-il)propan-1-ol (238 mg, 1,00 mmol), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (406 mg, 1,20 mmol), carbonato de cesio (979 mg, 3,00 mmol) y yoduro de cobre(I) (38,1 mg, 0,20 mmol) en butironitrilo (3 mL) durante 19 h a +125 °C en un tubo de reacción sellado, purgado con argón. Después de purificación final por HPLC el material obtenido se aisló como una sal hidrocloruro de color parduzco a partir de *tert*-butil-metil-éter /HCl.

Rendimiento 171 mg (38 %)

APCI-MS: m/z 412,9 [MH+HCl]

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8,45 (brs, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,00-7,88 (m, 4H), 7,73 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 3,80 (m, 1H) 1,24 (d, 3H).

15 Hidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(naftalen-2-il)propan-1-ol. (20b)



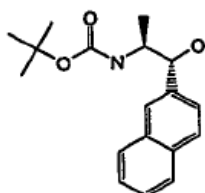
20 Se disolvió (1R,2S)-1-hidroxi-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (588 mg, 1,95 mmol) en acetato de etilo (20 mL). Se añadió a la solución límpida HCl 1,5 N / EtOAc (10 mL, 15,00 mmol), se agitó la mezcla de reacción a +40 °C durante 2 h. Se dejó que la suspensión resultante se enfriara a temperatura ambiente, se separó la sal por filtración, se lavó con éter y se secó por succión en el embudo de filtración.

Rendimiento 588 mg (85 %).

APCI-MS: m/z 202 [MH+HCl]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (brs, 3H), 7,96-7,88 (m, 4H), 7,56-7,47 (m, 3H), 6,20 (d, J=4,11 Hz, 1H), 5,11 (t, 1H), 3,50 (m, 1H), 0,98 (d, 3H).

25 (1R,2S)-1-Hidroxi-1-(naftalen-2-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo. (20c)



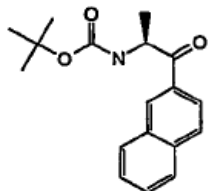
30 El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19c), partiendo de [(1S)-1-metil-2-(2-naftil)-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (350 mg, 1,17 mmol). Por contraste se agitó la mezcla de reacción a +50 °C durante 19 h, se purificó el material crudo por cromatografía rápida sobre sílice utilizando un gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc en heptano.

Rendimiento 309 mg (87 %)

APCI-MS: m/z 202 [MH⁺-BOC]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,92-7,77 (m, 4H), 7,53-7,41 (m, 3H), 6,65 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,68 (t, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,99 (d, 3H).

5 **[(1S)-1-Metil-2-(2-naftil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo. (20d)**



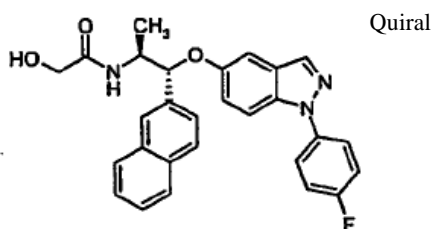
10 El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19d), partiendo de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,86 g, 8 mmol) y una solución recientemente preparada de bromuro de 2-naftilmagnesio 1 M en THF (8 mL, 8 mmol). El material obtenido se cristalizó en heptano. Rendimiento 350 mg (14 %).

APCI-MS: m/z 200 [MH⁺-BOC]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70 (s 1H), 8,11 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,29 (d, 3H).

Ejemplo 21

15 **N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-naftalen-2-il]propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida.**



20 Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (13 μL, 0,12 mmol) a una mezcla en agitación de hidrocloreuro de (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi]-1-(naftalen-2-il)propan-2-amina (**20a**) (50 mg, 0,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (60 μL, 0,34 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Se añadieron agua (0,5 mL), NH₃ al 28 % (acuoso) (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL) para dar una solución límpida de una fase, se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente.

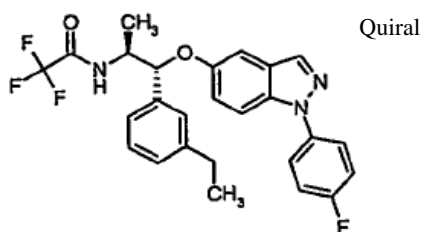
Se concentró la mezcla de reacción, y el material residual se purificó por HPLC. Rendimiento 32 mg (61 %)

APCI-MS: m/z 470,1 [MH⁺]

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (d, 1H), 7,94-7,86 (m, 4H), 7,76-7,66 (m, 4H), 7,58 (dd, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 5,51 (brs, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,71 (q, 2H), 1,24 (d, 3H).

Ejemplo 22

N-[(1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi]propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida.

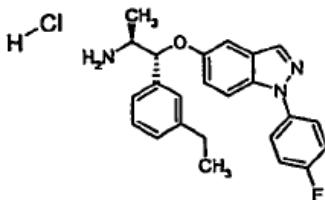


Se agitaron hidrocloreto de (1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (50 mg, 0,12 mmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (100 μ l, 0,79 mmol) y trifluoroacetato de etilo (200 μ l, 1,68 mmol) en MeOH (2,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación, y el material residual se purificó por HPLC. Rendimiento 41 mg (72 %).

APCI-MS: m/z 486,1 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,49 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,39 (m 2H), 7,28-7,17 (m, 4H), 7,15-1,08 (m, 2H), 5,26 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,58 (q, 2H), 1,33 (d, 3H), 1,14 (t, 3H).

Hidrocloreto de (1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina. (22a)

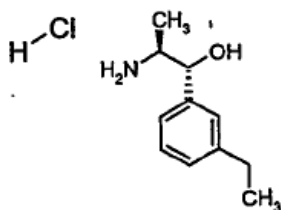


El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19a). Se calentó una mezcla de hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(3-etilfenil)propan-1-ol (**22b**, 216 mg, 1,00 mmol), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (406 mg, 1,20 mmol), carbonato de cesio (979 mg, 3,00 mmol) y yoduro de cobre(I) (38,1 mg, 0,20 mmol) en butironitrilo (3 mL) durante 19 h a +125 °C en un tubo de reacción sellado, purgado con argón. Después de purificación final por HPLC el material obtenido se disolvió en *tert*-butil-metil-éter, y se precipitó como la sal hidrocloreto añadiendo una solución de HCl 6-7 N en 2-propanol. Rendimiento 199 mg (46 %)

APCI-MS: m/z 390,1 [MH+HCl]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (brs, 3H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,44-7,14 (m, 8H), 5,70 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,61 (q, 2H), 1,17 (d, 3H), 1,16 (t, 3H).

Hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(3-etilfenil)propan-1-ol. (22b)

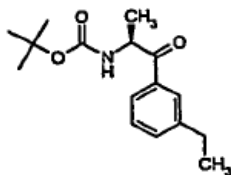


El compuesto del subtítulo se preparó en dos etapas análogamente al método descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19b+19c). Partiendo de (S)-1-(3-etilfenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**22c**, 700 mg, 2,52 mmol). Rendimiento 425 mg (78 %)

APCI-MS: m/z 180 [MH+HCl]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (brs, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,22-7,09 (m, 3H), 5,98 (d, 1H), 4,93 (t, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,61 (q, 2H), 1,18 (t, 3H), 0,94 (d, 3H).

(S)-1-(3-etilfenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (22c)



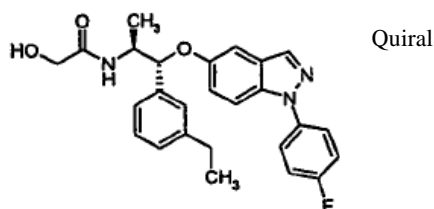
El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19d). Partiendo de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,7 g, 3,01 mmol) y solución recientemente preparada de bromuro de (3-etilfenil)magnesio 0,9 M en THF, (5 mL, 4,50 mmol). Rendimiento 817 mg (97 %)

5 GC/MS: $m/z = 221$ (M-tBu)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,82-7,74 (m, 2H), 7,51-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 5,04 (m, 1H), 2,67 (q, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,22 (d, 3H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 23

N-[(1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida.



10

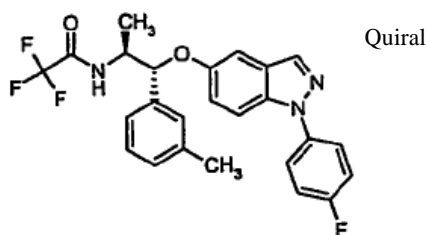
El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 21 partiendo de hidrocloreto de (1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi-propan-2-amina (**22a**) (50 mg, 0,12 mmol), y cloruro de acetoxiacetilo (14 μL , 0,13 mmol). Rendimiento 37 mg (70 %).

APCI-MS: m/z 448,1 [MH^+]

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 5,50 (t, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,59 (q, 2H), 1,16 (d, 3H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 24

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]acetamida.



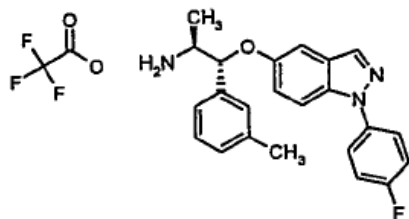
20 Se añadió anhídrido trifluoroacético (42 μL , 0,30 mmol) a una solución en agitación de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-amina (120 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (103 μL , 0,74 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente, después de 20 min se añadió otra porción de trietilamina (103 μL , 0,74 mmol) y anhídrido trifluoroacético (42 μL , 0,30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante otros 80 min, se concentró, se diluyó con NaHSO_4 al 10 % (acuoso) y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con otra porción de NaHSO_4 al 10 % (acuoso) y se concentró. El producto crudo se purificó después por HPLC preparativa. Rendimiento 89 mg (77 %)

25

APCI-MS: m/z 472,1 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,52 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 4H), 7,12-7,05 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,32 (d, 3H).

2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-m-tolilpropan-2-amina. (24a)

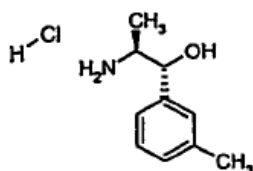


El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 19a, partiendo de hidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-m-tolilpropan-1-ol (202 mg, 1,00 mmol). Rendimiento 125 mg (25 %).

5 APCI-MS: m/z 376,1 [MH⁺-TFA]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,21 (d, 1H), 8,19 (brs, 3H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,35-7,10 (m, 6H), 5,60 (d, 1H), 3,71 (brm, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

Hidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-m-tolilpropan-1-ol (24b)



10 Se disolvió (1R,2S)-1-hidroxi-1-m-tolilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,31 g, 8,71 mmol) en acetato de etilo (30 mL), se añadió HCl 1,5 M en EtOAc (20 ml, 30,00 mmol) y se agitó la mezcla a +50 °C durante 90 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 min, se separaron los disolventes por evaporación. El material residual se trató con EtOAc (5-10 mL), se añadió éter (60-70 mL) y la suspensión formada se agitó durante 30 min a temperatura ambiente.

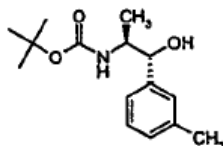
15 La sal HCl sólida se recogió por filtración y se lavó con éter, se encontró que la sal era higroscópica y se transfirió a un desecador y se secó a presión reducida a +40 °C.

Rendimiento 1,68 g (95 %)

APCI-MS: m/z 166 [MH⁺-HCl]

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (brs, 3H), 7,31-7,02 (m, 4H), 5,98 (d, 1H), 4,91 (t, 1H), 3,35 (brs, 1H + agua), 2,31 (s, 3H), 0,93 (d, 3H).

(1R,2S)-1-Hidroxi-1-m-tolilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (24c)

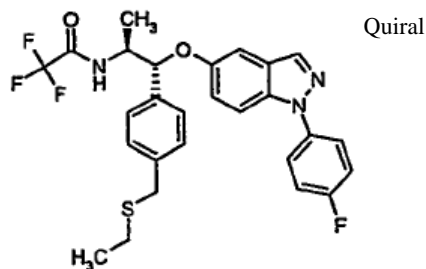


25 El compuesto del subtítulo se preparó en dos etapas análogamente a los métodos descritos en el Ejemplo 19 (etapa 19c+19d). Partiendo de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,323 g, 10 mmol), y solución de bromuro de m-tolilmagnesio 1,0 M en THF (12,00 mL, 12,00 mmol). Rendimiento 2,33 g (88 %)

APCI-MS: m/z 166,1 [MH⁺-BOC]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,22-6,96 (m, 4H), 6,56 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,49 (t, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 0,92 (d, 3H).

30 **Ejemplo 25**

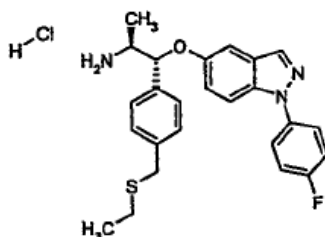
N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmetil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida.

Se agitaron hidrocloreto de (1R,2S)-1-(4-(etiltiometil)fenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (50 mg, 0,11 mmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (100 μ l, 0,79 mmol) y trifluoroacetato de etilo (200 μ l, 1,68 mmol) en MeOH (2,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción por evaporación y el material residual se purificó por HPLC. Rendimiento 35 mg (62 %).

APCI-MS: m/z 532 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,49 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,44-7,24 (m, 6H), 7,19 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,31 (q, 2H), 1,33 (d, 3H), 1,09 (t, 3H).

Hidrocloreto de (1R,2S)-1-(4-(etiltiometil)fenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**25a**)

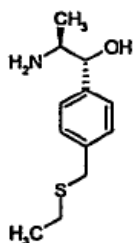


El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 19a, partiendo de (1R,2S)-2-amino-1-(4-(etiltiometil)fenil)propan-1-ol (225 mg, 1,00 mmol). Por contraste la mezcla de reacción se calentó a +125 °C durante 19 h, después de purificación final por HPLC el material obtenido se disolvió en *tert*-butil-metil-éter, y se precipitó como la sal hidrocloreto añadiendo una solución de HCl 6-7 N en 2-propanol. Se encontró que el material obtenido contenía aproximadamente 5 % mol de material oxidado hidrocloreto de (1R,2S)-1-(4-(etilsulfanilmetil)fenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina. El material no se repurificó. Rendimiento 180 mg (38 %).

APCI-MS: m/z 436 [MH⁺-HCl], m/z 452 [MH⁺-HCl] para la impureza oxidada.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,38 (brs, 3H), 8,20 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,45-7,29 (m, 7H), 7,14 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,67 (brm, 1H), 2,39 (q, 2H), 1,17 (d, 3H), 1,13 (t, 3H).

(1R,2S)-2-Amino-1-(4-(etiltiometil)fenil)propan-1-ol. (**25b**)

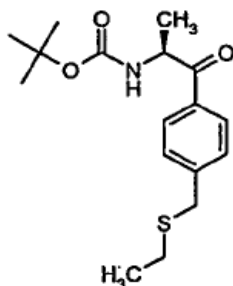


El compuesto del subtítulo se preparó en dos etapas análogamente al método descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19b+c). Partiendo de (S)-1-(4-(etiltiometil)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (750 mg, 2,32 mmol). Por contraste después de la desprotección final la sal hidrocloreto obtenida era higroscópica, y en lugar de ella se aisló el compuesto como la base libre. Rendimiento 330 mg (63 %).

APCI-MS: m/z 226 [MH⁺]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,32 (m, 4H), 4,48 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,42 (q, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,05 (d, 3H).

(S)-1-(4-(etiltiometil)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo. (25c)



5 Se calentaron limaduras de magnesio (0,150 g, 6,17 mmol), (4-bromobencil)(etil)sulfano (1,160 g, 5,02 mmol) y un pequeño cristal de yodo en THF seco (5 mL) a $+60^\circ\text{C}$ durante 1 h, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente..

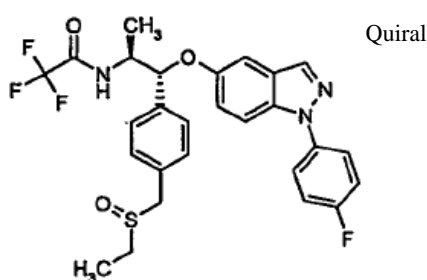
10 En un recipiente separado se puso (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,705 g, 3,04 mmol) en THF seco (3 mL), la suspensión formada se puso bajo argón y se enfrió en un baño de acetona/hielo hasta -10°C . Se añadió lentamente solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (1,500 mL, 3 mmol), después a la solución formada se añadió lentamente el reactivo de Grignard previamente preparado, después de la adición se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla enfriada con hielo de EtOAc (100 mL) y HCl 1 M (30 mL) y se agitó durante unos minutos. La fase orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material residual crudo se purificó por la cromatografía rápida sobre sílice y un gradiente de 5 % a 30 % de EtOAc/heptano. Se reunieron las fracciones que contienen el producto y se separó el disolvente por evaporación para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento 750 mg (76 %)

APCI-MS: m/z 224,1 [MH^+ -BOC]

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7,91 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,39 (q, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,22 (d, 3H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 26

N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmethyl)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida.



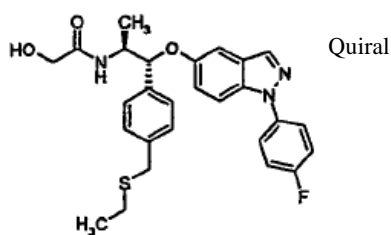
25 El compuesto del título se formó como un producto secundario durante la preparación de la N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmethyl)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida. Rendimiento 3,4 mg (5,9 %)

APCI-MS: m/z 548 [MH^+]

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,52 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,44-7,26 (m, 6H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,33 (d, 3H), 1,14 (t, 3H).

30 Ejemplo 27

N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmethyl)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida.



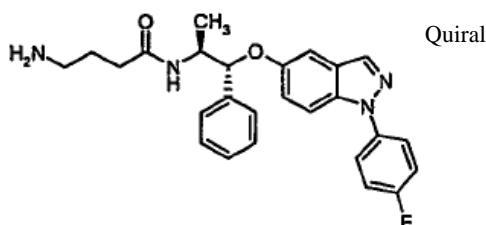
El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 21 partiendo de hidrocloreto de (1R,2S)-1-(4-(etilmetil)fenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**25a**) (50 mg, 0,11 mmol), y cloruro de acetoxiacetilo (13 μ L, 0,12 mmol). Rendimiento 33 mg (63 %).

5 APCI-MS: m/z 494,1 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,26 (m, 6H), 7,21 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,52 (brs, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,72 (dd, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,36 (q, 2H), 1,17 (d, 3H), 1,11 (t, 3H).

Ejemplo 28

10 **4-Amino-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butanamida**



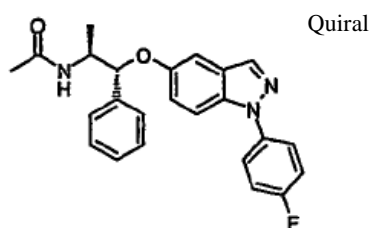
En un vial de 5 mL, se disolvieron AZ12671597 (60,0 mg, 0,17 mmol), ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)butírico (33,7 mg, 0,17 mmol), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (69,3 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmol) en DMF (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó el crudo por cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano =4:1) y se obtuvo un aceite amarillo pálido (75 mg). Se disolvió el intermedio en acetonitrilo (5 mL). Se añadió HCl 6 M acuoso (1 mL) y se agitó la solución durante 1 h a 50 °C. Se separaron pequeñas impurezas por purificación en HPLC de fase inversa. La sal higroscópica obtenida después de liofilización se recogió con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato saturado y salmuera. Por separación del disolvente y liofilización en acetonitrilo/agua se obtuvieron 19 mg (26 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (s, 1H), 7,67 (tt, J = 4,6, 2,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 6,9, 4,6 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,21 (td, J = 7,3, 4,4 Hz, 2H), 1,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 447,2 [MH⁺]

Ejemplo 29

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida



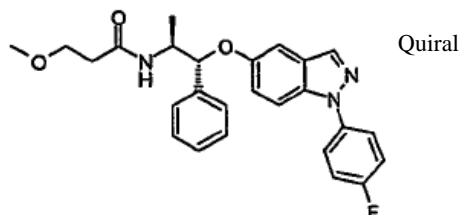
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 36 mg, 100 μ mol) y anhídrido acético (30 mg, 300 μ mol). Rendimiento 37 mg (92 %).

APCI-MS: m/z 404 [MH⁺]

5 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,03 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 5H), 7,23 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 30

N-[[1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-fenil-propan-2-il]-3-metoxi-propanamida



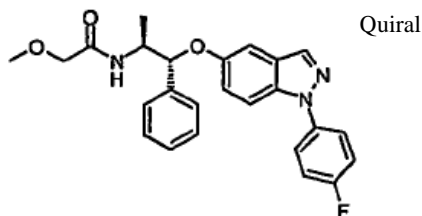
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y cloruro de 3-metoxipropanoilo (18 mg, 150 μ mol). Rendimiento 17 mg (74 %).

APCI-MS: m/z 448 [MH⁺]

15 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,36 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 31

N-[[1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-fenil-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida



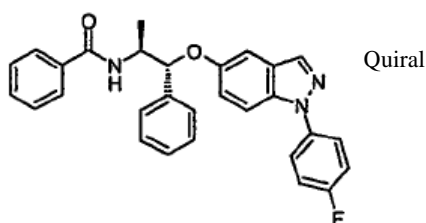
20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y cloruro de metoxiacetilo (16 mg, 150 μ mol). Rendimiento 18 mg (86 %).

APCI-MS: m/z 434 [MH⁺]

25 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,04 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 4H), 7,26 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (br. d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 37,2, 15,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 32

N-[[1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-fenil-propan-2-il]benzamida



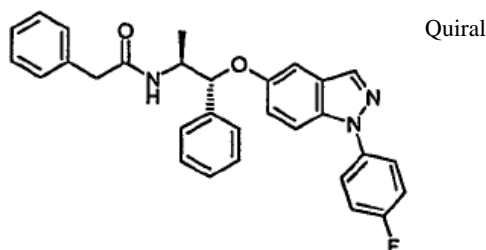
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y cloruro de benzoilo (21 mg, 150 μ mol). Rendimiento 19 mg (82 %).

APCI-MS: m/z 465 [MH⁺]

5 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,02 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,42 - 7,24 (m, 8H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 33

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-il]-2-fenilacetamida



10

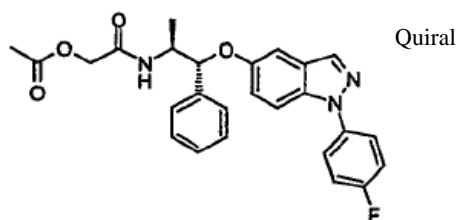
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y cloruro de fenilacetilo (23 mg, 150 μ mol). Rendimiento 22 mg (80 %).

APCI-MS: m/z 480 [MH⁺]

15 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,03 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,13 (m, 13H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 19,5, 14,3 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 34

Acetato de [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-il]carbamoilmetilo

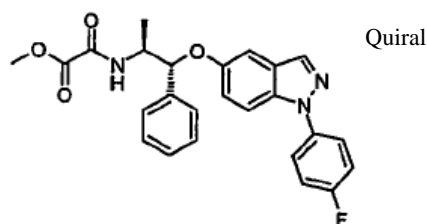


20

Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (20 mg, 150 μ mol). Rendimiento 16 mg (70 %).

APCI-MS: m/z 462 [MH⁺]

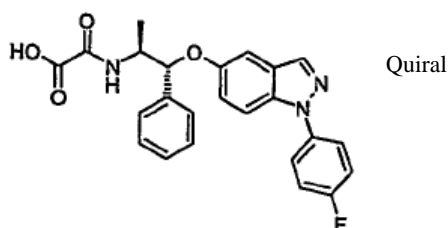
25 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 35**[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamoilformiato de metilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y cloro(oxo)acetato de metilo (18 mg, 150 μ mol). Rendimiento 18 mg (82 %).

APCI-MS: m/z 448 [MH⁺]

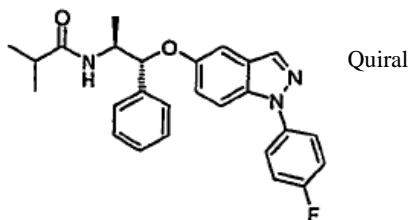
¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,09 (br. d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 7,26 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 36**Ácido [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamoilfórmico**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 5 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y cloro(oxo)acetato de metilo (18 mg, 150 μ mol). Rendimiento 19 mg (88 %).

APCI-MS: m/z 434 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,21 (br. d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 4H), 7,26 (dd, J = 9,2, 2:3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 37**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-metil-propanamida**

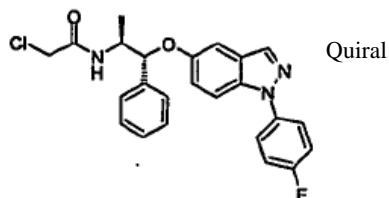
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y cloruro de 2-metilpropanoilo (21 mg, 150 μ mol). Rendimiento 18 mg (84 %).

APCI-MS: m/z 432 [MH⁺]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 5H), 7,24 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,17 (br. d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,31 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 38**

2-Cloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida



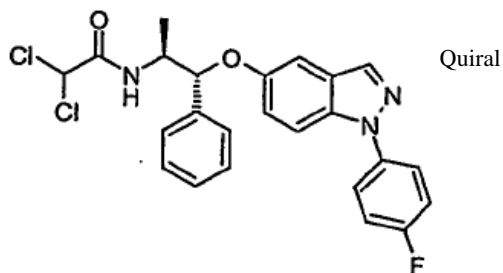
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μmol) y cloruro de cloroacetilo (17 mg, 150 μmol). Rendimiento 22 mg (73 %).

10 APCI-MS: m/z 438 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (br. d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 17,2, 13,7 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 39

15 **2,2-Dicloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida**



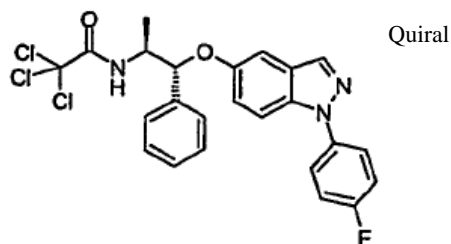
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μmol) y cloruro de dicloroacetilo (22 mg, 150 μmol). Rendimiento 20 mg (83 %).

APCI-MS: m/z 473 [MH^+]

20 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,94 (br. d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 40

2,2,2-tricloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida



25

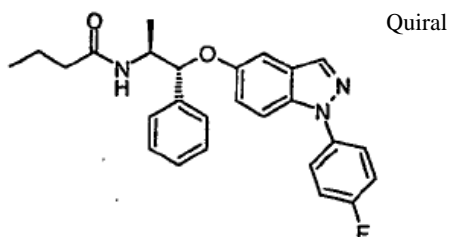
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μmol) y cloruro de tricloroacetilo (27 mg, 150 μmol). Rendimiento 21 mg (84 %).

APCI-MS: m/z 507 [MH^+]

5 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,11 (br. d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 7,26 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 41

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butanamida



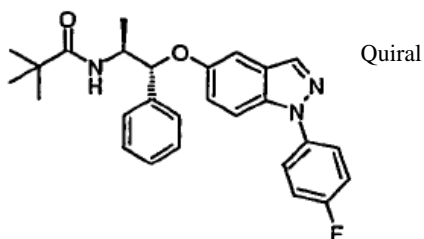
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μmol) y cloruro de butanoilo (16 mg, 150 μmol). Rendimiento 18 mg (82 %).

APCI-MS: m/z 432 [MH^+]

15 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,03 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 5H), 7,23 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,09 (td, J = 7,4, 2,8 Hz, 2H), 1,53 (sextuplete, J = 7,3 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 42

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



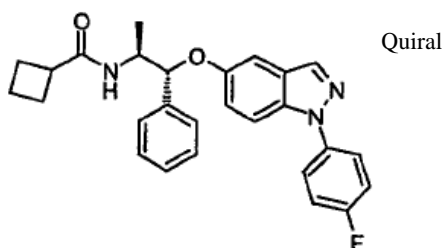
20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μmol) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (18 mg, 150 μmol). Rendimiento 17 mg (74 %).

APCI-MS: m/z 446 [MH^+]

25 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,26 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (br. d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 43

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclobutanocarboxamida



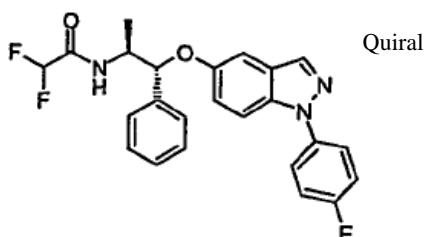
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (18 mg, 150 μmol). Rendimiento 18 mg (82 %).

5 APCI-MS: m/z 444 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,03 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,25 (m, 5H), 7,22 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (br. d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,03 (quintuplete, J = 8,2 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,13 - 1,68 (m, 5H, parcialmente cubierto con la señal del disolvente), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

10 Ejemplo 44

2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida



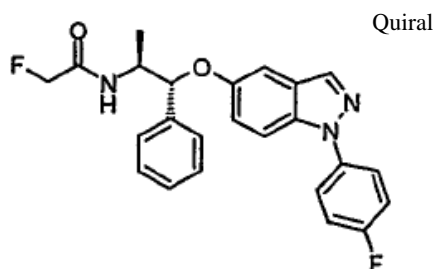
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μmol) y cloruro de difluoroacetilo (23 mg, 150 μmol). Rendimiento 21 mg (95 %).

15 APCI-MS: m/z 440 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,08 (br. d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 7,24 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 45

20 2-Fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida



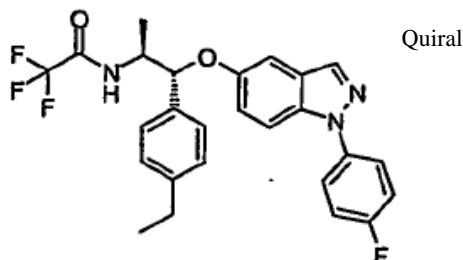
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 36 mg, 100 μmol) y cloruro de difluoroacetilo (29 mg, 300 μmol). Rendimiento 40 mg (95 %).

25 APCI-MS: m/z 422 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,44 (br. d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 7,25 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,78 (q, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,66 (q, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 46

5 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



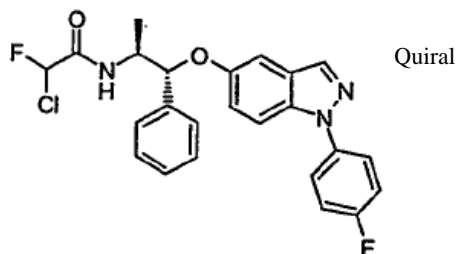
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-2-amina (7a, 39 mg, 100 μmol) y anhídrido trifluoroacético (63 mg, 300 μmol). Rendimiento 44 mg (90 %).

10 APCI-MS: m/z 484 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,59 (br. d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 47

15 2-Cloro-2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida



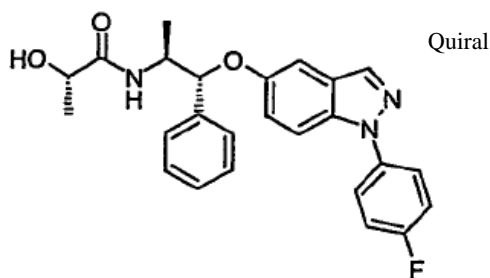
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (1a, 18 mg, 50 μmol) y cloruro de clorofluoroacetilo (19 mg, 150 μmol). Rendimiento 16 mg (70 %).

20 APCI-MS: m/z 456 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (s, 1H), 7,98 (br. t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,4, 2,8$ Hz, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,25 (dt, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 5,1, 2,3$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 50,0, 9,8$ Hz, 1H), 5,52 (dd, $J = 7,3, 4,4$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 1,31 (dd, $J = 6,9, 2,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 48

25 (2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida



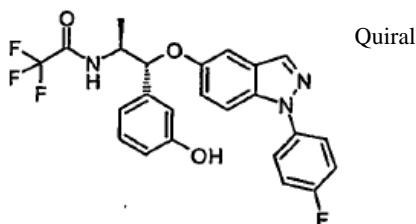
Se preparó como se describe en el Ejemplo 5 utilizando (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 18 mg, 50 μ mol) y (1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetil-acetato de metilo (22 mg, 150 μ mol). Rendimiento 20 mg (91 %).

5 APCI-MS: m/z 434 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 49

10 **2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-hidroxifenil)propan-2-il]acetamida**



A una solución en agitación de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)acetamida (Ejemplo 6, 10 mg, 20 μ mol) en metilbenceno (1 ml) se añadió dodecanotiol (1 ml), seguido por cloruro de aluminio anhidro (5,3 mg, 40 μ mol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 h. Se separó el metilbenceno a vacío, la solución en dodecanotiol se diluyó con n-heptano (10 ml). Se formó un precipitado oleoso, que se lavó con heptano, se secó a vacío, y se disolvió en mezcla acetonitrilo/agua. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa obteniéndose 4 mg de producto como un sólido blanco (42 %).

15

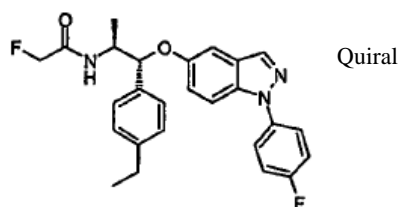
APCI-MS: m/z 474 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

20

Ejemplo 50

N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-acetamida



25

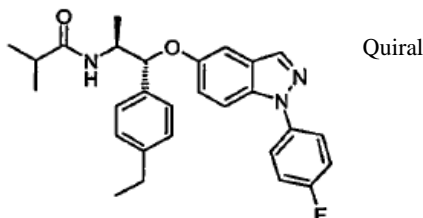
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-2-amina (**7a**, 20 mg, 50 μ mol) y cloruro de fluoroacetilo (14 mg, 150 μ mol). Rendimiento 15 mg (65 %).

APCI-MS: m/z 450 [MH⁺]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 26,4, 14,0$ Hz, 1H), 4,67 (dd, $J = 26,4, 14,0$ Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 51

5 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida



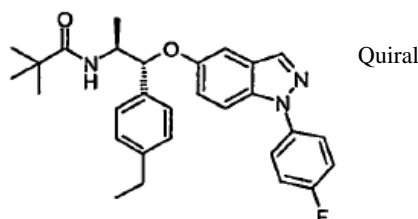
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-2-amina (**7a**, 20 mg, 50 μmol) y cloruro de 2-metilpropanoilo (16 mg, 150 μmol). Rendimiento 18 mg (78 %).

10 APCI-MS: m/z 460 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,22 (m, 3H), 7,15 (br. d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,37 (septuplete, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,18 (m, 6H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 52

15 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



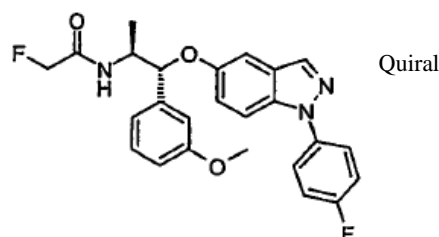
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-2-amina (**7a**, 20 mg, 50 μmol) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (18 mg, 150 μmol). Rendimiento 17 mg (71 %).

20 APCI-MS: m/z 474 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,24 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,61 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 53

25 2-Fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida



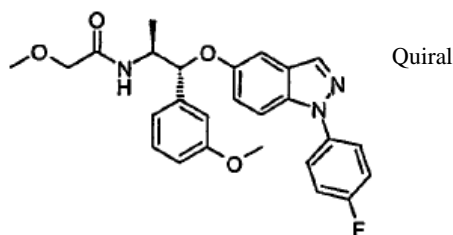
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 19 mg, 50 μ mol) y cloruro de fluoroacetilo (14 mg, 150 μ mol). Rendimiento 16 mg (71 %).

APCI-MS: m/z 452 [MH⁺]

5 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (br. d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,47 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 26,3, 13,9 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 26,3, 13,9 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 54

N-[[1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-metoxiacetamida



10

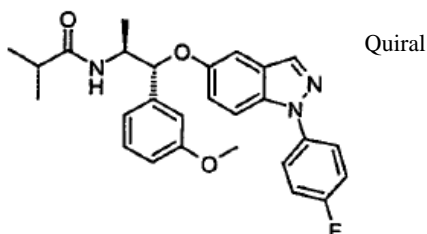
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 19 mg, 50 μ mol) y cloruro de metoxiacetilo (16 mg, 150 μ mol). Rendimiento 23 mg (99 %).

APCI-MS: m/z 464 [MH⁺]

15 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,71 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 4H), 7,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (br. d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (q, J = 17,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 55

N-[[1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-metil-propanamida



20

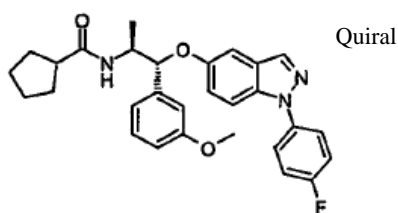
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 19 mg, 50 μ mol) y cloruro de 2-metilpropanoilo (16 mg, 150 μ mol). Rendimiento 17 mg (74 %).

APCI-MS: m/z 462 [MH⁺]

25 ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (br. d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,44 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 56

30 **N-[[1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]cilopentanocarboxamida**



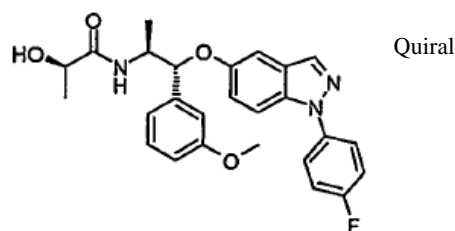
A una solución en agitación de 1,1-carbonildiimidazol (12 mg, 70 μmol) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido ciclopentanocarboxílico (11 μl , 100 μmol) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 19 mg, 50 μmol) en diclorometano (0,5 ml), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en mezcla de acetonitrilo/agua, y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento 18 mg (76 %).

APCI-MS: m/z 488 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,05 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 4H), 7,19 (br. d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,45 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (quintuplete, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,78 - 1,40 (m, 8H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 57

(2R)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida



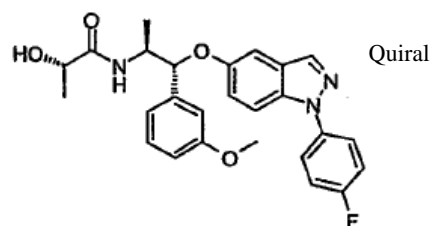
A una solución en agitación de 1,1-carbonildiimidazol (31 mg, 190 μmol) en THF (1 ml), se añadió ácido (2R)-2-hidroxi-propanoico (18 mg, 20 μmol) para dar una solución incolora. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 39 mg, 100 μmol) en THF (0,5 ml), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en mezcla de acetonitrilo/agua, y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento 16 mg (35 %).

APCI-MS: m/z 464 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,05 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 4H), 7,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,07 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 58

(2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida



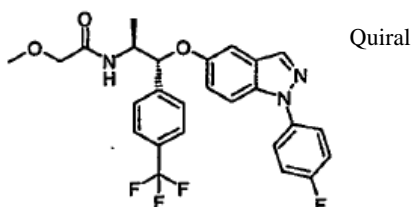
Se preparó como se describe en el Ejemplo 110 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 39 mg, 1000 μmol) y ácido (2S)-2-hidroxi-propanoico (18 mg, 20 μmol). Rendimiento 17 mg (37 %).

APCI-MS: m/z 464 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,05 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 4H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,46 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,06 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 59**

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-metoxi-acetamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina (59a, 21 mg, 50 μmol) y cloruro de metoxiacetilo (16 mg, 150 μmol). Rendimiento 17 mg (69 %).

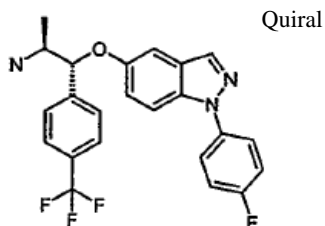
10

APCI-MS: m/z 502 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,05 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 6H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (br. d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,80 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

15

(1R,2S)-1-[[1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina (**59a**)



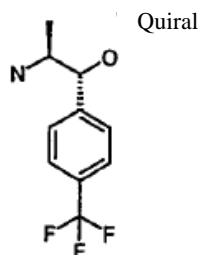
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 (etapa 6a), utilizando (1R,2S)-2-amino-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol (136 mg, 0,62 mmol). Rendimiento 70 mg (32 %).

APCI-MS: m/z 430 [MH⁺]

20

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO+ D₂O, TFA añadido) δ 8,18 (s, 1H), 7,69 - 7,81 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

(1R,2S)-2-Amino-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol (**59b**)



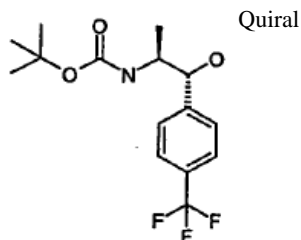
25

Se preparó a partir de ((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil)carbamato de *terc*-butilo (**59c**, 279 mg, 0,87 mmol) como se describe en el Ejemplo 7, etapa 7b. Rendimiento 175 mg (91 %).

APCI-MS: m/z 220 [MH⁺]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,92 (dd, $J = 6,5, 5,0$ Hz, 1H), 1,39 (s, 2H), 0,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

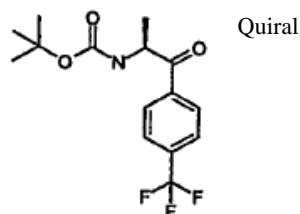
{{(1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (59c)}



5 Se preparó a partir de {{(1S)-1-metil-2-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (58c, 385 mg, 1,21 mmol) como se describe en el Ejemplo 7, etapa 7c. Rendimiento 279 mg (72 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,56 (br.s, 1H), 4,04 (br.s, 1H), 3,52 (br.s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

{{(1S)-1-Metil-2-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo (59c)}



10

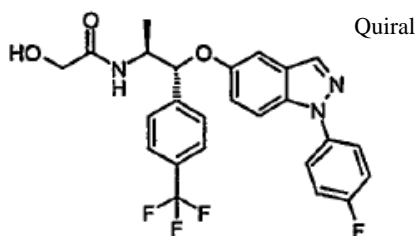
A una mezcla en agitación de complejo de cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (14 % en peso \approx solución 1 M, 726 mg, 5 mmol, 5 ml) y THF (5 ml), se añadió 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (1,125 g, 5 mmol) bajo argón. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió gota a gota una solución de N^2 -(terc-butoxicarbonil)-N-metoxi-N-metil-1-alaninamida (232 mg, 1 mmol) en THF (10 ml), y se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Después se sofocó la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), y se continuó la agitación durante 30 min. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporó el disolvente para dar un producto amarillo parcialmente cristalino. Por purificación por cromatografía rápida en gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo se obtuvo un sólido incoloro, 260 mg (82 %).

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,29 (quintuplete, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 60

N-[[1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida



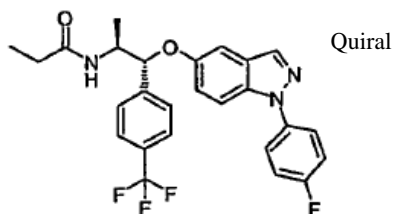
25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 5 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina (59a, 21 mg, 50 μmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (21 mg, 150 μmol). Rendimiento 18 mg (76 %).

APCI-MS: m/z 488 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 6H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 21,0, 15,8$ Hz, 2H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 61

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]propanamida



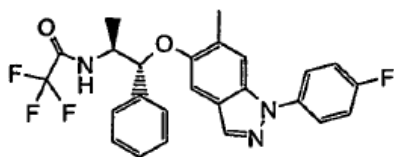
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina (**59a**, 21 mg, 50 μmol) y cloruro de propanoilo (14 mg, 150 μmol). Rendimiento 17 mg (72 %).

10 APCI-MS: m/z 486 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 6H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 62

15 2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida

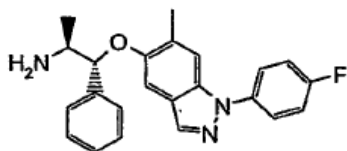


Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (50 mg, 0,13 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,075 mL, 0,53 mmol). Rendimiento 54 mg (86 %).

APCI-MS: m/z 472,3 [MH^+]

20 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,91 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

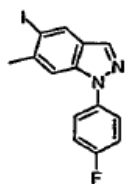
(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (**62a**)



25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de (1R,2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol (257 mg, 1,70 mmol), y 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-6-metilindazol (200 mg, 0,57 mmol). Rendimiento 169 mg (79 %).

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,29 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,23 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

1-(4-Fluorofenil)-5-yodo-6-metilindazol (**62b**)

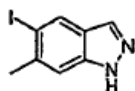


5 Se agitaron 5-yodo-6-metilindazol (1,3 g, 5,0 mmol), ácido p-fluorobenzenoborónico (1,4 g, 10 mmol), acetato de cobre(II) anhidro (1,4 g, 7,5 mmol) y piridina (0,80 mL, 10 mmol) en diclorometano (30 mL) durante la noche. Se añadieron porciones adicionales de ácido p-fluorobenzenoborónico (0,47 g, 3,4 mmol), acetato de cobre(II) anhidro (0,45 g, 2,5 mmol) y piridina (0,27 mL, 3,4 mmol). Se filtró la mezcla a través de celita después de agitar durante una noche adicional. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, tolueno) para dar el compuesto del subtítulo (0,90 g, 51 %) como un polvo anaranjado claro.

APCI-MS: m/z 353,1 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8,29 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

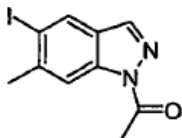
10 **5-Yodo-6-metilindazol (62c)**



Se agitó 1-acetil-5-yodo-6-metilindazol (1,5 g, 5,0 mmol) con amoníaco (7 M en metanol, 4 mL) en metanol/THF (2/1, 15 mL) durante 1 h. Se evaporó la solución para dar el compuesto del subtítulo (1,3 g, 100 %) como un polvo casi blanco.

15 APCI-MS: m/z 259,1 [MH⁺]

1-Acetil-5-yodo-6-metilindazol (62d)

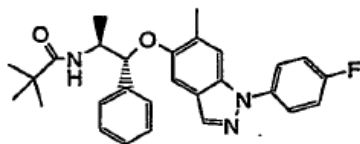


20 Se añadió anhídrido del ácido acético (6,9 mL, 72 mmol) a una suspensión de 2,5-dimetil-4-yodoanilina (6,0 g, 24 mmol) y acetato de potasio (2,4 g, 24 mmol) en benceno (50 mL). Se calentó la mezcla a 80 °C y se añadió isopentilnitrito (4,8 mL, 36 mmol) durante 20 min. Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche, después se enfrió y se filtró. Se evaporó el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano). Se reunieron las fracciones que contienen el producto y se concentraron. El compuesto del subtítulo (1,5 g, 21 %) se obtuvo como cristales en acetato de etilo.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

25 **Ejemplo 63**

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



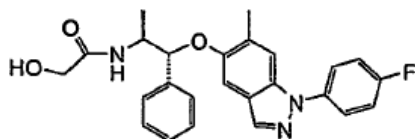
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (50 mg, 0,13 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,065 mL, 0,53 mmol). Rendimiento 53 mg (87 %).

30 APCI-MS: m/z 460,4 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,39 (d, J=5,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 64

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida



5

Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,071 mL, 0,66 mmol) a una solución de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-amina (62 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,18 mL, 1,3 mmol) en THF (2,5 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche y se concentró. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y amoníaco al 28 % (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto del título (57 mg, 80%) se obtuvo después de purificación por HPLC semi-preparativa.

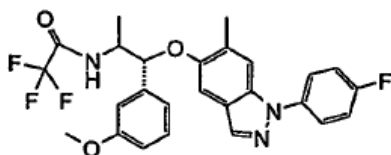
10

APCI-MS: m/z 434,3 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,46 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 65

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida



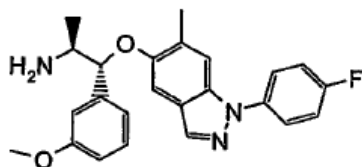
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (73 mg, 0,18 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,102 ml, 0,72 mmol). Rendimiento 69 mg (76 %).

20

APCI-MS: m/z 502,4 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (dd, J₁=8,1 Hz, J₂=2,3 Hz, 1H), 5,37 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,9 Hz, 3H).

(1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (65a)



25

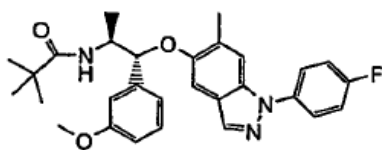
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de cloruro de (1R,2S)-1-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (185 mg, 0,85 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-6-metilindazol (300 mg, 0,85 mmol). Rendimiento 224 mg (65 %).

30

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (dd, J₁=7,8 Hz, J₂=2,1 Hz, 1H), 5,18 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 66

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



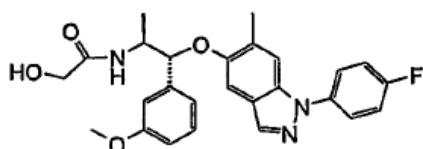
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (73 mg, 0,18 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,088 ml, 0,72 mmol). Rendimiento 75 mg (85 %).

5 APCI-MS: m/z 490,4 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (dd, J₁=8,5 Hz, J₂=2,1 Hz, 1H), 5,35 (d, J=5,7 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H).

Ejemplo 67

10 **N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida**



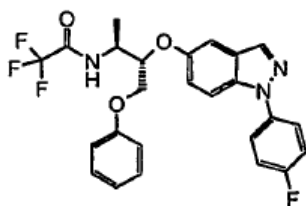
Se preparó como se describe en el Ejemplo 102 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (73 mg, 0,18 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (0,077 ml, 0,72 mmol). Rendimiento 67 mg (80 %).

15 APCI-MS: m/z 464,3 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 2H), 5,43 (d, J=4,2 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 68

2,2,2-Trifluoro-N-[(2S*,3S*)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida



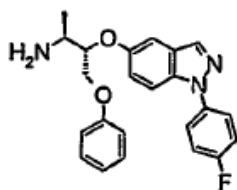
20

Se preparó el racemato como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (2RS,3RS)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-amina (0,13 g, 0,33 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,14 ml, 1,0 mmol). Rendimiento 155 mg (96 %). Se separaron los dos enantiómeros por HPLC semi-preparativa (ChiralpakIA, 21 x 250 mm, 5 μm, 20 % de isopropanol/80 % de *iso*-hexano). El rendimiento del compuesto que eluye más rápidamente fue de 57 mg.

25 APCI-MS: m/z 488,3 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,14 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 3H), 6,96-6,89 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 1,43 (d, J=6,9 Hz, 3H).

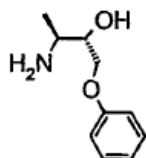
(2RS,3RS)-3-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-amina (**68a**)



Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de (2RS,3RS)-3-amino-1-fenoxi-butan-2-ol (250 mg, 1,37 mmol), y 1-(4-fluorofenil)-5-yodoindazol (557 mg, 1,64 mmol). Rendimiento 157 mg (29 %).

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 5H), 6,95-6,88 (m, 3H), 4,59 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 1,29 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H).

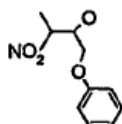
(2RS,3RS)-3-Amino-1-fenoxi-butan-2-ol (**68b**)



10 Se hidrogenó 3-nitro-1-fenoxi-butan-2-ol (1,7 g, 8,0 mmol) en metanol (50 mL) sobre óxido de platino (300 mg) a presión atmosférica durante la noche. Se filtró la mezcla a través de celita y se purificó por HPLC semi-preparativa (XBridge, C_{18} , 5 μm , 19 x 50 mm, 12 min de gradiente de 5-20 % de acetonitrilo en (agua + 2 mL de NH_3 /L). Se reunieron las fracciones que contienen el pico que eluye más rápidamente y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo (409 mg).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,26 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,15 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). Se midió la constante de acoplamiento entre los protones metino a 4,95 Hz. La comparación con la constante de acoplamiento de la norefedrina, con estereoquímica conocida, indicó que el primer racemato que eluye tiene la configuración (2R,3R)/(2S,3S) y el racemato que eluye en segundo lugar tiene la configuración (2R,3S)/(2S,3R).

3-Nitro-1-fenoxi-butan-2-ol (**68c**)

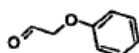


20 Se sintetizó análogamente al método descrito por P. B. Kisanga and J. G. Verkade, J. Org. Chem, 64, 4298-4303 (1999).

25 Se añadió 2-fenoxiacetaldehído (1,36 g, 10 mmol) a una suspensión de sulfato de magnesio anhidro (2,65 g, 22 mmol) en nitroetano (7,0 mL) en una atmósfera de argón. Después de 5 min se añadió una solución de 2,8,9-triisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3,3,3]undecano (0,30 g, 1,0 mmol) en nitrometano (3,0 mL). Se agitó la mezcla enérgicamente durante 5 días a temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , diclorometano/*t*-butil-metil-éter) dió el compuesto del subtítulo como un aceite (1,7 g, 81 %).

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,92 (m, 0,6 H), 4,84 (m, 0,4 H), 4,6 (m, 0,4 H), 4,33 (m, 0,6 H), 4,17 (m, 0,6 H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,01 (m, 0,4 H), 2,78 (d, $J=7,6$ Hz, 0,6 H), 2,70 (d, $J=5,3$ Hz, 0,4H), 1,68 (d, $J=6,9$ Hz, 1,2 H), 1,63 (d, $J=6,9$ Hz, 1,8H).

2-Fenoxiacetaldehído (**68d**)



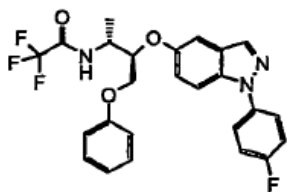
Se sintetizó análogamente al método descrito por M. Dumas *et al.* Synthesis, 64-65 (1989).

Se añadió peryodato de sodio (0,65 M en agua, 20 mL) a una suspensión, agitada enérgicamente, de gel de sílice (20 g) en diclorometano (160 mL), seguido por una solución de 3-fenoxi-1,2-propanodiol (1,68 g, 10,0 mmol) en diclorometano (20 mL). Después de agitar durante 10 min se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar el compuesto del subtítulo (1,36 g, 100 %).

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,89 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,59 (s, 2H).

Ejemplo 69

2,2,2-Trifluoro-N-[(2R*,3R*)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida



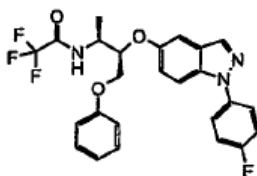
Se obtuvo como el compuesto que eluye más lentamente (49 mg) en la separación quiral del Ejemplo 68.

10 APCI-MS: m/z 488,3 [MH^+]

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J=2,1\text{ Hz}$, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 6,96-6,89 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 1,43 (d, $J=7,1$, 3H).

Ejemplo 70

2,2,2-Trifluoro-N-[(2RS,3SR)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida



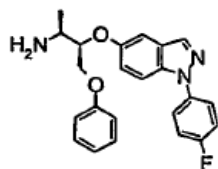
15

Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (2RS,3SR)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-amina (38 mg, 0,097 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,041 ml, 0,29 mmol). Rendimiento 40 mg (85 %).

APCI-MS: m/z 488,3 [MH^+]

20 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,50 (d, $J=2,3\text{ Hz}$, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,96-6,89 (m, 3H), 4,76 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 1,39 (d, $J=6,9$, 3H).

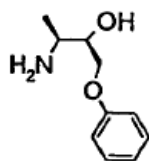
(2RS, 3SR)-3-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-amina (70a)



Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de (2RS,3SR)-3-amino-1-fenoxi-butan-2-ol (319 mg, 1,75 mmol), y 1-(4-fluorofenil)-5-yodoindazol (710 mg, 2,10 mmol). Rendimiento 244 mg (36 %).

25 ^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8,06 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, $J=9,2\text{ Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J=2,1\text{ Hz}$, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 6,97-6,88 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,25 (d, $J=6,6\text{ Hz}$, 3 H).

(2RS,3SR)-3-Amino-1-fenoxi-butan-2-ol (70b)

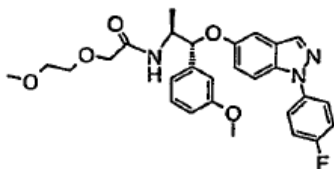


El compuesto del subtítulo (319 mg) se obtuvo como el pico que eluye en segundo lugar en la purificación cromatográfica del Ejemplo 68b.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,27 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 3H), 4,02 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,17 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). Se midió la constante de acoplamiento entre los protones metino a 6,0 Hz. La comparación con la constante de acoplamiento de la norefedrina, con estereoquímica conocida, indicó que el primer racemato que eluye tiene la configuración (2R,3R)/(2S,3S) y el racemato que eluye en segundo lugar tiene la configuración (2R,3S)/(2S,3R).

Ejemplo 71

- 10 **N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-(2-metoxietoxi)acetamida**



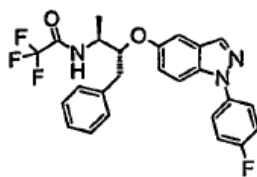
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (50 mg, 0,13 mmol) y cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo (0,039 mL, 0,38 mmol). Rendimiento 52 mg (80 %).

- 15 APCI-MS: m/z 508,4 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 7,08 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,34 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,27 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 72

- 20 **2,2,2-Trifluoro-N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]acetamida**

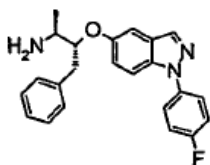


Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-amina (60 mg, 0,16 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,090 mL, 0,64 mmol). Rendimiento 45 mg (60 %).

APCI-MS: m/z 472,3 [MH^+]

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9,23 (dd, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,54 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 6H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,01 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

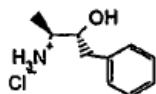
(2S,3R)-3-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-amina (**72a**)



Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de cloruro (2S,3R)-3-hidroxi-4-fenilbutan-2-amina (290 mg, 1,44 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-5-yodoindazol (583 mg, 1,73 mmol). Rendimiento 340 mg (63 %).

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,34-7,12 (m, 8H), 7,09 (dd, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,27 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

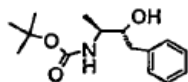
Cloruro de (2S,3R)-3-hidroxi-4-fenilbutan-2-aminio (**72b**)



10 Se añadió ácido clorhídrico (5 a 6 M en isopropanol, 4 mL) a una solución de (2S,3R)-3-hidroxi-4-fenilbutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (640 mg, 2,41 mmol) en acetato de etilo (4 mL). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 2,5 h y después se concentró. Se disolvió el sólido en etanol caliente (4-5 mL). Se añadió éter dietílico (aproximadamente 15 mL) con agitación para dar el compuesto del subtítulo como un precipitado de color lila claro (290 mg, 60 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,35-7,20 (m, 5H), 4,00 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 1,32 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

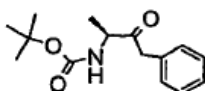
N-[(2S,3R)-3-Hidroxi-4-fenil-butan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**72c**)



15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 a partir de *N*-[(2S)-3-oxo-4-fenil-butan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (650 mg, 2,47 mmol). Rendimiento 646 mg (99 %; conteniendo 15 % del diaestereoisómero (2S,3S)).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,81 (ancho s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,16 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

N-[(2S)-3-Oxo-4-fenil-butan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**72d**)

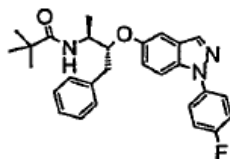


20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 a partir de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (600 mg, 2,58 mmol) y cloruro de bencilmagnesio (2,0 M en THF, 3,87 mL, 7,75 mmol). Rendimiento 653 mg (96 %).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,36 -7,30 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 5,18 (s ancho, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,32 (d, $J=7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 73

***N*-[(2S,3R)-3-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida**



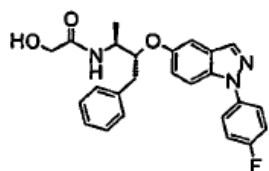
30 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-amina (60 mg, 0,16 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,078 mL, 0,64 mmol). Rendimiento 53 mg (72 %).

APCI-MS: m/z 460,4 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,53 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 6H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,07 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J₁=9,0 Hz, J₂=2,3 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,99 (d, J=6,4 Hz, 2H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).

5 **Ejemplo 74**

N-[(2S,3R)-3-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]-2-hidroxi-acetamida



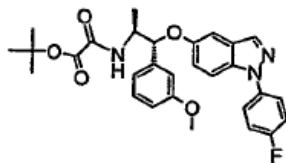
Se preparó como se describe en el Ejemplo 64 utilizando (2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-amina (60 mg, 0,16 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (0,069 mL, 0,64 mmol). Rendimiento 60 mg (87 %).

10 APCI-MS: m/z 434,3 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,55 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 6H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06 (dd, J₁=9,0 Hz, J₂=2,3 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 75

15 **[(1R,2S)-1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiatode *terc*-butilo**



Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (50 mg, 0,13 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de *terc*-butilo (0,064 mL, 0,40 mmol) [preparado según G. Bucher *et al.* Eur J Org Chem, 545-552 (2001); punto de ebullición 54-55 °C, 21 mm de Hg]. Rendimiento 44 mg (66 %).

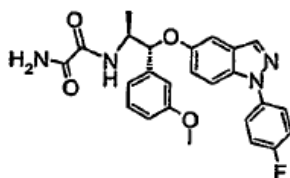
20

APCI-MS: m/z 520,4 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,33-7,20 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,84 (ancho d, J=8,3 Hz, 1H), 5,32 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 3H).

25 **Ejemplo 76**

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]oxamida



Se añadió N,N-diisopropilamina (0,049 mL, 0,30 mmol) a una suspensión de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (53 mg, 0,14 mmol), ácido 2-amino-2-oxoacético (12 mg, 0,14 mmol) y HBTU (62 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la solución límpida y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (43 mg, 69 %).

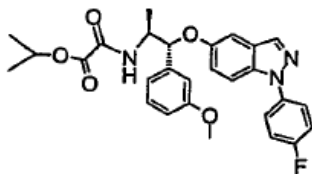
30

APCI-MS: m/z 463,3 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,08 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 5,34 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 77

5 [(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiato de propan-2-ilo



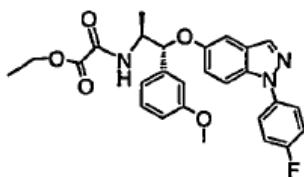
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (53 mg, 0,14 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de isopropilo (0,035 mL, 0,27 mmol) [preparado según G. Bucher *et al.* Eur J Org Chem, 545-552 (2001); punto de ebullición 54-55 °C, 30 mm de Hg]. Rendimiento 54 mg (79 %).

APCI-MS: m/z 506,4 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 7,08 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 5,32 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,34 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,29 (t, J=5,8 Hz, 6H).

15 Ejemplo 78

[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiato de etilo



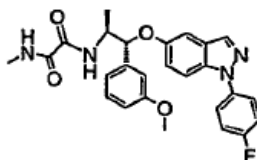
20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (52 mg, 0,13 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,030 mL, 0,27 mmol). Rendimiento 53 mg (81 %).

APCI-MS: m/z 492,4 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 5,33 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,34 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,31 (t, J=7,2 Hz, 3H).

25 Ejemplo 79

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N'-metil-oxamida



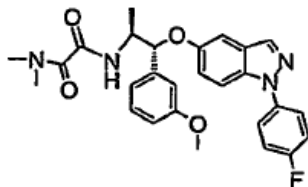
30 Se preparó como se describe en el Ejemplo 76 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (51 mg, 0,13 mmol) y ácido 2-(metilamino)-2-oxoacético (13 mg, 0,13 mmol). Rendimiento 34 mg (55 %).

APCI-MS: m/z 477,4 [MH⁺]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 7,07 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 5,34 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 80

5 **N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N,N'-dimetil-oxamida**



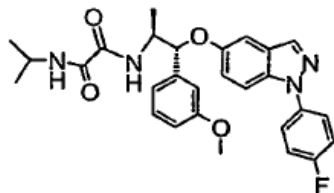
Se preparó como se describe en el Ejemplo 76 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (51 mg, 0,13 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)-2-oxoacético (13 mg, 0,13 mmol). Rendimiento 44 mg (69 %).

10 APCI-MS: m/z 491,4 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,60 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,10 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,32 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 81

15 **N'-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2 il]-N-pronan-2-il-oxamida**



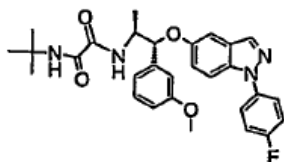
Se preparó como se describe en el Ejemplo 76 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (53 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-(isopropilamino)-2-oxoacético (18 mg, 0,14 mmol). Rendimiento 42 mg (62 %).

20 APCI-MS: m/z 505,4 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,60 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,08 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,34 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 82

25 **N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxiahenil)propan-2-il]-N'-terc-butil-oxamida**



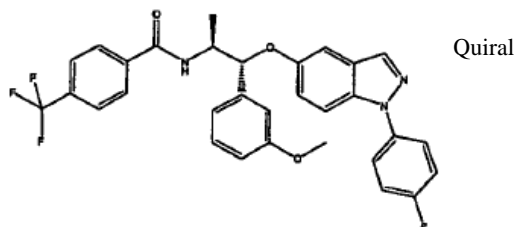
Se preparó como se describe en el Ejemplo 76 utilizando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)-propan-2-amina (51 mg, 0,13 mmol) y ácido 2-(terc-butilamino)-2-oxoacético (19 mg, 0,13 mmol). Rendimiento 53 mg (78 %).

30 APCI-MS: m/z 519,4 [MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,60 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,08 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,33 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,35 s, 9H), 1,31 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 83

5 N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



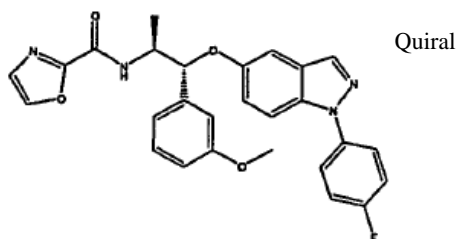
Se disolvieron (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 28 mg, 0,07 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)benzoico (14 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,265 ml). Se añadieron HBTU (30 mg, 0,08 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,026 ml, 0,16 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC semi-preparativa. Rendimiento 24 mg (59 %).

APCI-MS: m/z 564 [MH^+]

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,98 - 7,78 (m, 4H), 7,77 - 7,65 (m, 3H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

15 Ejemplo 84

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)oxazol-2-carboxamida



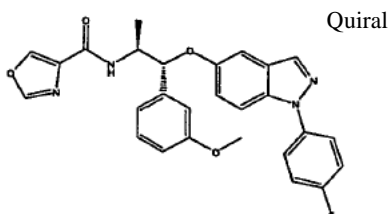
Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 utilizando (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 28 mg, 0,07 mmol) y ácido oxazol-2-carboxílico (8 mg, 0,07 mmol). Rendimiento 24 mg (69 %).

APCI-MS: m/z 487 [MH^+]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,28 (s, Hz, 8,18 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,44 - 7,36 (m, 3H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,80 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

25 Ejemplo 85

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida



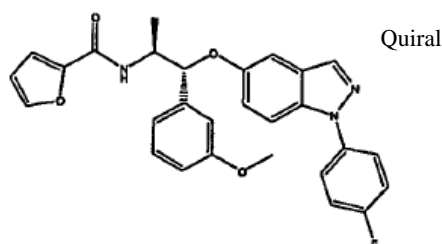
Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 utilizando (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 28 mg, 0,07 mmol) y ácido oxazol-4-carboxílico (8 mg, 0,07 mmol). Rendimiento 26 mg (75 %).

APCI-MS: m/z 487 [MH⁺]

5 ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 5,45 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 86

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)furan-2-carboxamida



10

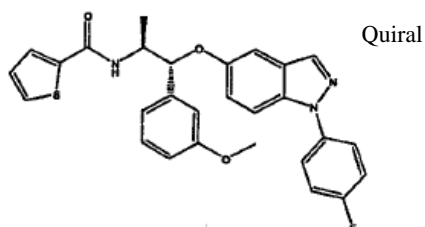
Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 utilizando (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 28 mg, 0,07 mmol) y ácido furan-2-carboxílico (8 mg, 0,07 mmol). Rendimiento 27 mg (78 %).

APCI-MS: m/z 486 [MH⁺]

15 ¹H NMR (299,946 MHz, d6-DMSO) δ 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 4H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 87

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida



20

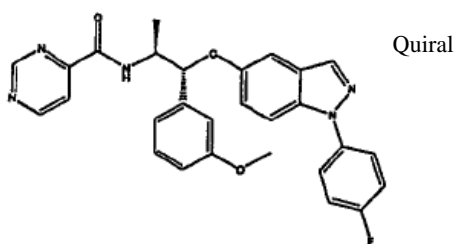
Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 utilizando (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 28 mg, 0,07 mmol) y ácido tiofeno-2-carboxílico (9 mg, 0,07 mmol). Rendimiento 26 mg (72 %).

APCI-MS: m/z 502 [MH⁺]

25 ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 5H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 88

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)pirimidin-4-carboxamida



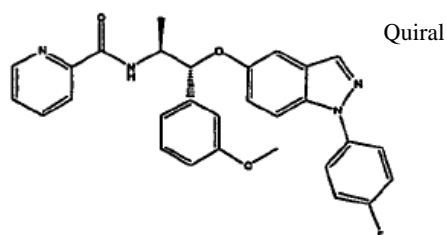
Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 utilizando (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 28 mg, 0,07 mmol) y ácido pirimidin-4-carboxílico (9 mg, 0,07 mmol). Rendimiento 12 mg (34 %).

5 APCI-MS: m/z 498 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 9,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 5,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 89**

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)picolinamida



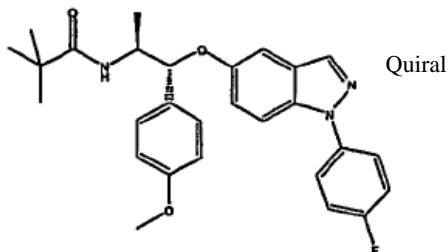
Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 utilizando (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 28 mg, 0,07 mmol) y ácido picolínico (9 mg, 0,07 mmol). Rendimiento 14 mg (39 %).

15 APCI-MS: m/z 497 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8,69 - 8,59 (m, 2H), 8,16 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,77 - 7,65 (m, 3H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 5,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 90

20 **N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)pivalamida**

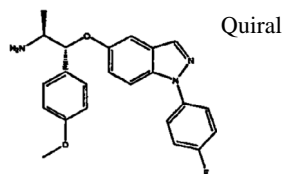


Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 utilizando (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(4-metoxifenil)propan-2-amina (**90a**, 20 mg, 0,05 mmol) y cloruro de pivaloilo (19 µl, 0,15 mmol). Rendimiento 13 mg (55 %).

25 APCI-MS: m/z 476 [MH⁺]

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,17 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,44 - 7,26 (m, 5H), 7,17 (dd, $J = 9,2,2,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 5,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

(1*R*,2*S*)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1*H*-indazol-5-iloxi)-1-(4-metoxifenil)propan-2-amina (**90a**)

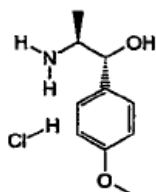


5

Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando hidrocloreuro de (1*R*,2*S*)-2-amino-1-(4-metoxi-fenil)propan-1-ol (87 mg, 0,40 mmol). Rendimiento 43 mg (28 %).

APCI-MS: m/z 392 [MH^+]

Hidrocloreuro de (1*R*,2*S*)-2-amino-1-(4-metoxi-fenil)propan-1-ol (**90b**)

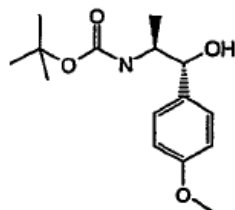


10

Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando (1*R*,2*S*)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (130 mg, 0,46 mmol). Rendimiento 87 mg (86 %).

APCI-MS: m/z 182 [MH^+]

(*J R*,2*S*)-1-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**90c**)



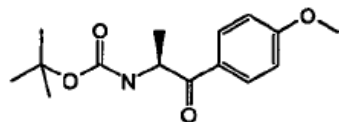
15

Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando (*S*)-1-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,45 g, 1,61 mmol). Rendimiento 389 mg (86 %).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

20

(*S*)-1-(4-Metoxifenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**90d**)

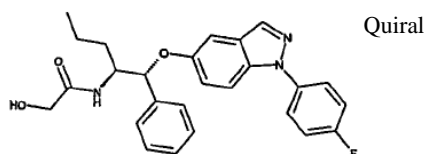


Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando {(1*S*)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil}carbamato de *tert*-butilo (0,462 g, 2,0 mmol) y bromuro de 4-metoximetilmagnesio (0,5 M en THF, 12 ml, 6,0 mmol). Rendimiento 0,45 g (80 %).

25

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 5,07 - 4,96 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 91

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpentan-2-il)-2-hidroxiacetamida

5 A una solución en agitación de (1R,2S)-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpentan-2-amina (**91a**, 13 mg, 0,03 mmol) en THF seco (1 ml) se añadieron, a temperatura ambiente, trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetil (10,8 μ l, 0,1 mmol). Se agitó la reacción durante la noche. Se separó el disolvente a presión reducida. Se añadió al sólido crudo metanol (300 μ l) e hidróxido de amonio (100 μ l, 28 %). Se agitó la solución durante la noche.

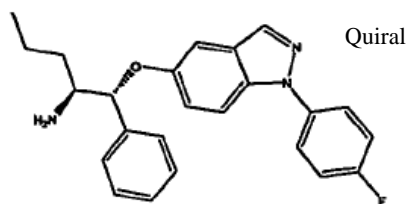
Se purificó el producto por HPLC preparativa.

Rendimiento 14 mg (94 %)

10 APCI-MS: m/z 448 [MH^+]

1H NMR (399,99 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,67 (d, J = 26,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 26,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,33 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,16 - 7,03 (m, 1H), 5,38 (d, J = 51,8 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,76 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

15 (1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpentan-2-amina (**91a**)



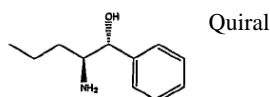
20 En un vial bajo argón se mezclaron hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-fenilpentan-1-ol (**91b**, 46 mg, 0,21 mmol), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (87 mg, 0,26 mmol), yoduro de cobre(I) (8,12 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (278 mg, 0,85 mmol) en butironitrilo (0,6 mL). Se selló el vial y se calentó a 125 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla a través de celita. Se lavó la celita con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se evaporaron y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Se recogieron las fracciones puras, se añadieron acetato de etilo y carbonato de sodio saturado y se agitó la mezcla. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y finalmente se evaporaron para dar el producto puro.

25 Rendimiento: 30 mg, 36 %

APCI-MS: m/z 390 [MH^+]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 5H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,44 - 1,14 (m, 4H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H)

30 Hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-fenilpentan-1-ol (**91b**)



35 Se disolvió (S)-1-oxo-1-fenilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**91c**, 190 mg, 0,69 mmol) en tolueno bajo argón. Se añadió triisopropoxialuminio (28,0 mg, 0,14 mmol) seguido por 2-propanol (0,573 ml, 7,54 mmol). Se agitó la reacción a 50°C. durante la noche. Se evaporó la solución. Se añadió acetato de etilo, se agitó la suspensión y finalmente se filtró a través de celita. Se evaporó el eluyente y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida.

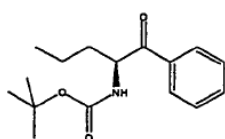
El (1R,2S)-1-hidroxi-1-fenilpentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo puro se disolvió en acetato de etilo (1,2 ml). Se añadieron agua (50 μ l) y ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,0 ml, 1,5 M). Se agitó la solución a 50 °C durante 90 min. Se formó un precipitado. Se redujo el volumen a 2/3 mediante fuerte agitación y una corriente de gas argón. Se continuó la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión y se secó el sólido a 50 °C a presión reducida durante 2 h.

Rendimiento 59 mg, 39 %

APCI-MS: m/z 180 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 3H), 7,43 - 7,23 (m, 5H), 6,03 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,31 (m, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,72 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

(S)-1-Oxo-1-fenilpentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (91c)



Quiral

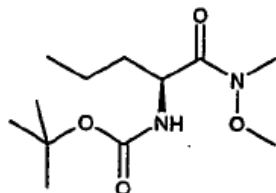
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (91d, 250 mg, 0,96 mmol) en THF (9,6 ml). Se añadió bromuro de fenilmagnesio (2,88 ml, 2,88 mmol) 1,0 M en THF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se vertió la reacción sobre una mezcla de cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. Se agitó la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron una vez con una pequeña porción de agua y se secaron sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida.

Rendimiento: 190 mg, 71 %

APCI-MS: m/z 178 [MH⁺-BOC]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (m, 2H), 7,65 (t, J = 21,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,36 (m, 11H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

(S)-1-(Metoxi(metil)amino)-1-oxopentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (91d)



Quiral

Se disolvieron ácido (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanoico (1,0 g, 4,6 mmol) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,47 g, 4,8 mmol), comercialmente disponibles, en DMF (18 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametil-uronio (1,92 g, 5,06 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,47 ml, 14,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción sobre una mezcla de agua y acetato de etilo. Se agitó la mezcla, se separaron las capas y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con una pequeña porción de agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se separó el disolvente a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida.

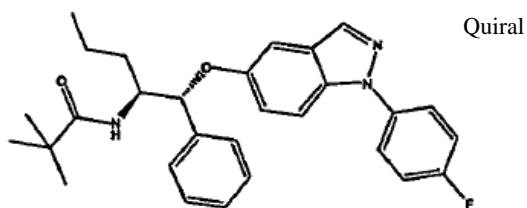
Rendimiento 1,02 g, 85 %

APCI-MS: m/z 261 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,36 (m, 13H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

Ejemplo 92

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpentan-2-il)pivalamida



A una solución en agitación de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpentan-2-amina (**91a**, 13 mg, 0,03 mmol) disuelta en THF seco (150 μ mol) se añadieron, a temperatura ambiente, trietilamina (27,8 μ l, 0,20 mmol) y cloruro de pivaloilo (12,3 μ l, 0,1 mmol). Se agitó la reacción durante la noche. Se separó el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto por HPLC preparativa.

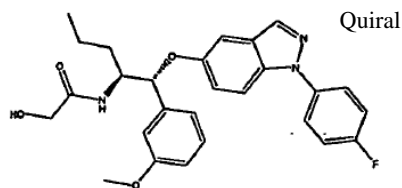
Rendimiento 13 mg, 0,027 mmol, 91 %

APCI-MS: m/z 474 [MH^+]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, J = 37,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 4H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 5,25 (d, J = 33,3 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

Ejemplo 93

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-il)-2-hidroxiacetamida



Se sintetizó del mismo modo que el Ejemplo 131 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-amina (**93a**, 11 mg, 0,03 mmol).

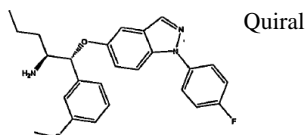
Se purificó el producto por HPLC preparativa.

Rendimiento 12 mg, 92 %

APCI-MS: m/z 478 [MH^+]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 5,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,77 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

(1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-amina (**93a**)



Se sintetizó del mismo modo que el compuesto (**91a**) a partir de hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(3-metoxifenil)pentan-1-ol (**93b**, 50 mg, 0,20 mmol).

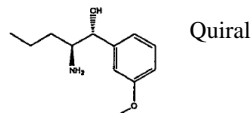
Se purificó el producto por HPLC preparativa.

Rendimiento 26 mg, 31 %

APCI-MS: m/z 420 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 5,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 1,62 - 1,13 (m, 6H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Hidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(3-metoxifenil)pentan-1-ol (**93b**)



5

Se sintetizó del mismo modo que el compuesto **91b** a partir de (S)-1-(3-metoxifenil)-1-oxopentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (213 mg, 0,693 mmol).

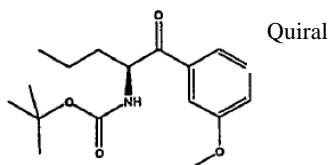
Rendimiento 102 mg; 59 %

APCI-MS: m/z 210 [MH^+]

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (s, 3H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 6,94 (m, 6H), 6,85 (m, 2H), 6,03 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 1,44 - 1,20 (m, 3H), 1,19 - 1,05 (m, 1H), 0,74 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

(S)-1-(3-Metoxifenil)-1-oxopentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**93c**)



15

Se sintetizó del mismo modo que el compuesto (**91c**) a partir de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**91d**, 250 mg, 0,96 mmol).

Rendimiento 213 mg, 72 %

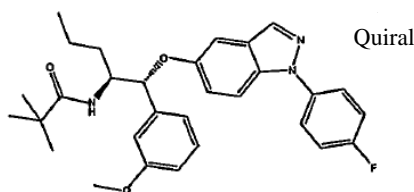
APCI-MS: m/z 208 [MH^+ -BOC]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,35 (m, 11H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

20

Ejemplo 94

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-il)pivalamida



Se sintetizó del mismo modo que el Ejemplo 92 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)pentan-2-amina (**93a**, 11 mg, 0,03 mmol)

25

Se purificó el producto por HPLC preparativa.

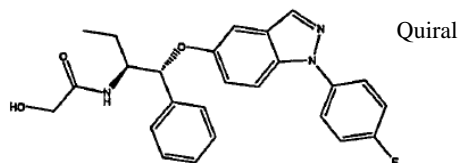
Rendimiento 13 mg, 98 %

APCI-MS: m/z 504 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 5,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,3,4, (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

30

Ejemplo 95

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilbutan-2-il)-2-hidroxiacetamida

Se sintetizó del mismo modo que el Ejemplo 131 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilbutan-2-amina (**95a**, 10 mg, 0,03 mmol).

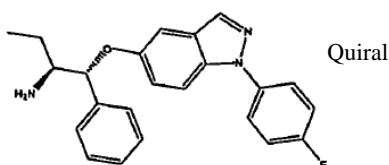
5 Se purificó el producto por HPLC preparativa.

Rendimiento 12 mg, 100 %

APCI-MS: m/z 434 [MH⁺]

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 31,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 5,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,77 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

(1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilbutan-2-amina (**95a**)



Se sintetizó del mismo modo que el compuesto (**91a**) a partir de hidrocloreuro de (1R,2S)-2-amino-1-fenilbutan-1-ol (**95b**, 53 mg, 0,26 mmol).

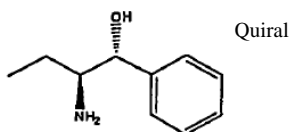
15 Se purificó el producto por HPLC preparativa.

Rendimiento 23 mg, 24 %

APCI-MS: m/z 376 [MH⁺]

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,29 (m, 3H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

(1R,2S)-2-Amino-1-fenilbutan-1-ol (**95b**)



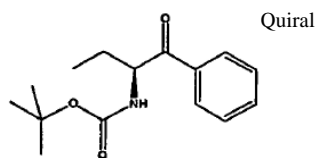
Se sintetizó del mismo modo que el compuesto **90b** a partir de (S)-1-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**95c**, 209 mg, 0,795 mmol).

25 Rendimiento 60 mg, 38 %

APCI-MS: m/z 166 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 3H), 7,33 (m, 5H), 6,03 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,20 (quintuplete, J = 4,0 Hz, 1H), 1,51 - 1,27 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

(S)-1-Oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**95c**)



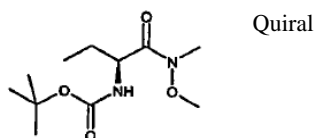
Se sintetizó del mismo modo que el compuesto (**91c**) a partir de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**95d**, 250 mg, 1,02 mmol).

Rendimiento 209 mg, 78 %

5 APCI-MS: m/z 164 [MH⁺-BOC]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 7,64 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,37 (s, 8H), 0,90 (t, J= 7,3 Hz, 3H).

(S)-1-(Metoxi(metil)amino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**95d**)



10 Se sintetizó del mismo modo que el compuesto (**91d**) a partir del ácido (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoico (0,935 g, 4,60 mmol) comercialmente disponible.

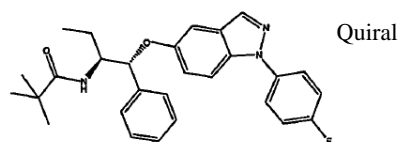
Rendimiento 0,987 g, 87 %

APCI-MS: m/z 191[MH⁺-56]

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,96 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,86 (t, J= 7,3 Hz, 3H)

Ejemplo 96

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxil-1-fenilbutan-2-il)pivalamida



20 Se sintetizó del mismo modo que el Ejemplo 132 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilbutan-2-amina (**96a**, 10 mg, 0,03 mmol). Se purificó el producto por HPLC preparativa.

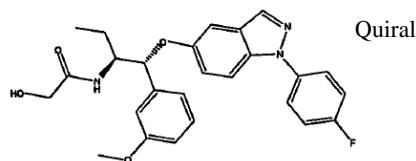
Rendimiento 11 mg, 90 %

APCI-MS: m/z 460 [MH⁺]

25 ¹H NMR (399,99 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,31 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 5,24 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,83 (t, J= 7,4 Hz, 3H)

Ejemplo 97

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)butan-2-il)-2-hidroxiacetamida



Se sintetizó del mismo modo que el Ejemplo 131 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)butan-2-amina (**97a**, 13 mg, 0,03 mmol)

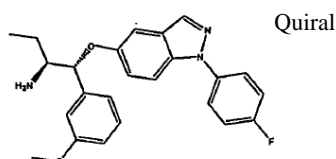
Se purificó el producto por HPLC preparativa.

Rendimiento 11 mg, 74 %

5 APCI-MS: m/z 464 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 5,36 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,78 (d, J=15,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

(1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)butan-2-amina (**97a**)



10

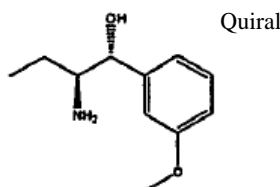
Se sintetizó del mismo modo que el compuesto (**91a**) a partir de hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(3-metoxifenil)butan-1-ol (**97b**, 50 mg, 0,22 mmol).

Se purificó el producto por HPLC preparativa. Rendimiento 30 mg, 34 %

APCI-MS: m/z 406 [MH⁺]

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 4H), 7,15 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 5,10 (d, J=5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 4H), 2,93 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

(1R,2S)-2-Amino-1-(3-metoxifenil)butan-1-ol (**97b**)



20

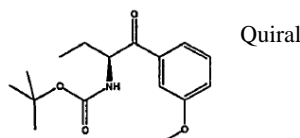
Se sintetizó del mismo modo que el compuesto **90b** a partir de (S)-1-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**97c**, 225 mg, 0,768 mmol).

Rendimiento 115 mg, 65 %

APCI-MS: m/z 196 [MH⁺]

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 3H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,03 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 4,93 (t, J= 3,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 0,81 (t, J= 7,5 Hz, 3H).

(S)-1-(3-Metoxifenil)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**97c**)



Se sintetizó del mismo modo que el compuesto **91c** a partir de (S')-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**95d**, 250 mg, 1,02 mmol).

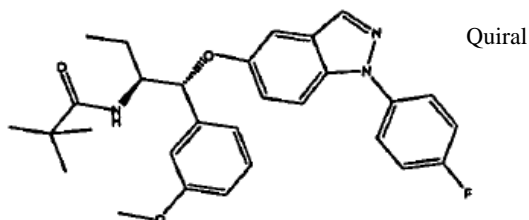
30 Rendimiento 225 mg, 75 %

APCI-MS: m/z 194 [MH⁺-BOC]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,89 (t, J= 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 98

5 N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)butan-2-il)pivalamida



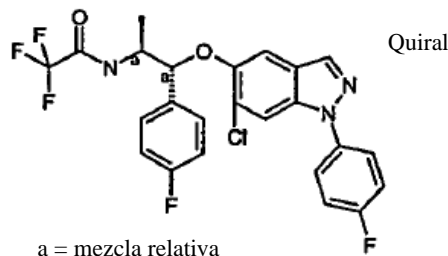
Se sintetizó del mismo modo que el Ejemplo 92 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)butan-2-amina (**97a**, 13 mg, 0,03 mmol). Se purificó el producto por HPLC preparativa. Rendimiento 12 mg, 76 %.

10 APCI-MS: m/z 490 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 5,21 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,83 (t, J= 7,3 Hz, 3H)

Ejemplo 99

15 N-[(1R,2S)-1-(1-(6-Cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il)oxi)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

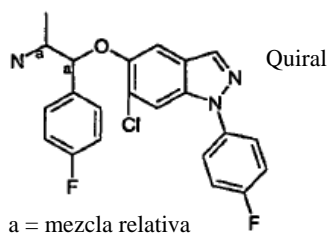


20 Se mezclaron (1R,2S)-1-(1-(6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il)oxi)-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**99a-rac-2**, 10 mg, 0,02 mmol) y TEA (100 µl) en MeCN (1 ml) y se añadió anhídrido trifluoroacético (10 µl, 0,07 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto del título (10 mg, 82%) se obtuvo por HPLC preparativa (agua/MeCN/1 % de TFA).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,29 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (dd, J= 8,9, 4,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, J= 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J= 8,7 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 5,44 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 1,44 (d, J= 6,7 Hz, 3H).

25 APCI-MS: 510 m/z [MH⁺].

1-[6-Cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**99a**)



Se mezclaron 1-[[6-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(4-fluorofenil)acetona (500 mg, 1,21 mmol), acetato de amonio (934 mg, 12,11) y cianoborohidruro sobre un soporte polimérico (1,82 g, 3,63 mmol) en metanol (3 ml) y se calentaron en microondas a 140 °C durante 10 min. Se concentró la mezcla y se trató con NaHCO₃ y DCM. Se concentró la fase orgánica y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida (EtOAc/heptano seguido por EtOAc/metanol). Se separaron los diastereoisómeros por HPLC preparativa (columna Kromasil, agua tamponada con 2 g de NH₄OAc/l, se fijó el pH a 5,5 con HOAc, y MeCN, 25 %-75 %) para dar el *syn*-isómero (1RS,2RS)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**98a-rac-1**) como primer isómero eluido (según la 1H-NMR).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (tt, J= 4,6, 2,3 Hz, 2H), 7,53 (dd, J= 12,0, 1,9 Hz, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 7,13 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 5,28 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, J= 8,2, 6,8 Hz, 1H), 1,17 (d, J= 6,7 Hz, 3H).

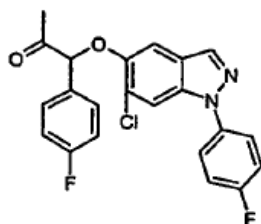
APCI-MS: 414 m/z [MH⁺].

El *anti*-isómero (1RS,2SR)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**99a-rac-2**) se eluyó en segundo lugar.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,31 (dd, J= 20,8, 3,4 Hz, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 5,41 (d, J= 4,6 Hz, 1H), 3,46 (dt, J= 11,1,6,6 Hz, 1H), 1,27 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

APCI-MS: 414 m/z [MH⁺].

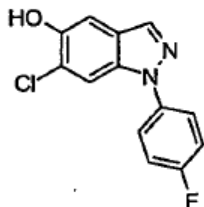
1-[[6-Cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(4-fluorofenil)acetona (**99b**)



Se enfrió la 4-fluorofenilacetona (388 µl, 2,9 mmol) en DCM (12 ml) a 0 °C y se añadió lentamente bromo (672 mg, 2,9 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min y después se concentró a vacío. Se añadió el intermedio crudo a una mezcla de 6-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ol, (**99c**) (762 mg, 2,9 mmol) y carbonato de potasio (804 mg, 5,8 mmol) en THF (12 ml). Se agitó la mezcla durante 4 h, se filtró y se concentró. Se purificó el producto crudo por cromatografía rápida (EtOAc/heptano, producto eluido en EtOAc al 40 %) para dar el compuesto del título (1,06 g, 88 %).

APCI-MS: 413 m/z [MH⁺].

6-Cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ol (**99c**)

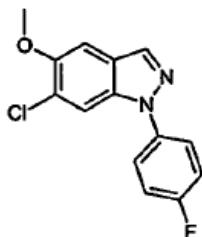


Se disolvió 1-(4-fluorofenil)-6-cloro-5-metoxi-1H-indazol (**99d**) (0,91 mmol, 253 mg) en diclorometano (4 mL) y se añadió BBr₃ (4 mL, 1 M/CH₂Cl₂). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche antes de sofocarla con agua (20 mL). Se extrajo el producto con diclorometano (2 x 20 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (heptano-acetato de etilo). Rendimiento: 219 mg (91 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 5,43 (s, 1H).

APCI-MS m/z (método A): 360,0 [MH⁺].

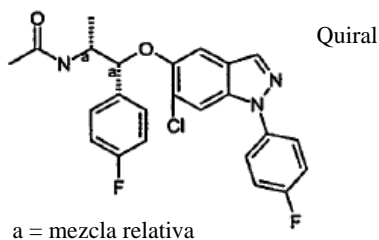
1-(4-Fluorofenil)-6-cloro-5-metoxi-1H-indazol (99d)



Se disolvieron 4-cloro-2-fluoro-5-metoxi benzaldehído (204 mg, 1,1 mmol) y 4-fluorofenilhidrazina (176 mg, 1,1 mmol) en N-metilpirrolidina (5 mL). Después de adición de carbonato de cesio (1,15 g, 3,3 mmol) se calentó la mezcla en un reactor de microondas (CEM Discovery, 150 Watt) a 150 °C durante 20 min. Después de dilución con DCM se lavó la mezcla con NaHCO₃ saturado, salmuera y la fase orgánica se evaporó. Después de purificación del crudo por cromatografía rápida en gel de sílice, se obtuvieron 253 mg (84 %) del compuesto del subtítulo. APCI-MS: 277,0 m/z [MH⁺].

Ejemplo 100

N-[(1RS,2SR)-1-[6-Cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida



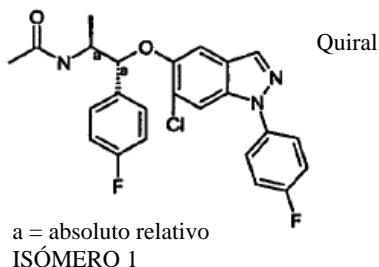
El compuesto del título se preparó a partir de (1RS,2RS)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**99a-rac-1**) y se purificó por HPLC preparativa (agua/MeCN/1 % de TFA).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (tt, J= 4,6, 2,3 Hz, 2H), 7,45 (dd, J= 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J= 8,9 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 5,44 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, J= 6,7, 5,7 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,18 (d, J= 6,9 Hz, 3H).

APCI-MS: 456 m/z [MH⁺].

Ejemplo 101

N-[(1S*,2R*)-1-[6-Cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida



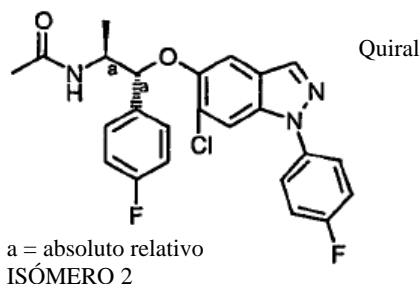
El compuesto del título se obtuvo por acilación de (1RS,2RS)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**99a-rac-2**) seguido por separación utilizando HPLC quiral (Chiralpak IA; isoexano/etanol 4:1). El compuesto del título se obtuvo como el primer enantiómero eluido.

APCI-MS: 456 m/z [MH⁺]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,45 (dd, $J=12,0, 1,9$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 5,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,31 (dt, $J=11,4, 6,9$ Hz, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,9$ Hz, 3H)

Ejemplo 102

5 N-[(1R*,2S*)-1-[6-Cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida



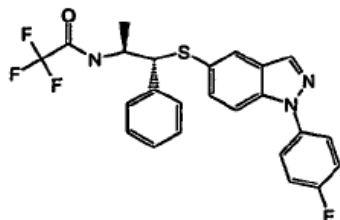
Se obtuvo a partir de la separación descrita en el Ejemplo 101 como el enantiómero eluido en segundo lugar.

10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=17,2,3,5$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J=12,0, 1,9$ Hz, 2H), 7,31 (ddd, $J=12,3, 8,5, 3,7$ Hz, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 5,49 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,31 (dt, $J=11,3, 6,9$ Hz, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

APCI-MS: 456 m/z [MH^+].

Ejemplo 103

2,2,2-Trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-1-fenilpropan-2-il)acetamida



15

A (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-1-fenilpropan-2-amina (0,024 g, 0,06 mmol) en MeOH (2,5 mL), se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,056 mL, 0,45 mmol) y trifluoroacetato de etilo (0,114 mL, 0,95 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y después se sometió a purificación por HPLC. Se recogieron las fracciones relevantes y se liofilizaron para dar 16 mg de producto (53 % de rendimiento) que se analizó por LC/MS y NMR.

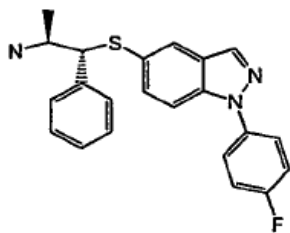
20

APCI-MS: m/z 474 [MH^+].

^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 9,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 3H), 7,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=11,5, 6,9$ Hz, 4H), 4,40 (s, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 1,42 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

25

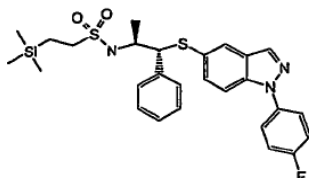
(1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-1-fenilpropan-2-amina (103a)



A N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-1-fenilpropan-2-il)-2-(trimetilsilil)etanosulfonamida (**103a**, 0,042 g, 0,08 mmol) en DMF (2 mL) se añadió fluoruro de cesio (8,60 μ L, 0,23 mmol) y se agitó la mezcla a 95 °C. Se continuó agitando a esa temperatura durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se separó el disolvente y la mezcla se sometió a reparto entre EtOAc /agua, después se purificó la fase orgánica por HPLC. Se recogieron las fracciones relevantes y se liofilizaron para dar 24 mg de producto (84 % de rendimiento) que se analizó por LC/MS.

APCI-MS: m/z 378 [MH⁺]

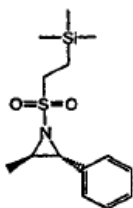
N-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-1-fenilpropan-2-il)-2-(trimetilsilil)etanosulfonamida (103b)



A (2R,3R)-2-metil-3-fenil-1-(2-(trimetilsilil)etilsulfonil)aziridina (**103c**, 0,068 g, 0,23 mmol) en THF (2 mL) se añadieron 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-tiol (0,056 g, 0,23 mmol) y dispersión de hidruro de sodio al 55-60 % en aceite (10,97 mg, 0,46 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La LC/MS después de 2 h mostró el producto, se continuó agitando a 40 °C durante 4 h y después se agitó esta mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre agua y EtOAc y la fase orgánica se purificó con HPLC. Se recogieron las fracciones relevantes y se liofilizaron para dar 12 mg de producto (10 % de rendimiento) que se analizó por LC/MS.

APCI-MS: m/z 543,1 [MH⁺]

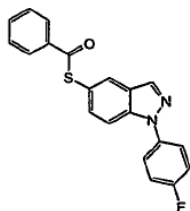
(2R,3R)-2-Metil-3-fenil-1-(2-(trimetilsilil)etilsulfonil)aziridina (103c)



A (2R,3R)-2-metil-3-fenilaziridina (**103d**, 0,05 g, 0,38 mmol) en THF (3 mL) a -10 °C se añadió N,N-diisopropilamina (0,124 mL, 0,75 mmol) y se agitó durante 5 min antes de añadir (2R,3R)-2-metil-3-fenil-1-(2-(trimetilsilil)etilsulfonil)aziridina (8,00 mg, 7,16 %) en THF (1 ml) en pequeñas porciones. Se separó entonces el baño de acetona/hielo y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente, antes de separar el disolvente se diluyó la mezcla en MeCN y se purificó por HPLC. Se recogieron las fracciones relevantes y se liofilizaron para dar 8 mg de producto (7 %) que se analizó por LC/MS.

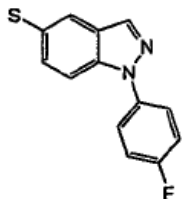
APCI-MS: m/z 339,1 [MH⁺⁺ MeCN]

Benzotioato de S-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ilo (103d)



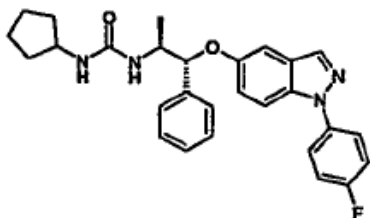
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (**103e**, 0,224 g, 0,66 mmol), ácido tiobenzoico (0,093 ml, 0,79 mmol), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (0,031 g, 0,13 mmol) y N,N-diisopropilamina (0,220 ml, 1,32 mmol) en tolueno (2,5 ml). se añadió yoduro de cobre(I) (2,245 μ l, 0,07 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 110 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica, se evaporó el disolvente y después se purificó por HPLC. Se recogieron las fracciones relevantes, se liofilizaron para dar 45 mg de producto (20 % de rendimiento) que se analizó por LC/MS.

APCI-MS: m/z 349 [MH⁺]

1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-tiol (103e)

5 A benzotioato de S-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ilo (0,046 g, 0,13 mmol) en metanol (3 mL), se añadió carbonato de potasio (0,011 mL, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, después se añadió agua, HCl 1 N (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se secó, se evaporó y después se purificó por HPLC. Se recogieron las fracciones relevantes, se liofilizaron y se analizaron por LC/MS.

APCI-MS: m/z 245 [MH⁺].

Ejemplo 104**1-(Ciclopentil)-3-((1S,2R)-2-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)-1-metil-2-feniletil)urea**

10

15 La (αS,βR)-β-([1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)-α-metilbencenoetanamina (100 mg, 0,28 mmol), descrita en el Ejemplo 1, se disuelve en 1,77 mL de diclorometano y se añade gota a gota ciclopentilisocianato (0,031 mL, 0,28 mmol). Después de agitar durante 45 min a temperatura ambiente se separa el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: hexano/ acetato de etilo). Se obtienen 94,8 mg (72,5 %) del compuesto del título.

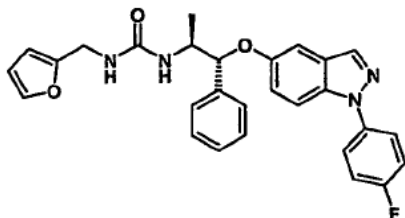
15

MS (CI): 473 (M⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1,17 (3H), 1,22-1,45 (2H), 1,49-1,72 (4H), 1,82-2,03 (2H), 3,90-4,02 (1H), 4,19-4,80 (3H), 5,42 (1H), 6,98 (1H), 7,10-7,49 (8H), 7,50-7,70 (3H), 7,97 (1H).

20

Ejemplo 105**1-((1S,2R)-2-[1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)-1-metil-2-feniletil)-3-(2-furilmetil)urea**

25

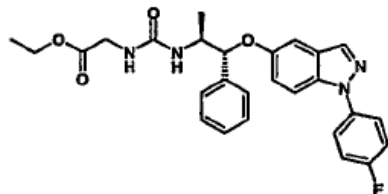
La (αS,βR)-β-([1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)-α-metilbencenoetanamina (100 mg, 0,28 mmol), descrita en el Ejemplo 1, se disuelve en 1,77 mL de diclorometano y se añade gota a gota isocianato de furilmetilo (34,1 mg, 0,28 mmol). Después de agitar durante 45 min a temperatura ambiente se separa el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: hexano/ acetato de etilo). Se obtienen 116,2 mg (86,7 %) del compuesto del título.

MS (EI⁺): 484 (M)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (3H), 4,22-4,45 (3H), 4,70-4,95 (ancho, 2H), 5,43 (1H), 6,19 (1H), 6,29 (1H), 6,93 (1H), 7,12 (1H), 7,16-7,44 (8H), 7,52 (1H), 7,57-7,68 (2H), 7,95 (1H).

Ejemplo 106

N-[[1-(1S,2R)-2-[[1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil]carbamoil]glicinato de etilo



5

La ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)- β -[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]- α -metilbencenoetanamina (80 mg, 0,22 mmol), descrita en el Ejemplo 1, se disuelve en 1,42 mL de diclorometano y se añade gota a gota isocianatoacetato de etilo (28,6 mg, 0,22 mmol). Después de agitar durante 45 min a temperatura ambiente se separa el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: hexano/ acetato de etilo). Se obtienen 85,4 mg (78,6 %) del compuesto del título.

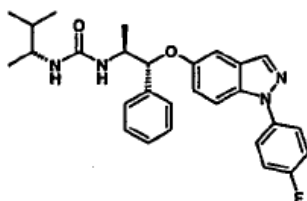
10

MS (CI⁺): 491 (M⁺)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (3H), 1,29 (3H), 3,89-4,32 (5H), 4,82-5,12 (ancho, 2H), 5,42 (1H), 6,96 (1H), 7,12-7,45 (8H), 7,55 (1H), 7,58-7,65 (2H), 7,96 (1H).

Ejemplo 107

1-((R)-1,2-Dimetilpropil)-3-[[1-(1S,2R)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil]urea



20

La ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)- β -[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]- α -metilbencenoetanamina (50 mg, 0,14 mmol), descrita en el Ejemplo 1, se disuelve en 0,89 mL de diclorometano y se añade gota a gota isocianato de (R)-(-)-3-metil-2-butilo (15,7 mg, 0,14 mmol). Después de agitar durante 90 min a temperatura ambiente se separa el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: hexano/ acetato de etilo). Se obtienen 50,6 mg (77,1 %) del compuesto del título.

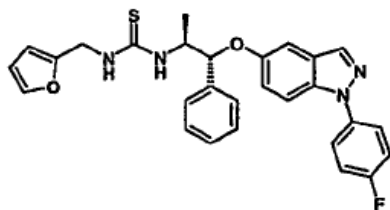
MS (CI): 475 (M⁺)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,85-0,95 (6H), 1,10 (3H), 1,29 (3H), 1,69 (1H), 3,67 (1H), 4,00-4,70 (extremadamente ancho, 2H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,03 (1H), 7,17-7,49 (8H), 7,58 (1H), 7,61-7,70 (2H), 8,00 (1H).

25

Ejemplo 108

1-[[1-(1S,2R)-2-[[1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil]-3-(2-furilmetil)tiourea



30

La ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)- β -[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]- α -metilbencenoetanamina (50 mg, 0,14 mmol), descrita en el Ejemplo 1, se disuelve en 0,89 mL de diclorometano y se añade gota a gota isotiocianato de furilmetilo (19,3 mg, 0,14 mmol). Después de agitar durante 90 min a temperatura ambiente se añade agua (5 mL) y la mezcla de

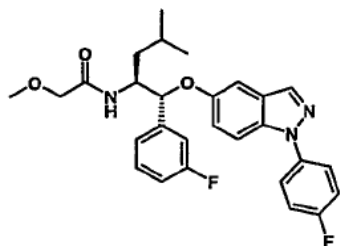
reacción se extrae una vez con acetato de etilo (50 mL). Se lava la fase orgánica con agua (10 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 . Después de filtración se separa el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: hexano/acetato de etilo). Se obtienen 53,8 mg (77,7 %) del compuesto del título.

MS (CI+): 501 (M+)

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,28 (3H), 4,52-4,92 (3H), 5,60 (1H), 6,08-6,68 (4H), 6,97 (1H), 7,19 (1H), 7,18-7,50 (8H), 7,55 (1H), 7,58-7,70 (2H), 8,00 (1H).

Ejemplo 109

N-((1S)-1-[(R)-(3-Fluorofenil)-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil]-3-metil-butil)-2-metoxiacetamida



10 *N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-1-leucinal

Se añade hidruro de litio y aluminio (863,5 mg, 22,8 mmol) en porciones a 10 °C a *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-1-leucina-*N*'-metoxi-*N*'-metilamida (5 g, 18,2 mmol), disuelta en éter dietílico (500 mL). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, se añade cuidadosamente a 10 °C una solución de 4,34 g de KHSO_4 en 91 mL de agua. Después se agita la mezcla de reacción enérgicamente durante 30 min y se separa la fase orgánica. Después de extraer dos veces la fase acuosa con éter dietílico, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Se separa el disolvente y el residuo (4,3 g, >100 %) se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

MS (CI+): 216 (M+)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,85-1,02 (6H), 1,32-1,86 (12H), 4,24 (1H), 4,91 (1H), 9,59 (1H).

20 *Éster terc-butílico del ácido* {(S)-1-[(3-fluorofenil)-hidroximetil]-3-metilbutil}-carbámico

Una solución de Grignard de 3-fluorofenilo 1 M (58,5 mL, 58,5 mmol) se añade gota a gota bajo nitrógeno y enfriando en un baño de agua a *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-1-leucinal (4,2 g, 19,5 mmol), disuelto en 50,5 mL de éter dietílico (la temperatura sube a 30 °C). Se agita la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y después se vierte sobre NH_4Cl /hielo. Después de extracción con éter dietílico (tres veces) las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y salmuera. Se seca el disolvente sobre Na_2SO_4 y se evapora. Finalmente se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). Se obtienen 4,7 g (77,4 %) del compuesto del título como una mezcla de dos estereoisómeros.

MS (CI+): 312 (M+)

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,80-1,02 (6H), 1,28-1,55 (12H), 3,78 (1H), 4,64 (1H), 6,52-6,66 (1H), 6,98 (1H), 7,01-7,13 (1H), 7,22-7,38 (1H).

Hidrocloruro de (2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)-4-metil-pentan-1-ol

El éster *terc*-butílico del ácido {(S)-1-[(3-fluorofenil)-hidroximetil]-3-metilbutil}-carbámico mencionado antes (4,7 g, 15,1 mmol) se disuelve en dioxano (37 mL). Después de adición de HCl en dioxano (37,7 mL de una solución 4 M) se agita la mezcla de reacción durante 4 h. Después de evaporación del disolvente, el producto crudo (3,7 g, 99,5 %) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(2S)-2-Amino-1-(3-fluorofenil)-4-metil-pentan-1-ol

Se agita hidrocloreto de (2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)-4-metil-pentan-1-ol (1,6 g, 6,46 mmol) durante la noche en una mezcla de NaOH (12,92 mL) y acetato de etilo (20 mL). Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se lava dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. Después de purificación del residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/metanol) se obtienen 694 mg (50,9 %) del compuesto del título como mezcla de estereoisómeros.

MS (CI+): 212 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,80-1,08 (6H), 1,20-1,35 (2H), 1,62-1,88 (1H), 1,90-2,55 (ancho, 2H), 2,96 y 3,16 (combinado 1H), 4,33 y 4,63 (combinado 1H), 7,02 (1H), 7,08-7,20 (2H), 7,29-7,41 (1H).

(αS)-3-Fluoro-β-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-α-(2-metilpropil)bencenoetanamina

5 Se agitan (2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)-4-metil-pentan-1-ol (350 mg, 1,66 mmol), 5-yodo-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol (672,2 mg, 1,99 mmol), carbonato de cesio (1,08 g, 3,31 mmol), yoduro de cobre(I) (157,8 mg, 0,83 mmol) e isobutironitrilo (1,75 mL) en un tubo de vidrio a presión a 120 °C durante 20 h. Se filtra la mezcla de reacción por un filtro de microfibra de vidrio, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ metanol). Se obtienen 162,8 mg (23,3 %) del compuesto del título.

10 MS (EI+): 421 (M)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,75-1,02 (6H), 1,25-1,90 (3H), 3,18 (ancho, 1H), 4,95 (ancho, 1H), 6,88-7,40 (8H), 7,53 (1H), 7,55-7,70 (2H), 7,99 (1H).

N-{(1S)-1-[(R)-(3-Fluorofenil)-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil}-3-metil-butil}-2-metoxiacetamida

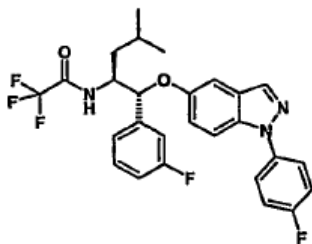
15 Se disuelve (αS)-3-fluoro-β-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-α-(2-metilpropil)bencenoetanamina (76,4 mg, 0,18 mmol) en 7 mL de diclorometano. Se añaden trietilamina (0,06 mL, 0,44 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (0,02 mL, 0,22 mmol). Después de agitar durante la noche se diluye la mezcla de reacción con diclorometano, se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de filtración se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). La mezcla obtenida de los dos estereoisómeros se separa por HPLC (Chiralpak AD-H 5 μm, eluyentes: hexano/ etanol) dando 3,7 mg (10,2 %) del estereoisómero del título y 24,7 mg (68 %) del estereoisómero *N*-{(1S)-1-[(S)-(3-fluorofenil)-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil}-3-metil-butil}-2-metoxiacetamida.

20 MS (EI+): 421 (M)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,79 (3H), 0,93 (3H), 1,16-1,34 (2H), 1,55-1,76 (1H), 3,38 (3H), 3,79-3,98 (2H), 4,45 (1H), 5,39 (1H), 6,70 (1H), 6,93 (1H), 7,00 (1H), 7,09-7,40 (6H), 7,55 (1H), 7,58-7,69 (2H), 7,98 (1H).

25 Ejemplo 110

2,2,2-Trifluoro-N-{(1S)-1-[(R)-(3-fluorofenil)-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil}-3-metilbutil}-acetamida



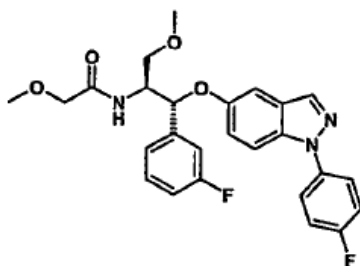
30 La (αS)-3-fluoro-β-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-α-(2-metilpropil)bencenoetanamina descrita en el Ejemplo 1 (76,4 mg, 0,18 mmol) se disuelve en 7 mL de diclorometano. Se añaden trietilamina (0,06 mL, 0,44 mmol) y anhídrido de ácido trifluoroacético (0,03 mL, 0,22 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche y después se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de filtración se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). La mezcla obtenida de los dos estereoisómeros se separa por HPLC (Chiralcel OJ-H 5 μ, eluyentes: hexano/ etanol) dando 3,8 mg (18,3 %) del estereoisómero del título y 14,2 mg (68 %) del estereoisómero 2,2,2-trifluoro-N-{(1S)-1-[(S)-(3-fluorofenil)-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil}-3-metilbutil}-acetamida.

35 MS (EI+): 517 (M)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,81 (3H), 0,93 (3H), 1,23-1,39 (2H), 1,65-1,77 (1H), 4,49 (1H), 5,39 (1H), 6,41 (1H), 6,94 (1H), 7,04 (1H), 7,08-7,30 (5H), 7,39 (1H), 7,56 (1H), 7,59-7,68 (2H), 7,99 (1H).

Ejemplo 111

40 **N-[(1S)-(2R)-(3-Fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(metoximetil)etil]-2-metoxiacetamida**



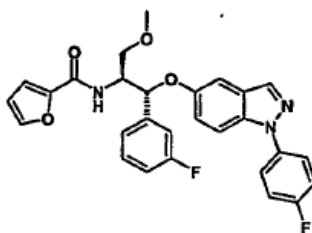
La (α S)-3-fluoro- β -[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]- α -(metoximetil)bencenoetanamina se sintetiza análogamente a la secuencia descrita en el Ejemplo 1: el Boc-Ser(Me)-OH comercialmente disponible se transforma en su amida Weinreb. Reducción al aldehído con LiAlH_4 , seguido por reacción con un reactivo de Grignard de 3-fluorofenilo, separación del grupo protector, liberación de la amina a partir del hidrocloreto y eterificación con 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol. Esta amina (66,4 mg, 0,16 mmol) se disuelve en 7 mL de diclorometano. Se añaden trietilamina (0,054 mL, 0,39 mmol) y 0,018 mL (0,19 mmol) de cloruro de 2-metoxiacetilo. Se agita la mezcla de reacción durante cuatro horas a temperatura ambiente y después se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Después de filtración se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). La mezcla de estereoisómeros se separa por HPLC (Chiralpak AD-H 5 μ , eluyentes: hexano/ etanol) dando 3 mg (3,8 %) del compuesto del título y 6 mg (7,6 %) del estereoisómero N-[(1S)-(2S)-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(metoximetil)etil]-2-metoxiacetamida.

MS (CI+): 482 (M+)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,32-3,42 (1H), 3,38 (3H), 3,41 (3H), 3,53-3,62 (1H), 3,78-3,98 (2H), 4,57 (1H), 5,52 (1H), 6,94-7,02 (2H), 7,06 (1H), 7,10-7,25 (5H), 7,29-7,38 (1H), 7,57 (1H), 7,59-7,68 (2H), 8,01 (1H).

Ejemplo 112

N-[(1S)-(2R)-(3-Fluorofenil)-2[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(metoximetil)etil]furan-2-carboxamida



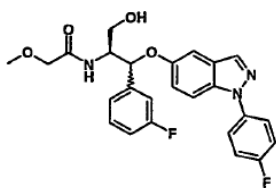
La (α S)-3-fluoro- β -[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]- α -(metoximetil)bencenoetanamina (66,4 mg, 0,16 mmol) se disuelve en 7 mL de diclorometano. Se añaden trietilamina (0,054 mL, 0,39 mmol) y 25 mg (0,19 mmol) de cloruro de 2-furoilo. Se agita la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Después de filtración se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). La mezcla de estereoisómeros se separa por HPLC (Chiralpak AD-H 5 μ , eluyentes: hexano/ etanol) dando 5 mg (6,1 %) del compuesto del título y 2 mg (2,5 %) del estereoisómero N-[(1S)-(2S)-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(metoximetil)etil]furan-2-carboxamida.

MS (CI+): 504 (M+)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,38 (3H), 3,42-3,51 (1H), 3,60-3,69 (1H), 4,69 (1H), 5,58 (1H), 6,51 (1H), 6,83 (1H), 6,91-7,39 (9 H), 7,48 (1H), 7,55 (1H), 7,59-7,69 (2H), 8,01 (1H).

Ejemplo 113

N-[(1S)-2-(3-Fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(hidroximetil)etil]-2-metoxiacetamida



N-[(1S)-2-(3-Fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(benciloxi-metil)etil]-2-metoxiacetamida

La (α S)-3-fluoro- β -[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]- α -[(fenilmetoxi)metil]bencenoetanamina se sintetiza análogamente a la secuencia previamente descrita en el Ejemplo 1: el Boc-Ser(Bn)-OH comercialmente disponible se transforma en su amida Weinreb. Por reducción al aldehído con LiAlH₄, reacción con un reactivo de Grignard de 3-fluorofenilo, separación del grupo protector *terc*-butiloxicarbonilo, liberación de la amina a partir del hidrocloreuro y eterificación con 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol se obtiene la amina deseada. Esta amina (123,3 mg, 0,25 mmol) se disuelve en 10 mL de diclorometano. Se añaden trietilamina (0,084 mL, 0,61 mmol) y 0,028 mL (0,3 mmol) de cloruro de 2-metoxiacetilo. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y después se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de filtración se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). Se aíslan 79,1 mg (55,9 %) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros.

MS (CI+): 559 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,40 y 3,43 (combinado 3 H), 3,49-3,61 (1H), 3,65-3,78 (1H), 3,79-4,00 (2H), 4,49-4,73 (3H), 5,48 y 5,61 (combinado 1H), 6,95-7,43 (14H), 7,58 (1H), 7,62-7,73 (2H), 8,04 (1H).

N-[(1S)-2-(3-Fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(hidroximetil)etil]-2-metoxiacetamida

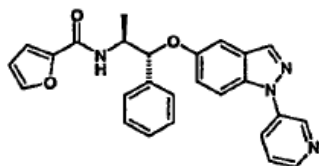
La N-[(1S)-2-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(benciloxi-metil)etil]-2-metoxiacetamida (15 mg, 0,027 mmol) se disuelve en 10 mL de etanol y se añade Pd (al 10 % en carbón vegetal, 0,29 mg, 0,0027 mmol). Se carga la mezcla de reacción con hidrógeno y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Después de filtración de la mezcla de reacción por un filtro de microfibras de vidrio, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). Se obtienen 7,5 mg (59,6 %) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros.

MS (CI+): 468 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,20 (ancho, 1 H), 3,41 y 3,45 (combinado 3H), 3,70-4,03 y 4,05-4,21 (combinado 4H), 4,31-4,47 (1H), 5,57-5,65 (1H), 6,99-7,12 (2H), 7,13-7,47 (7 H), 7,53-7,71 (3H), 8,04 (1H).

Ejemplo 114

N-[(1S,2R)-1-Metil-2-fenil-2-[[1-(3-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]etil]furan-2-carboxamida



5-Yodo-1-(3-piridil)-1H-indazol

Se añade carbonato de cesio (26,84 g, 82,38 mmol) a una suspensión de 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (6,87 g, 27,46 mmol) y dihidrocloruro de 3-piridilhidrazina (5 g, 27,46 mmol) en 136 mL de N-metilpirrolidona. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después de comprobar que se ha formado la hidrazona (1H-NMR) se calienta la mezcla de reacción durante 4 h a 160 °C. Se deja enfriar la mezcla de reacción y la suspensión de color marrón oscuro se vierte sobre 1000 mL de agua helada. Después de agitar enérgicamente a temperatura ambiente durante 45 min, el producto precipitado se filtra por succión por un filtro de microfibras de vidrio, se lava con agua y se seca en el evaporador a 45 °C. Se obtienen 8,28 g (93,9 %) del compuesto del título.

MS (CI+): 322 (M+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO [d₆]): δ = 7,62 (1H), 7,72 (2H), 8,20 (1H), 8,32 (1H), 8,49 (1H), 8,61 (1H), 9,01 (1H).

(α S, β R)- β -[[1-(3-Piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]- α -metilbencenoetanamina

Se agitan (1R,2S)-norefedrina (500 mg, 3,31 mmol), 5-yodo-1-(3-piridil)-1H-indazol (1,08 g, 3,37 mmol), carbonato de cesio (2,15 g, 6,61 mmol), yoduro de cobre (I) (314,9 mg, 1,65 mmol) y butironitrilo (2 mL) en un tubo de vidrio a presión a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtra por un filtro de microfibras de vidrio, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol). Se obtienen 307,8 mg (27 %) del compuesto del título.

MS (CI+): 345 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,27 (3H), 3,52 (1H), 5,05 (1H), 7,08 (1H), 7,15-7,60 (7H), 7,68 (1H), 7,99-8,12 (2H), 8,62 (1H), 9,08 (1H).

N-[(1S,2R)-1-Metil-2-fenil-2-[[1-(3-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]etil]furan-2-carboxamida

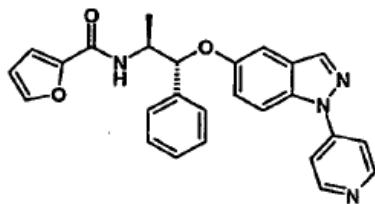
La (αS,βR)-β-[[1-(3-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]-α-metilbencenoetanamina (75 mg, 0,22 mmol) se disuelve en 8 mL de diclorometano. Se añaden trietilamina (0,072 mL, 0,52 mmol) y cloruro de 2-furoilo (28,4 mg, 0,22 mmol). Después de 4 h de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La mezcla de reacción se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). Se obtienen 46,4 mg (48,6 %) del compuesto del título.

MS (CI+): 439 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (3H), 4,62 (1H), 5,51 (1H), 6,51 (1H), 6,78 (1H), 6,99 (1H), 7,13 (1H), 7,19-7,54 (8H), 7,63 (1H), 7,96-8,08 (2H), 8,59 (1H), 9,03 (1H).

Ejemplo 115

N-[(1S,2R)-1-Metil-2-fenil-2-[[1-(4-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]etil]furan-2-carboxamida



5-Yodo-1-(4-piridil)-1H-indazol

Se añade carbonato de cesio (26,84 g, 82,38 mmol) a una suspensión de 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (6,87 g, 27,46 mmol) y dihidrocloruro de 4-piridilhidrazina (5 g, 27,46 mmol) en 136 mL de N-metilpirrolidona. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después de comprobar que se ha formado la hidrazona (1H-NMR) se calienta la mezcla de reacción durante 4 h a 160 °C. Se deja enfriar la mezcla de reacción y la suspensión de color marrón oscuro se vierte sobre 1000 mL de agua helada. Después de agitar enérgicamente a temperatura ambiente durante 45 min, el producto precipitado se filtra con succión por un filtro de microfibras de vidrio, se lava con agua y se seca en el evaporador a 45 °C. El compuesto del título se obtiene con un rendimiento de 92,3 % (8,14 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO [d₆]): δ = 7,83 (1H), 7,89-7,92 (2H), 7,99 (1H), 8,39 (1H), 8,48 (1H), 8,70-8,78 (2H).

(αS,βR)-β-[[1-(4-Piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]-α-metilbencenoetanamina

Se agitan (1R,2S)-norefedrina (500 mg, 3,31 mmol), 5-yodo-1-(4-piridil)-1H-indazol (1,08 g, 3,37 mmol), carbonato de cesio (2,15 g, 6,61 mmol), yoduro de cobre (I) (314,9 mg, 1,65 mmol) y butironitrilo (2 mL) en un tubo de vidrio a presión a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtra por un filtro de microfibras de vidrio, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol). Se obtienen 257,2 mg (22,6 %) del compuesto del título.

MS (CI+): 345 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (3H), 3,45 (1H), 5,08 (1H), 7,05 (1H), 7,18-7,50 (6H), 7,62-7,83 (3H), 8,08 (1H), 8,63-8,82 (2H).

N-[(1S,2R)-1-Metil-2-fenil-2-[[1-(4-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]etil]furan-2-carboxamida

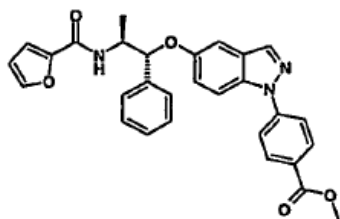
La (α S, β R)- β -{[1-(4-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi}- α -metilbencenoetanamina (64,3 mg, 0,19 mmol) se disuelve en 7,1 mL de diclorometano. Se añaden trietilamina (0,062 mL, 0,45 mmol) y cloruro de 2-furoilo (24,3 mg, 0,19 mmol). Después de 4 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La mezcla de reacción se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). Se obtienen 53,7 mg (65,6 %) del compuesto del título.

MS (CI+): 439 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (3H), 4,62 (1H), 5,52 (1H), 6,50 (1H), 6,75 (1H), 7,00 (1H), 7,13 (1H), 7,19-7,50 (8H), 7,65-7,82 (3H), 8,02 (1H), 8,72 (1H).

Ejemplo 116

4-(5-{[1R,2S)-2-[(2-Furilcarbonil)amino]-1-fenilpropoxi]-1H-indazol-1-il})benzoato de metilo



4-(5-Yodoindazol-1-il)-benzoato de metilo

Se añaden ácido 4-hidrazinobenzoico (11,32 g, 60 mmol) y carbonato de cesio (58,65 g, 180 mmol) a 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (15 g, 60 mmol) en 300 mL de N-metilpirrolidona. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se calienta la reacción durante 4 h a 150 °C. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se vierte sobre 1 L de agua helada. Se acidifica la mezcla de reacción con ácido cítrico y se agita enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 min. Se separa el precipitado por filtración y se recoge en acetato de etilo. Se agita enérgicamente la suspensión durante 1 h y se filtra con succión. Se desecha el residuo del filtro (poco material) y se evapora el filtrado. Este residuo que está contaminado con N-metilpirrolidina se trata con 300 mL de una mezcla de acetato de etilo/ hexano (1:3) y se agita durante la noche. Se filtran con succión los cristales precipitados y se secan. Se obtienen 17,11 g (78,32 %) de ácido 4-(5-yodoindazol-1-il)-benzoico.

Se suspende K₂CO₃ (7,35 g, 53,2 mmol) en 110 mL de DMF. Se añade gota a gota ácido 4-(5-yodoindazol-1-il)-benzoico (17,6 g, 48,33 mmol), disuelto en 25 mL de DMF. Se agita la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añade gota a gota CH₃I (3,31 mL, 53,2 mmol) (la temperatura sube a 30 °C). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y después se vierte sobre agua helada. Se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con agua y salmuera. Después de secado sobre Na₂SO₄ y filtración se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/hexano) dando 14,03 g (76,8 %) del compuesto del título.

MS (CI+): 496 (M+)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO [d₆]): δ = 3,92 (3H), 7,75-7,92 (2H), 7,93-8,03 (2H), 8,10-8,25 (2H), 8,38 (1H), 8,44 (1H).

4-{5-[(1R,2S)-2-Amino-1-fenilpropoxi]-1H-indazol-1-il})benzoato de metilo

Se agitan (1R,2S)-norefedrina (500 mg, 3,31 mmol), 4-(5-yodoindazol-1-il)-benzoato de metilo (1,28 g, 3,37 mmol), carbonato de cesio (2,15 g, 6,61 mmol), yoduro de cobre (I) (314,9 mg, 1,65 mmol) y butironitrilo (2 mL) en un tubo de vidrio a presión a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtra por un filtro de microfibra de vidrio, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol). Se obtienen 217,9 mg (16,4 %) del compuesto del título.

MS (CI+): 402 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (3H), 4,00 (3H), 5,05 (1H), 5,42 (1H), 7,04 (1H), 7,23 (1H), 7,28-7,55 (5H), 7,22 (1H), 7,78-7,90 (2H), 8,08 (1H), 8,18-8,30 (2H).

4-(5-{[1R,2S)-2-[(2-Furilcarbonil)amino]-1-fenilpropoxi]-1H-indazol-1-il})benzoato de metilo

Se disuelve 4-(5-{[1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi]-1H-indazol-1-il})benzoato de metilo (64,3 mg, 0,16 mmol) en 6,1 mL de diclorometano. Se añaden trietilamina (0,053 mL, 0,38 mmol) y cloruro de 2-furoilo (20,9 mg, 0,16 mmol).

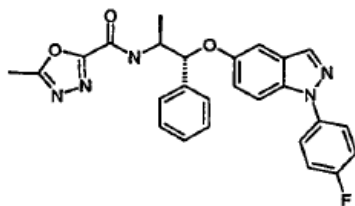
Después de 4 h de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La mezcla de reacción se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyentes: acetato de etilo/ hexano). Se obtienen 38,2 mg (48,1 %) del compuesto del título.

5 MS (CI+): 496 (M+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,32 (3H), 4,01 (3H), 4,69 (1H), 5,58 (1H), 6,53 (1H), 6,79 (1H), 7,04 (1H), 7,19 (Hz), 7,23-7,55 (7H), 7,75 (1H), 7,79-7,89 (2H), 8,06 (1H), 8,19-8,29 (2H).

Ejemplo 117

N-((1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenilpropan-2-il]-5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxamida



10

A una solución en agitación de HATU (630 mg, 1,66 mmol) en DMF (1 ml), se añadió etilidisopropilamina (570 µl, 3,3 mmol), seguido por la sal de potasio del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-carboxílico (138 mg, 830 µmol) y se agitó durante 20 min. Después se añadió (1S,2R)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilpropan-2-amina (300 mg, 830 µmol) en DMF (1 ml) a la solución pardo-rojiza y se continuó la agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se filtró por una columna de gel de sílice. Se separó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por TLC preparativa en gel de sílice (hexano / acetona 50 %). Rendimiento 82 mg (21 %).

15

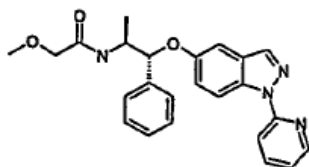
ES+-MS: m/z = 472 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,95 (d, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 6H), 7,21 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,63 (ddq, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,30 (d, 3H).

20

Ejemplo 118

2-Metoxi-N-[1-metil-2-fenil-2-(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-iloxi)-etil]acetamida



25

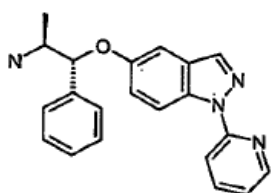
Se cargaron 1-metil-2-fenil-2-(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-iloxi)-etilamina (**118a**, 14 mg, 0,041 mmol), DIPEA (12 µl, 0,070 mmol) y acetonitrilo (2 ml) en un vial de 7 ml. Se añadió cloruro de metoxiacetilo (12 µl, 0,13 mmol), se selló el vial y se agitó la solución (barra magnética) a temperatura ambiente durante 1 h. Por concentración y purificación sobre C18 (Kromasil) con acetonitrilo:agua:TFA, de 45:55:0,1 hasta 90:10:0,1 durante 30 min, se obtuvieron 5 mg (29 %) de 2-metoxi-N-[1-metil-2-fenil-2-(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-iloxi)-etil]acetamida.

APCI-MS m/z: 417,1 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8,58 (bs, 1H), 8,51 - 8,37 (m, 1H), 8,17 - 7,87 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 4H) 7,35 - 7,22 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,24 (d, 3H)

30

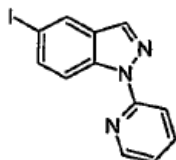
1-Metil-2-fenil-2-(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-iloxi)-etilamina (**118a**)



5 Se cargaron 5-yodo-1-piridin-2-il-1H-indazol (**118b**, 81 mg, 0,25 mmol), (1R, 2S)-(-)-norefedrina (119 mg, 0,79 mmol) y butironitrilo (3 ml) en un vial de 7 ml. Se añadieron yoduro de cobre(I) (5,8 mg, 0,1 mol%) y carbonato de cesio (261 mg, 0,8 mmol), se selló el vial y se agitó la solución (barra magnética) a 125 °C durante 2 h. Se separó por filtración el material inorgánico, y se lavó con acetato de etilo. Se recogió la fase de acetato de etilo y se concentró y se purificó sobre sílice con metanol:acetato de etilo de 0:100 hasta 30:70 durante 45 min. Se reunieron las fracciones puras y se concentraron para dar 14 mg (16 %) de 1-metil-2-fenil-2-(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-iloxi)-etilamina.

APCI-MS m/z: 345,1 [MH⁺]

5-Yodo-1-piridin-2-il-1H-indazol (**118b**)



10

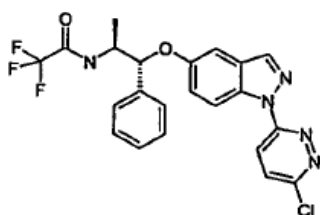
15 Se cargaron 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (527 mg, 2,11 mmol), 2-hidrazinopiridina (237 mg, 2,17 mmol), carbonato de cesio (2,06 g, 6,32 mmol) y NMP (10 ml) en un vial de 10 ml que se selló y se agitó (barra magnética) durante la noche a 100 °C. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica tres veces con salmuera y se concentró. Por purificación sobre sílice con acetato de etilo:heptano de 5:95 hasta 10:90 durante 15 min, 10 ml/min, seguido por evaporación se obtuvieron 31 mg (5 %) de 5-yodo-1-piridin-2-il-1H-indazol.

APCI-MS m/z: 321,8 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₂) δ 8,64 (dt, 1H), 8,50 (dq, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H).

Ejemplo 119

20 **N-{2-[1-(6-Cloro-piridazin-3-il)-1H-indazol-5-iloxi]-1-metil-2-fenil-etil}-2,2,2-trifluoro-acetamida**

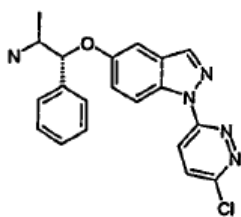


25 Se cargaron 2-[1-(6-cloro-piridazin-3-il)-1H-indazol-5-iloxi]-1-metil-2-fenil-etilamina (**119a**, 29 mg, 0,076 mmol), anhídrido trifluoroacético (185 ul, 1,31 mmol), trietilamina (25 ul, 0,18 mmol) y diclorometano (3 ml) en un vial de 7 ml. Se selló el vial y se agitó la solución (barra magnética) a temperatura ambiente durante 18 h. Por concentración y purificación sobre C18 (Kromasil) con acetonitrilo:agua, de 32:68 hasta 75:25 durante 30 min, se obtuvieron 12 mg (33 %) de N-{2-[1-(6-cloro-piridazin-3-il)-1H-indazol-5-iloxi]-1-metil-2-fenil-etil}-2,2,2-trifluoro-acetamida.

APCI-MS m/z: 475,9 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 8,59 (dt, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (bd, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 1H), 1,31 (d, 3H).

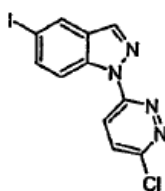
30 2-[1-(6-Cloro-piridazin-3-il)-1H-indazol-5-iloxi]-1-metil-2-fenil-etilamina (**119a**)



Se preparó como se ha descrito para **118a** utilizando 1-(6-cloro-piridazin-3-il)-5-yodo-1H-indazol (119b). Rendimiento 35 mg (7 %).

APCI-MS m/z: 380,1 [MH⁺]

5 *1-(6-Cloro-piridazin-3-il)-5-yodo-1H-indazol (119b)*



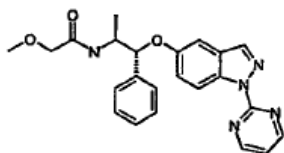
Se preparó como se ha descrito para **118b** utilizando 3-cloro-6-hidrazinopiridazina. Rendimiento 687 mg (45 %).

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H).

APCI-MS m/z: 356,8 (MH⁺)

10 **Ejemplo 120**

2-Metoxi-N-[1-metil-2-fenil-2-(1-pirimidin-2-il-1H-indazol-5-iloxi)-etil]-acetamida

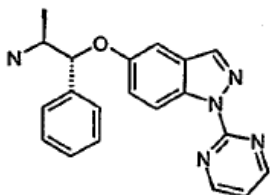


Se preparó como el Ejemplo 118 utilizando 1-metil-2-fenil-2-(1-pirimidin-2-il-1H-indazol-5-iloxi)-etilamina (**120a**). Rendimiento 7 mg (9 %).

15 APCI-MS m/z: 418,0 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,80 (d, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,47 - 7,24 (m, 7H), 7,11 (d, 1H), 6,91 (bd, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,75 (q, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,23 (d, 3H).

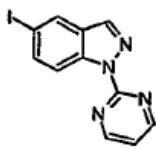
1-Metil-2-fenil-2-(1-pirimidin-2-il-1H-indazol-5-iloxi)-etilamina (120a)



20 Se preparó como se ha descrito para **118a** utilizando 5-yodo-1-pirimidin-2-il-1H-indazol (120b). Rendimiento 66 mg (20 %).

APCI-MS m/z: 346,0 (MH⁺)

5-Yodo-1-pirimidin-2-il-1H-indazol (120b)



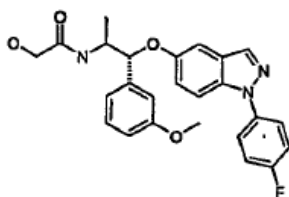
Se preparó como se ha descrito para **118b** utilizando 2-hidrazinopirimidina. Rendimiento 296 mg (24 %).

APCI-MS m/z: 322,9 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,94 (d, 2H), 8,50 (dt, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H).

5 Ejemplo 121

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida.

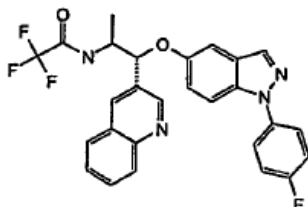


10 El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 21 partiendo de (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**) (511 mg, 1,31 mmol), y cloruro de acetoxiacetilo (155 μL, 1,44 mmol). Rendimiento 429 mg (73 %). APCI-MS: m/z 450,1 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (d, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,51 (t, 1H), 5,39 (d, J=5,04 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,18 (d, 3H) ppm.

15 Ejemplo 122

2,2,2-Trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(quinolin-3-il)propan-2-il)acetamida.

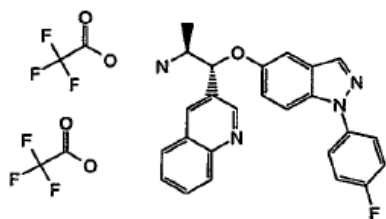


20 Se disolvió bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(quinolin-3-il)propan-2-amina (65 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1,5 mL), se añadieron 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,064 mL, 0,51 mmol) y trifluoroacetato de etilo (0,242 mL, 2,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se separó el disolvente por evaporación y el material residual se purificó por HPLC. Se liofilizaron las fracciones para dar el producto como un polvo incoloro. Rendimiento 35 mg (67 %)

APCI-MS: m/z 509,1 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,64 (brs, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,79-7,66 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 5,56 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 1,42 (d, 3H)

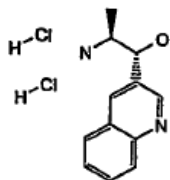
25 *bis(2,2,2-Trifluoroacetato) de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(quinolin-3-il)propan-2-amina (122a)*



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19a), partiendo de dihidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(quinolin-3-il)propan-1-ol (250 mg, 0,80 mmol), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (340 mg, 1,01 mmol), Cs₂CO₃ (1070 mg, 3,28 mmol) y CuI (36 mg, 0,19 mmol) en butironitrilo (4 mL), el recipiente de reacción se selló y se purgó con argón, la suspensión resultante se agitó a +125 °C durante 5 h, se bajó entonces la temperatura a 100 °C y se agitó la mezcla durante la noche 16 h. Por tratamiento y purificación por HPLC se obtuvo el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo higroscópico. Rendimiento 200 mg (39 %)
APCI-MS m/z: 413,1[MH⁺ -2TFA]

10 ¹H-NMR (300 Mhz, DMSO-d₆): δ 9,01 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,26 (brs, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,02 (t, 2H), 7,84-7,68 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 5,89 (d, J=3,32 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 1,26 (d, 3H)

Dihidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(quinolin-3-il)propan-1-ol (122b)

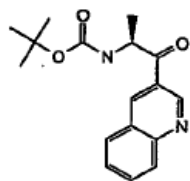


15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 (etapa 19b +19c), partiendo de (S)-1-oxo-1-(quinolin-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,6 g, 5,33 mmol), isopropóxido de aluminio (0,68 g, 3,33 mmol) y 2-propanol (4,5 mL, 59,16 mmol) en tolueno (7 mL) agitados a +50 °C en un tubo de reacción sellado, purgado con argón durante 16 h. Por tratamiento y desprotección del intermedio amina protegida con BOC se obtuvo el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento 1,29 g (88 %).

APCI-MS m/z: 203 [MH⁺ -2HCl]

20 ¹H-NMR (400 Mhz, DMSO-d₆): δ 9,23 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,42-8,24 (m, 5H), 8,06 (t, 1H), 7,89 (t, 1H), 6,68 (vbrs, 1H), 5,28 (d, J=3,72 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,10 (d, 3H)

(S)-1-Oxo-1-(quinolin-3 il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (122c)



25 Se suspendió (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,5 g, 10,76 mmol) en THF (5mL) y se agitó a -10 °C, se añadió solución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (5,4 ml, 10,80 mmol) y se formó una solución. Se añadió a esta solución una solución de tri(3-quinolinil)magnesiato de litio en THF/hexano, preparada a partir de 3-bromoquinolina (1,471 ml, 10,81 mmol) según el procedimiento descrito por Silvain Dumouchel *et al.* en Tetrahedron 59 (2003) 8629-8640. Se agitó la mezcla a -10 °C durante 30 min y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche, 15 h. La mezcla de reacción, una solución roja límpida, se vertió lentamente sobre HCl 1 M (acuoso) (100 mL) enfriado con hielo. Se añadió EtOAc (150 mL) y se agitó la mezcla durante unos minutos, se extrajo la capa acuosa una vez con EtOAc, las soluciones de EtOAc reunidas se lavaron además con NaHCO₃ saturado (acuoso) y salmuera. Se purificó el material crudo por cromatografía rápida sobre sílice utilizando un gradiente de 0 % a 40 % de EtOAc en heptano. El material obtenido se purificó después por HPLC para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite pegajoso amarillo. Rendimiento 1,6 g (49 %)

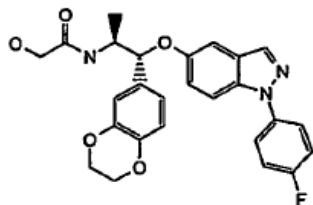
35 APCI-MS m/z: 301,1 [MH⁺]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3): δ 9,44 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,67 (t, 1H), 5,53 (brd, 1H), 5,42 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,47 (s, 9H)

Ejemplo 123

5

N-((1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-il)-2-hidroxiacetamida.



10

Se trataron 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**19a**) (0,16 g, 0,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,92 mmol) en THF (3 mL) con cloruro de acetoxiacetilo (0,04 mL, 0,37 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. La LC/MS demostró la formación del compuesto intermedio de hidroxiacetilo, $\text{MH}^+=520$, no quedó amina sin reaccionar. A la mezcla de reacción se añadieron agua (1 mL), solución de amoníaco al 28 % en agua (1 mL) y MeOH (0,5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se separaron los disolventes por evaporación y el material residual se purificó por HPLC. Las fracciones con producto se liofilizaron. Rendimiento 79 mg (55 %)

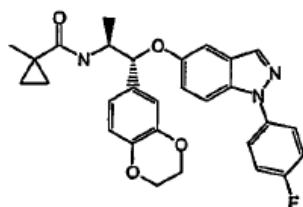
APCI-MS: m/z 478,1 [MH^+]

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,18 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,89-6,69 (m, 3H), 5,51 (t, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,19 (m+s, 1H+4H), 3,75 (m, 2H), 1,17 (d, 3H)

Ejemplo 124

N-((1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-il)-1-metilciclopropanocarboxamida.



20

Se agitaron ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (39 mg, 0,39 mmol), HATU (150 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (170 μl , 0,97 mmol) en NMP (2 mL) a temperatura ambiente durante 5 min hasta que se formó una solución. Se añadió a esta solución (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**19a**) (102 mg, 0,24 mmol) disuelta en NMP (1 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), las fases orgánicas se lavaron entonces con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo oleoso restante se purificó por HPLC. Las fracciones que contienen el producto se liofilizaron. Rendimiento 68 mg (55 %).

25

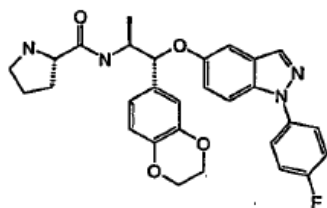
APCI-MS: m/z 502,2 [MH^+]

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19 (d, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88-6,77 (m, 3H), 5,19 (d, 1H), 4,19 (s, 4H), 4,12 (m, 1H), 1,21 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,41 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 125

(S)-N-((1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-il)pirrolidin-2-carboxamida.



La (1R,2S)-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**19a**) (102 mg, 0,24 mmol) disuelta en NMP (1 mL) se añadió a una solución de ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (77 mg, 0,36 mmol), HATU (150 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (170 μ l, 0,97 mmol) en NMP (2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h.

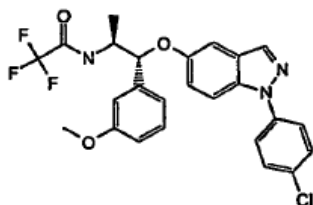
La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x10 mL), la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se disolvió el material obtenido en EtOAc (20 mL) y se trató con HCl 5-6 N en 2-propanol (5 mL), se agitó la solución a +40 °C durante 1 h. Se separaron los disolventes por evaporación. El material crudo se purificó por HPLC, las fracciones relevantes se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 21 mg (16 %)

APCI-MS: m/z 517,0 [MH^+]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,18 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,88-8,78 (m, 3H), 5,28 (d, 1H), 4,19 (s, 4H), 4,10 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,20-2,60 (vbrs, 1H), 2,73 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,52 (m, 3H), 1,13 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 126

N-((1R,2S)-1-(1-(4-Clorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

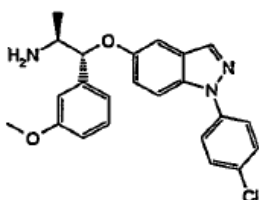


Se disolvió (1R,2S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (250 mg, 0,61 mmol) en THF (5 mL) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (255 μ l, 1,54 mmol). Se añadió anhídrido trifluoroacético (105 μ l, 0,74 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción y el material residual se purificó por HPLC, C-18, gradiente de 50-90 % MeCN en agua, se reunieron las fracciones puras y se liofilizaron. Rendimiento: 187 mg (60 %).

APCI-MS: m/z 504,1 [MH^+]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,51 (brd, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7:29-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,33 (d, 3H) ppm.

(1R,2S)-1-(1-(4-Clorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**126a**)



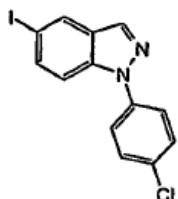
El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al método descrito en el Ejemplo 6 (etapa **6a**). Partiendo de la sal hidrocioruro de (1R,2S)-2-amino-1-(3-metoxifenil)propan-1-ol (**6b**) (0,88 g, 4,04 mmol), 1-(4-clorofenil)-5-yodo-1H-indazol (1,720 g, 4,85 mmol), CuI (0,154 g, 0,81 mmol) y carbonato de cesio (3,95 g, 12,13 mmol) en butironitrilo (14 mL) agitados a +110 °C durante 16 h. El tratamiento y purificación final por HPLC seguido por extracción del

producto en EtOAc desde una solución acuosa básica, y evaporación de los disolventes dieron el compuesto del subtítulo como un aceite pegajoso. Rendimiento 490 mg (29 %)

APCI-MS: m/z 408,1 [MH⁺]

5 ¹H-NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8,01 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,84 (ddd, 1H), 5,10 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 1,20 (d, 3H)

1-(4-Clorofenil)-5-yodo-1H-indazol (126b)



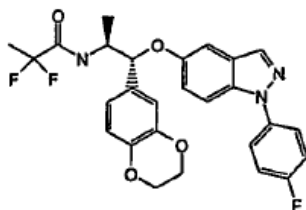
10 Se suspendieron hidrocloreto de 4-clorofenilhidrazina (5,24 g, 29,27 mmol), 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (7,5 g, 30,00 mmol) y carbonato de cesio (22,8 g, 69,98 mmol) en NMP (120 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 45 min. Se subió la temperatura hasta +160 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se dejó que la suspensión ahora negra alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la suspensión con EtOAc (500 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x). Las fracciones de salmuera y la fase acuosa se reunieron y se extrajeron de nuevo una vez con EtOAc. Esta segunda fase de EtOAc se lavó con salmuera (2x) antes de ser reunida con la fase previa de EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se disolvió el residuo negro en DCM/heptano (=1/1) y se filtró a través de una columna de sílice, y se eluyó entonces la columna con mezcla de disolventes DCM/heptano (=1/1). Se evaporaron las fracciones que contienen el producto, se disolvió el residuo en EtOAc y se añadió heptano, por evaporación y dilución con heptano se obtuvo una suspensión, se recogió el material sólido por filtración y se lavó con heptano. Rendimiento 2,82 g (27 %)

APCI-MS: m/z 354,9 [MH⁺]

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (d, J=0,79Hz, 1H), 8,32 (dd, J=0,66Hz, 1,46Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, J=1,54 Hz, 1H), 7,71 (t, no resuelto, 1H), 7,65 (m, 2H)

Ejemplo 127

N-((1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-il)-2,2-difluoropropanamida.



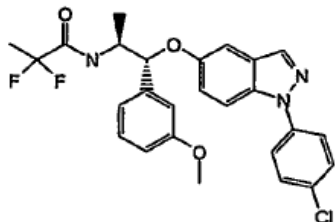
25 El 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (19a) (316 mg, 0,59 mmol) se sometió a reparto entre EtOAc y solución 1 M de NaOH (acuosa). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 256 mg de la amina libre como un aceite pegajoso. Se disolvió este material en NMP (3,5 mL) y se añadió a una solución en agitación de ácido 2,2-difluoropropanoico (104 mg, 0,95 mmol), HATU (360 mg, 0,95 mmol) y DIPEA (0,414 mL, 2,37 mmol) en NMP (1,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron adicionalmente ácido 2,2-difluoropropanoico (80 mg, 0,73 mmol), HATU (278 mg, 0,73 mmol) y DIPEA (0,25 mL, 1,4 mmol) en NMP (1,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora más. Se añadió agua (50 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (2x50 mL), se lavó la fase orgánica con NaHSO₄ al 10 % (acuoso), salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron. Rendimiento 155 mg (51 %).

APCI-MS: m/z 512,0 [MH⁺]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,65 (d, $J=8,49$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=0,53$ Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,89-6,78 (m, 3H), 5,16 (d, $J=6,72$ Hz, 1H), 4,18 (s, 4H), 4,17 (m, 1H), 1,55 (t, $J=19,46$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J=6,72$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 128

5 N-((1R,2S)-1-(1-(4-Clorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)-2,2-difluoropropanamida



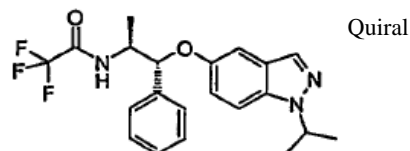
La (1R,2S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**126a**) (256 mg, 0,63 mmol) disuelta en NMP (3,5 mL) se añadió a una solución de ácido 2,2-difluoropropanoico (111 mg, 1,00 mmol), HATU (382 mg, 1,00 mmol) y DIPEA (0,438 mL, 2,51 mmol) en NMP (1,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron adicionalmente ácido 2,2-difluoropropanoico (80 mg, 0,73 mmol), HATU (278 mg, 0,73 mmol) y DIPEA (0,25 mL, 1,4 mmol) en NMP (1,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otra hora. Se añadió agua (50 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (2x50 mL), se lavó la fase orgánica con NaHSO_4 al 10 % (acuoso), salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar un producto crudo que se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron. Rendimiento 197 mg (62 %).

APCI-MS: m/z 500,3 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,69 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,52 (t, 3H), 1,31 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 129

20 2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]acetamida

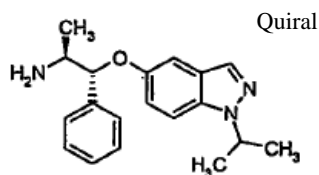


El compuesto del título se preparó a partir de (1R,2S)-1-[(1-isopropil-1H-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**129b**, 31 mg, 100 μmol) y anhídrido trifluoroacético (63 mg, 300 μmol) como se describe en el Ejemplo 1, Rendimiento 28 mg (70 %).

25 APCI-MS: m/z 406 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,57 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=10,5, 9,1$ Hz, 3H), 7,37 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,12 (dd, $J=9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,88 (septuplete, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,41 (sextuplete, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,47 (dd, $J=6,5, 3,5$ Hz, 6H), 1,37 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

(1R,2S)-1-[(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**129b**)



30

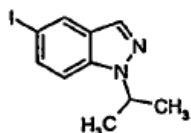
Se agitó una mezcla de 5-yodo-1-isopropil-1H-indazol (**129c**, 461 mg, 1,26 mmol), (1R,2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol (286 mg, 1,89 mmol), yoduro de cobre (I) (25 mg, 130 μmol), y carbonato de cesio (1,45 g, 3,8 mmol) en butironitrilo (5 ml) a 125 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. Después se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se separó el material

inorgánico por filtración y se lavó con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se concentraron a vacío, y se purificó el producto por cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/metanol). Rendimiento 200 mg (51 %) de un aceite pardo.

APCI-MS: m/z 310 $[MH^+]$

5 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O/TFA) δ 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,86 (septuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 3,15 (quintuplete, J = 6,0 Hz, 1H), 1,41 (dd, J = 6,4, 5,5 Hz, 6H), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

5-Yodo-1-isopropil-1H-indazol (129c)



10

Se agitó una mezcla de 5-yodo-1H-indazol (488 mg, 2 mmol), bromuro de isopropilo (244 mg, 2 mmol), y KOtBu (336 mg, 3 mmol) en DMF seca (4 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Después se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), y se secó con Na $_2$ SO $_4$. Por evaporación del disolvente y purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) se obtuvo el compuesto del subtítulo (298 mg, 52 %) junto con 5-yodo-2-isopropil-2H-indazol (227 mg, 40 %).

15

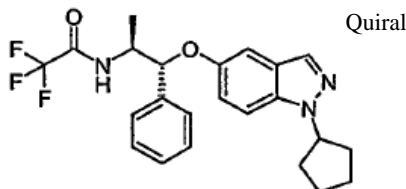
APCI-MS: m/z 287 $[MH^+]$

1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 6,7 Hz, 6H)

Ejemplo 130

20

N-[(1R,2S)-1-(1-Ciclopentilindazol-5-il)oxi-1-fenilpropan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



El compuesto del título se preparó a partir de (1R,2S)-1-[(1-ciclopentil-1H-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (130b, 17 mg, 51 μ mol) y anhídrido trifluoroacético (32 mg, 153 μ mol) como se describe en el Ejemplo 1, Rendimiento 14 mg (64 %).

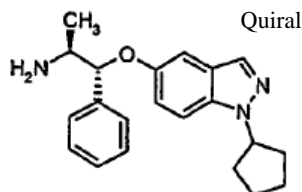
25

APCI-MS: m/z 432 $[MH^+]$

1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,05 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 4,41 (sextuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 2,07 - 2,16 (m, 4H, parcialmente cubierto con la señal de disolvente), 1,83 - 1,93 (m, 2H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

30

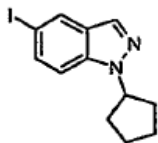
(1R,2S)-1-[(1-Ciclopentil-1H-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (130b)



Se preparó a partir de 1-ciclopentil-5-yodo-1H-indazol (130c, 158 mg, 500 μ mol) como se ha descrito para 129b. Rendimiento 34 mg (20 %).

APCI-MS: m/z 336 [MH⁺]

1-Ciclopentil-5-yodo-1H-indazol (130c)



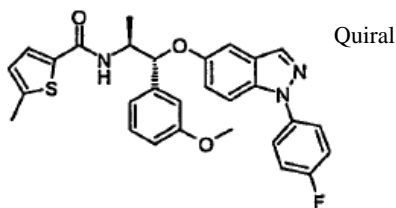
Se agitó una mezcla de 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (500 mg, 2 mmol), ciclopentilhidrazina (273 mg, 2 mmol), y carbonato de cesio (1,91 g, 5 mmol) en NMP (5 ml) a 100 °C durante la noche. Después se añadieron KOtBu (560 mg, 5 mmol) y DMF (10 ml), y se agitó la mezcla a 150 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua (3 x 50 ml), y se secó. Por evaporación del disolvente se obtuvo un residuo negro, que se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y el material insoluble se separó por filtración. Por cromatografía rápida en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) se obtuvo un aceite amarillo, 158 mg (25 %).

APCI-MS: m/z 313 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (dd, J= 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 9,4 Hz, 1H, parcialmente cubierto por la señal del disolvente), 4,95 (quintuplete, J = 7,4 Hz, 1H), 2,17 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 131

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-tiofeno-2-carboxamida



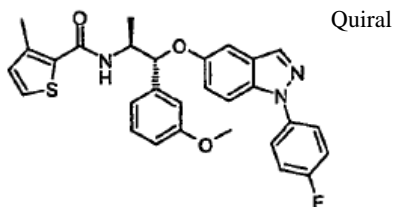
Se preparó como se describe en el Ejemplo 105 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (6a, 39 mg, 100 μmol) y ácido 5-metil-2-tiofenocarboxílico (28 mg, 200 μmol). Rendimiento 42 mg (81 %).

APCI-MS: m/z 516 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,02 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,68 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,36 (m, 4H), 7,14 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,73 (dd, J= 3,7, 1,1 Hz, 1H), 5,56 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,32 (d, J=7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 132

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-metil-tiofeno-2-carboxamida



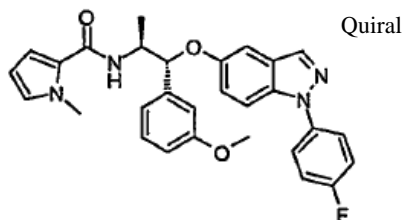
Se preparó como se describe en el Ejemplo 105 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (6a, 39 mg, 100 μmol) y ácido 3-metil-2-tiofenocarboxílico (28 mg, 200 μmol). Rendimiento 43 mg (98 %).

APCI-MS: m/z 516 [MH⁺]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 4H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 3H), 6,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 133

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-pirrol-2-carboxamida



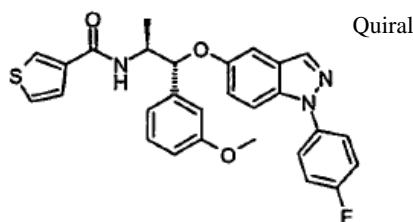
Se preparó como se describe en el Ejemplo 105 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 39 mg, 100 μmol) y ácido 1-metil-2-pirrolcarboxílico (25 mg, 200 μmol). Rendimiento 35 mg (70 %).

10 APCI-MS: m/z 499 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,03 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 4H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,78 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 3,9, 1,6 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 3,9, 2,7 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 134

15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-3-carboxamida



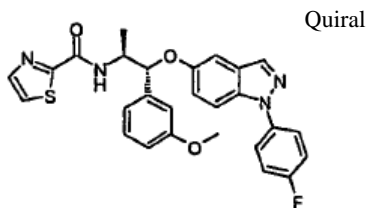
Se preparó como se describe en el Ejemplo 105 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 39 mg, 100 μmol) y ácido 3-tiofenocarboxílico (38 mg, 300 μmol). Rendimiento 47 mg (94 %).

20 APCI-MS: m/z 502 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (dd, J = 2,9, 1,1 Hz, 12H), 8,02 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 4H), 7,50 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 4H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,58 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 135

25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]1,3-tiazol-2-carboxamida



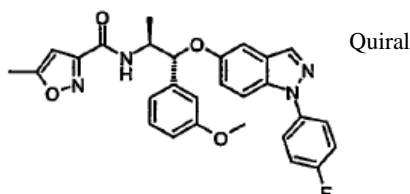
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 20 mg, 50 μmol) y cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo (23 mg, 150 μmol). Rendimiento 25 mg (97 %).

APCI-MS: m/z 503 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,03 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,69 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 4H), 7,19 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,61 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,40 (d, J= 6,7 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 136**

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida



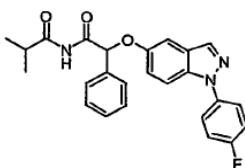
Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 20 mg, 50 μmol) y cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo (22 mg, 150 μmol). Rendimiento 19 mg (74 %).

APCI-MS: m/z 501 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona) δ 8,04 (d, J= 0,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,25 - 7,37 (m, 4H), 7,17 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,85 (dd, J= 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,41 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 5,56 (d, J= 4,6 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,44 (d, J= 0,5 Hz, 3H), 1,37 (d, J= 6,9 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 137**

N-[2-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-acetil]-2-metil-propanamida

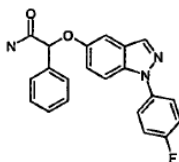


Una solución en agitación de 2-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetamida (**137b**, 20 mg, 60 μmol) en THF (2 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (18,6 mg, 170 μmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min, y se añadió una solución de cloruro de 2-metilpropanoilo (30 mg, 280 μmol) en THF (0,5 ml). Se continuó la agitación durante 30 min a 0 °C. Después se concentró la muestra a vacío y se purificó por HPLC semipreparativa para dar un material sólido blanco, 14 mg (59 %).

APCI-MS: m/z 432 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 8,28 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 7,26 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 2,89 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H), 1,02 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 0,96 (d, J= 6,7 Hz, 3H).

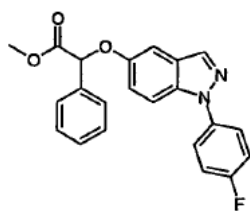
2-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetamida (**137b**)



Se agitó una suspensión de 2-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetato de metilo (**137c**, 75 mg, 200 μmol) en NH₃ metanólico (7 M, 1 ml) a temperatura ambiente durante la noche para dar una solución límpida. Después se separó el disolvente a vacío, y el producto crudo se liofilizó para dar un material sólido blanco, 60 mg (83 %).

APCI-MS: m/z 362 [MH⁺]

2-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetato (**137c**)



Se agitó una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ol (**137d**, 0,228 g, 1 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (230 mg, 1 mmol), y carbonato de cesio (652 mg, 2 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Después se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (2 x 25 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se separó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano = 1:4). Sólido blanco, 252 mg (67 %).

APCI-MS: m/z 377 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 5H), 7,46 - 7,36 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-ol (**137d**)

Se disolvió 1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indazol (**137e**, 1,0 mmol, 242 mg) en diclorometano (4 ml) y se añadió BBr₃ (4 ml, 1 M en diclorometano). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche antes de sofocarla con agua (20 mL). Se extrajo el producto con diclorometano (2 x 20 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (heptano-acetato de etilo).

APCI-MS: m/z 229 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 18,7 Hz, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 3,33 (s, 1H).

1-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-1H-indazol (**137e**)

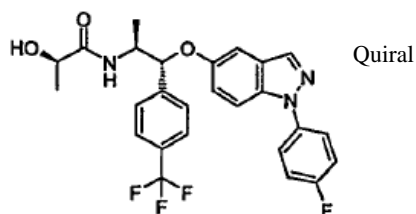
Una mezcla de 2-fluorometoxibenzaldehído (2,1 mmol, 320 mg), hidrocloreuro de 4-fluorofenilhidrazina (2,1 mmol, 340 mg) y carbonato de cesio (3 mmol, 2,0 g) en NMP (6 ml) se calentó en un reactor de microondas (300 W, 20 min, 150 °C). Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con HCl 1 M, y NaHCO₃ saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (heptano-acetato de etilo).

APCI-MS: m/z 243 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,61 (d, J= 27,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo 138

(2R)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida



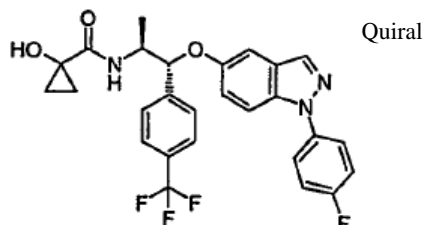
Se preparó como se describe en el Ejemplo 105 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina (**59a**, 21 mg, 50 μmol) y ácido (R)-2-hidroxi-propanoico (12 mg, 150 μmol). Rendimiento 14 mg (60 %).

APCI-MS: m/z 502 [MH⁺]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 7H), 7,40 (br.d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 139

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-1-hidroxi-ciclopropano-1-carboxamida



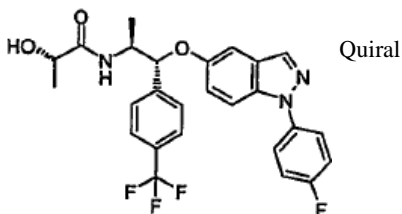
Se preparó como se describe en el Ejemplo 105 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina (**59a**, 21 mg, 50 μmol) y ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (14 mg, 150 μmol). Rendimiento 10 mg (42 %).

APCI-MS: m/z 514 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,05 (8,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 7H), 7,57 (br.d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 3,9, 9,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,85 (m, 2H).

15 Ejemplo 140

(2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida



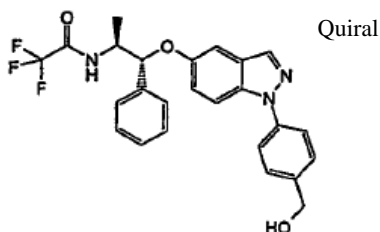
Se preparó como se describe en el Ejemplo 105 utilizando (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina (**59a**, 21 mg, 50 μmol) y ácido (S)-2-hidroxi-propanoico (12 mg, 150 μmol). Rendimiento 13 mg (56 %).

APCI-MS: m/z 502 [MH^+]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 7H), 7,42 (br.d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 1,25 (t, J = 6,9 Hz, 6H).

25 Ejemplo 141

2,2,2-Trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-il)oxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida



A una suspensión en agitación de (4-(5-((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (**141a**, 462 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (2,45 mL, 17,6 mmol), seguido por anhídrido

trifluoroacético (1,0 mL, 7,1 mmol). La suspensión se disolvió cuando se añadió anhídrido de TFA. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se añadió agua (1 mL). Se continuó la agitación durante 30 min y después se evaporó la mezcla.

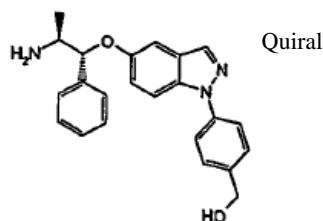
5 Por cromatografía (SiO₂, 0-80 % de EtOAc en heptano) se obtuvo 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida ligeramente impura (443 mg) como un sólido amorfo beige.

Una muestra (50 mg) del material así obtenido se sometió a HPLC preparativa (Kromasil C-18, 2,5 x 20 cm, 50-90 % de acetonitrilo en agua/40 min, 0,1 % de TFA) para obtener la 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida pura (41 mg, 62 %)

10 APCI-MS: m/z 470 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,15, d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,49 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,43-7,39 (2H), 7,35 (t, J= 7,3 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,27 (t, J= 7,3 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,19 (dd, J = 9,2 y 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (dq, J= 14,9 y 6,8 Hz, 1H), 1,33 (d, J= 6,8 Hz, 3H).

15 (4-(5-((1R,2S)-2-Amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (**141a**)

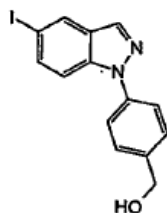


20 Se agitaron en atmósfera de argón (4-(5-yodo-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (**141b**, 1,06 g, 3 mmol), (2R,3S-norefedrina (1,39 g, 9,2 mmol), Cul (206 mg, 1 mmol) en butironitrilo (14 mL) a 125 °C. Se añadió carbonato de cesio (5,1 g, 15,7 mmol) y se agitó la mezcla enérgicamente durante 50 min, se enfrió, se filtró y se evaporó. Por cromatografía (SiO₂, 0-40 % de MeOH en EtOAc) se obtuvo (4-(5-((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (516 mg, 45 %).

25 APCI-MS: m/z 374 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, D₂O, añadido): δ 8,12 (d, J= 0,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,4 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,43-7-39 (2H), 7,38-7,31 (3H), 7,26 (t, adicionalmente acoplado, J= 7,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 9,1 y 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 4,55, (s, 2H), 3,23 (b, 1H), 1,08 (d, J= 6,2 Hz, 3H).

(4-(5-Yodo-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (**141b**)

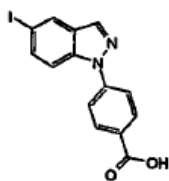


30 Se disolvió ácido 4-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico crudo (**141c**, 3,05 g, 8,4 mmol) en THF (60 mL, secado sobre tamices moleculares 4Å) en atmósfera de argón y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió el complejo borano-THF (1 M, 11 mL, 11 mmol) durante 5 min. Se separó entonces el baño de hielo y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y finalmente se calentó a reflujo durante 40 min. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió NH₄Cl acuoso saturado (25 mL). Una vez diluida con EtOAc la mezcla de reacción se extrajo muy rápidamente con agua y finalmente con salmuera y se evaporó. Se sometió el residuo a cromatografía (SiO₂, 10-80 % de EtOAc en heptano) para dar (4-(5-yodo-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (2,1 g, 71 %).

35 APCI-MS: m/z 351 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (m, 2H), 7,73-7,64 (4H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,31 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J= 5,5 Hz, 2H).

Ácido 4-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico (**141c**)

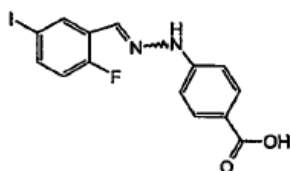


Se agitaron ácido 4-(2-(2-fluoro-5-yodobencilideno)hidrazinil)benzoico (**141d**, 3,42 g, 8,9 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (2,29 g, 20,5 mmol) bajo atmósfera de argón en NMP (45 mL) a 150 °C durante 15 min. Se enfrió después la mezcla, se diluyó con agua y se acidificó con HCl acuoso (1,7 M). El precipitado que se ha formado se recogió por filtración y se secó a vacío para dar ácido 4-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico crudo (3,05 g, 94 %)

APCI-MS: m/z 365 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,0 (b, 1H), 8,40 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9 y 1,6 Hz, 1H).

Ácido 4-(2-(2-fluoro-5-yodobencilideno)hidrazinil)benzoico (**141d**)



Se agitaron ácido 4-hidrazinilbenzoico (1,54 g, 10 mmol), 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (2,52 g, 10 mmol) y carbonato de cesio (3,27 g, 10 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente durante 70 min. Se añadió entonces agua (40 mL) y la solución límpida se acidificó con HCl acuoso (1,7 M). El precipitado amarillo pálido que se ha formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar ácido 4-(2-(2-fluoro-5-yodobencilideno)hidrazinil)benzoico (3,77 g, 98 %)

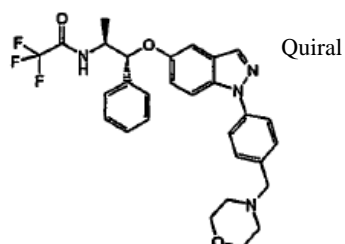
APCI-MS: m/z 385 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13-10 (b, 1H), 11,1 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 6,9 y 2,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, adicionalmente acoplado, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (qd, J = 8,6, 5,0 y 2,3 Hz, 1H), 7,16-7,05 (3H).

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -123,3 (m).

Ejemplo 142

2,2,2-Trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida



A una solución en agitación, enfriada con hielo, de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida (**141**, 115 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (38 uL, 0,49 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C. Se añadieron porciones adicionales de cloruro de metanosulfonilo (38 y 60 uL) después de 35 y 60 min respectivamente. Después de un tiempo total de 1,5 h, se separó el baño de enfriamiento. Se añadieron salmuera y diclorometano (10 mL) y se lavó la mezcla con KHSO₄ 1 M acuoso, seguido por NaHCO₃ saturado. Se añadió a la fase orgánica morfolina (1 mL, 11,5 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche.

Por evaporación seguida por HPLC preparativa (Kromasil C-18, 2,5 x 20 cm, 30-90 % de CH₃CN en agua/60 min (0,1 % de TFA) se obtuvo el producto del título como una sal de TFA. Se disolvió este material en MeOH y se absorbió sobre un tapón de resina de intercambio iónico ácida (SCX, 5 g, pre-lavada con MeOH). Por elución con

metanol seguido por amoníaco metanólico (2 M) y liofilización se obtuvo la 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida (45 mg; 34 %) como un sólido amorfo.

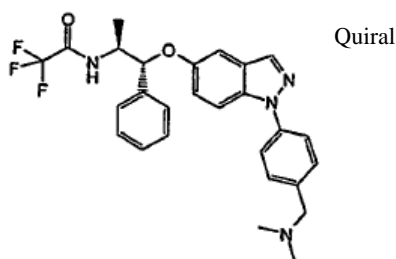
APCI-MS: m/z 539 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,43,7,39 (2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,19 (dd, J = 9,2 y 2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,25 (dq, J = 14,8 y 6,7 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,39 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -74,3 (s).

Ejemplo 143

N-((1R,2S)-1-(1-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



A una suspensión en agitación, enfriada con hielo, de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida (**141**, 118 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol) se añadió cloruro de metanosulfonilo (140 µL, 1,8 mmol). Después de agitar durante 50 min a 0 °C se añadieron salmuera y diclorometano (10 mL). Se lavó la mezcla con KHSO₄ acuoso (1 M) y NaHCO₃ acuoso saturado. Se añadió a la fase orgánica dimetilamina (0,75 mL, 11,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 min y después se evaporó: Por HPLC preparativa (Kromasil C-18, 2,5 x 20 cm, 30-90 % de CH₃CN en agua/40 min (0,1 % de TFA) se obtuvo el compuesto del título ligeramente impuro como la sal de TFA. Se disolvió el material en MeOH y se absorbió sobre un tapón de resina de intercambio iónico ácida (SCX, 5 g, pre-lavada con MeOH). Por elución posterior con MeOH y amoníaco metanólico (2 M) se obtuvo el compuesto del título algo impuro. Por purificación por HPLC preparativa sobre una columna XBridge C-18 utilizando un gradiente de 50-90 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,1 % de amoníaco acuoso (al 28 %) se obtuvo la N-((1R,2S)-1-(1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida pura (77 mg, 61 %).

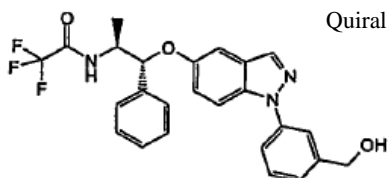
APCI-MS: m/z 497 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, adicionalmente acoplado, 2H), 7,43-7,39 (2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,19 (dd, J = 6,7 y 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,25 (dq, J = 13,5 y 7 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 1H)

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -74,3 (s)

Ejemplo 144

2,2,2-Trifluoro-N-((1R,2S)-1-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida

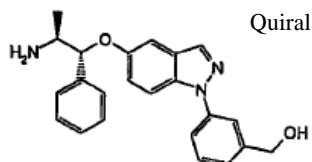


A una suspensión en agitación de (3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (**144a**, 38 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió trietilamina (200 µl, 1,4 mmol) seguida por anhídrido trifluoroacético (85 µL, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla durante 90 min y después se añadió agua (8 gotas). Se evaporó la mezcla y el residuo se sometió a HPLC preparativa (Kromasil C-18, 2,5 x 20 cm) utilizando un gradiente (manteniendo 0,1 % de TFA) de 30-90 % de acetonitrilo en agua/30 min. Las fracciones que contienen el compuesto del título se reunieron y se liofilizaron para obtener la 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida (32,5 mg, 68 %)

APCI-MS: m/z 470 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, añadido): δ 9,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,3 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,22 (6H), 7,20 (dd, J = 9,2 y 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

(3-(5-((1R,2S)-2-Amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (**144a**)

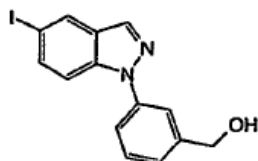


Se disolvió (1R,2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol (133 mg, 1,22 mmol) en butironitrilo (2,5 mL) bajo atmósfera de argón en un vial. Se añadieron CuI (20 mg, 0,17 mmol), (3-(144, 5-yodo-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (92 mg, 0,26 mmol) y carbonato de cesio (250 mg, 1,63 mmol) en una porción con agitación. Se cerró el vial y se agitó la mezcla a 125 °C durante 5 h. Se añadieron adicionalmente (1R,2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol (90 mg, 0,6 mmol), CuI (13 mg, 0,07 mmol) y carbonato de cesio (280 mg, 0,86 mmol) en una porción con agitación a 125 °C. Después de un tiempo total de calentamiento de 5,5 h se consumió todo el 5-yodo-1H-indazol-1-il)fenil)metanol. Se enfrió la mezcla, se filtró y se evaporó. Se sometió el residuo a cromatografía (SiO₂, 0-40 % de MeOH en EtOAc) para obtener (3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (48 mg, 49 %).

APCI-MS: m/z 374 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, añadido): δ 8,12 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43-7,19 (7H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

(3-(5-Yodo-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (**144b**)

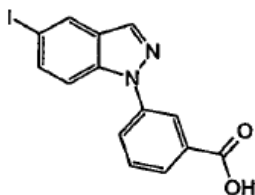


Se disolvió ácido 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico crudo (**144c**, 3,5 g, 9,6 mmol) en THF (70 mL, secado sobre tamices moleculares 4Å) en atmósfera de argón y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió el complejo borano-THF (1 M, 12 mL, 12 mmol) durante 2 min. Se separó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, después se calentó a reflujo durante 35 min. Se añadió reactivo borano adicional y se continuó calentando durante 20 min, a cuyo tiempo todo el material de partida había sido consumido. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (25 mL) seguido por acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó muy rápidamente con agua y finalmente con salmuera. La evaporación dejó un residuo que se sometió a cromatografía (SiO₂, 10-80 % de EtOAc en heptano) para obtener un material que se cristalizó en acetato de etilo-heptano para dar (3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)fenil)metanol (1,69 g) como cristales casi blancos. De las aguas madres se obtuvieron del mismo modo 223 mg adicionales del compuesto del título. Rendimiento total 60 % en dos etapas.

APCI-MS: m/z 351 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,4 y 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,9 y 1,6 Hz, 1H), 7,71-7,66 (2H), 7,61 (d, J = 9,9 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,54 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (7, J = 7,4 Hz, 1H), 5,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H).

Ácido 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico (**144c**)

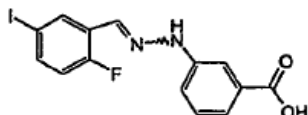


Se agitaron ácido 3-(2-(2-fluoro-5-yodobencilideno)hidrazinil)benzoico (3,47 g, 9 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (2,3 g, 20,5 mmol) bajo atmósfera de argón en NMP (45 mL) a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con agua (100 mL), se acidificó con HCl acuoso (1,7 M) y se extrajo muy rápidamente con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua y después con salmuera. Por evaporación de la fase orgánica se obtuvo el compuesto del título crudo (3,52 g, cuantitativo) como un sólido gomoso, amorfo, pardo claro.

APCI-MS: m/z 365 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,2 (b, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (bs, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,81-7,68 (3H).

Ácido 3-(2-(2-fluoro-5-yodobencilideno)hidrazinil)benzoico (**144d**)



Se agitaron ácido 3-hidrazinilbenzoico (1,52 g, 10 mmol), 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (2,5 g, 10 mmol) y carbonato de cesio (3,26 g, 10 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2,5 h. Se añadió agua (40 mL) y la solución límpida se acidificó con HCl acuoso (1,7 M). El precipitado beige-anaranjado que se ha formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (3,75 g, 98 %).

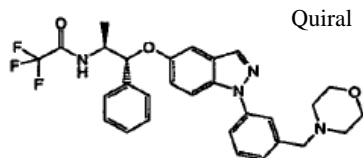
APCI-MS: m/z 385 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,9 (b, 1H), 8,17 (dd, J = 6,9 y 2,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (qd, J = 8,7, 5,0 y 2,3 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,40-7,31 (3H), 7,09 (dd, J = 10,8 y 8,7 Hz, 1H)

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O añadido): δ -123,4 (m)

Ejemplo 145

2,2,2-Trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida



A una solución en agitación, enfriada con hielo de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida (**144**, 119 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol) se añadió cloruro de metanosulfonilo (140 μL, 1,8 mmol). Se agitó la mezcla durante 55 min a 0 °C y se añadió entonces salmuera seguida por diclorometano (10 mL) y KHSO₄ acuoso (1 M). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se añadió a la fase orgánica morfolina (1 mL, 11,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y después se evaporó. Se sometió el residuo a HPLC preparativa (Kromasil C-18, 2,5 x 20 cm) utilizando un gradiente (manteniendo 0,1 % de TFA) de 30-90 % de acetonitrilo en agua/60 min. Se reunieron las fracciones que contienen el compuesto del título y se evaporaron. El residuo, que comprende la sal de TFA del compuesto del título se disolvió en MeOH y se absorbió sobre un tapón de resina de intercambio iónico ácido (SCX, 5 g, pre-lavada con MeOH). Por elución con MeOH y amoníaco metanólico (2 M) se obtuvieron seguidamente después de evaporación, re-disolución en agua y liofilización 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida (105 mg, 77 %).

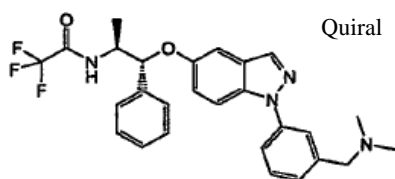
APCI-MS: m/z 539 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,65-7,58 (3H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,23 (6H), 7,21 (dd, J = 9,2 y 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz), 5,3 0 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,60-3,54 (6H), 2,42-2,36 (4H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz).

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -74,3 (s).

Ejemplo 146

N-((1R,2S)-1-(1-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



A una solución en agitación, enfriada con hielo, de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)acetamida (**144**, 118 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol) se añadió cloruro de metanosulfonilo (140 μ l, 1,8 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 65 min y se añadió entonces salmuera, seguida por diclorometano (10 mL).

Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con KHSO₄ acuoso (1 M) y después con NaHCO₃ acuoso saturado. Se añadió entonces a la fase orgánica dimetilamina (0,75 mL, 11,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 70 min. Después de evaporación, el residuo se sometió a HPLC preparativa (Kromasil C-18, 2,5 x 20 cm) utilizando un gradiente (manteniendo 0,1 % de TFA) de 30-90 % de acetonitrilo en agua/40 min para obtener la sal de TFA del compuesto del título. Se disolvió este material en MeOH y se absorbió sobre un tapón de resina de intercambio iónico ácida (SCX, 5 g, pre-lavada con MeOH). Por elución con MeOH y después con amoníaco metanólico (2 M) se obtuvo, después de liofilización en agua, un residuo que se sometió a HPLC preparativa en condiciones básicas utilizando una columna XBridge C-18 y un gradiente de 50-90 % de acetonitrilo en agua que contenía amoníaco (al 28 %) acuoso al 0,1 %. Con esto se obtuvo después de liofilización N-((1R,2S)-1-(1-(3-((dimetilamino)metilfenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (75 mg, 60 %)

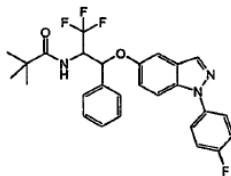
APCI-MS: m/z 497 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63-7,57 (2H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43-7,39 (2H), 7,37-7,32 (2H), 7,30-7,24 (2H), 7,21 (dd, J = 9,2 y 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H)

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -74,3 (s)

Ejemplo 147

N-(1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-il)pivalamida



N-(1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-il)pivalamida (**147D1E1**)

El compuesto racémico **147D1** (198 mg) se sometió a separación quiral en una Chiralpak IA 2x20 cm. fase móvil: iso-hexano-diclorometano-metanol; 500-100-5, Se aisló el compuesto **147D1E1** como el primer enantiómero eluido: 87 mg (ee 100 %).

$[\alpha]_D^{+63}$ (c 0,9, MeOH)

APCI-MS: m/z 500 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,81-7,67 (3H), 7,52-7,47 (2H), 7,44-7,23 (6H), 7,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -70,1 (d, J = 8,5 Hz), -115,8 (m).

N-(1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-il)pivalamida (**147D1E2**)

El compuesto del título se aisló como el segundo enantiómero eluido en la separación por HPLC quiral descrita para **147D1E1**. Rendimiento: 86 mg (ee 98 %)

$[\alpha]_D^{-65}$ (c 0,9, MeOH)

Las propiedades espectrales de APCI-MS y NMR son las mismas que para el enantiómero 1

N-(1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-il)pivalamida (**147D2E1**)

100 mg de **147D2** racémico se sometieron a HPLC sobre una columna quiral como se ha descrito para **147D1**. Se aisló el **147D2E1** como el primer enantiómero eluido. Rendimiento: 40 mg (ee 100 %).

[α]_D = -82 (c 0,9, MeOH)

APCI-MS: m/z 500 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,77-7,65 (3H), 7,57-7,51 (2H), 7,44-7,24 (5H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0 y 2,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 0,86 (s, 9H)

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -69,16 (d, J = 7,4 Hz), -115,8 (m)

N-(1,1,1-Trifluoro-3-(1-(fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-il)pivalamida (**147D2E2**)

El compuesto del subtítulo se aisló como el segundo enantiómero eluido en la separación por HPLC quiral de **147D2** descrita para **147D2E1**. Rendimiento: 46 mg (ee 88 %)

[α]_D = +71° (c 1, MeOH)

Las propiedades espectrales de APCI-MS y NMR son las mismas que para el enantiómero 1

N-(1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-il)pivalamida (**147D1**)

Se disolvió 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-amina, (**147aD1**, 160 mg, aproximadamente 0,39 mmol) en diclorometano (10 mL). Se añadió cloruro de pivaloilo (70 μ L, 0,57 mmol) seguido por trietilamina (80 μ L, 0,57 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 100 min.

Se añadieron entonces cloruro de pivaloilo adicional (20 μ L) y 15 μ L de trietilamina y se continuó la agitación durante 70 min. Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió entonces diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se evaporaron. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de 0-40 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo la *N*-(1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-il)pivalamida racémica pura (diastereoisómero 1, 170 mg, aproximadamente 88 %)

N-(1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-il)pivalamida (**147D2**)

La pivaloilación y el aislamiento de la 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-amina racémica (**147aD2**), se realizaron de manera análoga a como se ha descrito para **147D1**. A partir de 135 mg de amina **147aD2** se obtuvieron 84 mg del éster de pivaloilo racémico puro **147D2**.

1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-amina (**147aD1**)

Una solución de la oxima de 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-ona (**147b**, ligeramente impura, 1,08 g, 2,5 mmol) en THF (40 mL, secado sobre tamices moleculares 4A) se añadió durante 10 min a una mezcla de Red-A1® (2,5 mL de una solución 3,5 M en tolueno) en THF (60 mL). Una vez que se completó la adición se calentó la mezcla a temperatura de reflujo durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio acuoso (10 mL). Se agitó la mezcla durante 10 min adicionales y después se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa turbia se extrajo una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía extensa (SiO₂, gradientes de acetato de etilo en heptano) para obtener los productos de amina diastereoisoméricos separados, estando sin embargo contaminados ambos por productos secundarios no identificados. Se obtuvieron 160 mg del primer diastereoisómero eluido (**147aD1**) después de evaporación de los disolventes.

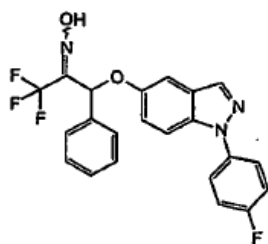
APCI-MS: m/z 416 [MH⁺]

1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-amina (**147aD2**)

Se obtuvieron 521 mg del diastereoisómero **147aD2** como el segundo diastereoisómero eluido mediante la separación en gel de sílice descrita para **147aD1**.

APCI-MS: m/z 416 [MH⁺]

Oxima de 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-ona (**147b**)



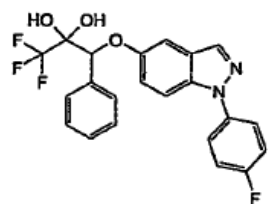
Se mezclaron 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropano-2,2-diol (**147c**, 1,22 g, 2,8 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (3,32 g, 48 mmol) en piridina (85 mL, secada sobre tamices moleculares 4Å). Se agitó la mezcla a 115 °C durante 30 min, después de cuyo tiempo el análisis por HPLC demostró que la reacción era completa. Se evaporó el disolvente y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, seguido por salmuera y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, gradiente de 10-60 % de acetato de etilo en heptano) para obtener la oxima de 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropan-2-ona algo impura como una mezcla 3:7 de los diastereoisómeros (0,99 g, 82 %).

APCI-MS: m/z 430 [MH⁺]

¹H-NMR (300 & 600 MHz, DMSO-d₆): δ 13,08 (b, 1H), 8,27 (d, J = Hz, 0,3H), 8,24 (d, J = Hz, 0,7H), 7,82-7,70 (3H), 7,55-7,49 (2H), 7,48-7,24 (7H), 6,49 (s, 1H)

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -63,9 (s); -115,7 (m)

1,1,1-Trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropano-2,2-diol (147c)



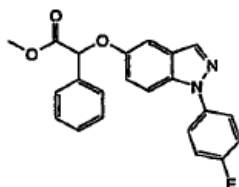
Se disolvió 2-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetato de metilo (**147d**, 2,5 g, 6,6 mmol) en THF (15 mL, secado sobre tamices moleculares 4Å) bajo atmósfera de argón y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (1,18 mL, 8 mmol) seguido por fluoruro de cesio (100 mg, 0,66 mmol). Se separó el baño de enfriamiento y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió entonces una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 7 mL, 7 mmol) seguido por agua (4 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h adicional y después se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, después con salmuera y se evaporó para obtener el 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-fenilpropano-2,2-diol (2,74 g, 95 %)

APCI-MS: m/z 433 [MH⁺]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,57-7,51 (2H), 7,43-7,23 (5H), 7,21-7,13 (3H), 5,40 (s, 1H) ¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 160,2 (d, J = 243,0 Hz), 152,4, 136,1 (d, J = 2,6 Hz), 135,3,135,0,134,1,129,1 (2C), 127,9, 127,5 (2C), 125,2, 123,9 (d, J = 8,5 Hz), 123,8 (q, J = 291 Hz), 111,4, 104,2, 92,2 (q, J = 28,9 Hz), 80,5

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -79,5 (s), -115,9 (m)

2-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetato de metilo (147d)



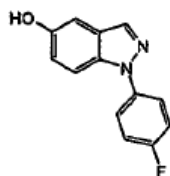
Se agitaron 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ol (**147e**, 912 mg, 4 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (0,65 mL, 4,1 mmol) y carbonato de cesio (2,64 g, 8,1 mmol) en DMF (12 mL) a temperatura ambiente durante 55 min y la mezcla se vertió entonces sobre agua y se extrajo rápidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron seguidamente con agua y salmuera, y se evaporaron para obtener el 2-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-

2-fenilacetato de metilo crudo (1,59 g). El producto se reunió con 2-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetato de metilo crudo adicional (2,03 g obtenido del mismo modo anterior a partir de 1,2 g de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo) y se cristalizó en metanol para obtener el 2-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetato de metilo puro (2,94 g) como pequeñas agujas casi blancas. Las aguas madres se sometieron a cromatografía (SiO₂, gradiente de 0-70 % de acetato de etilo en heptano) para dar, después de cristalización en metanol, 2-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-fenilacetato de metilo adicional (272 mg). Rendimiento total 3,2 g (92 %)

APCI-MS: m/z 377 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,81-7,70 (3H), 7,62-7,56 (2H), 7,48-7,36 (5H), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,1 y 2,4 Hz, 1H), 6,1 (s, 1H), 3,67 (s, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 170,0, 160,3 (d, J = 243,3 Hz), 152,1, 136,1 (d, J = 2,6 Hz), 135,5, 135,1, 134,3, 129,0, 128,7 (2C), 127,4 (2C), 125,3, 124,0 (d, J = 8,6 Hz), 119,7, 116,4 (d, J = 22,9 Hz), 111,5, 103,7, 77,8, 52,4, ¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -115,8 (m)

1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-ol (**147e**)

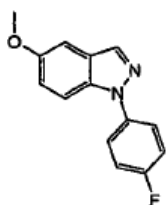


1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indazol (147f, 3,32 g, 13,7 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL, secado sobre tamices moleculares 4A). Se añadió solución de tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 35 mL, 35 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 80 min. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado enfriado con hielo. El compuesto del título crudo cristalizó en la fase orgánica a 8 °C. Por re-cristalización en metanol-agua se obtuvo 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ol como agujas de color gris claro (1,88 g). A partir de las aguas madres se obtuvo por cristalización (metanol-agua) compuesto del título adicional (0,7 g). Rendimiento total 2,58 g (82 %)

APCI-MS: m/z 229 [MH⁺]

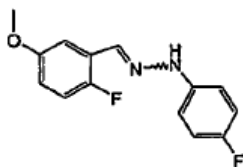
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,41 (s, 1H), 8,16 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 2,3 y 0,6 y Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,1 y 2,4 Hz, 1H)

1-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-1H-indazol (**147f**)



Etapa 1)

1-(2-Fluoro-5-metoxibencilideno)-2-(4-fluorofenil)hidrazina



Se agitaron (4-fluorofenil)hidrazina (6,5 g, 40 mmol), 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (6,2 g, 40 mmol) y carbonato de cesio (13 g, 40 mmol) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1,5 h y se vertió después con agitación sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó rápidamente con agua, después con salmuera y se evaporó. El residuo cristalizó lentamente para obtener el compuesto del subtítulo como una masa cristalina de color beige-pardo claro (10,21 g).

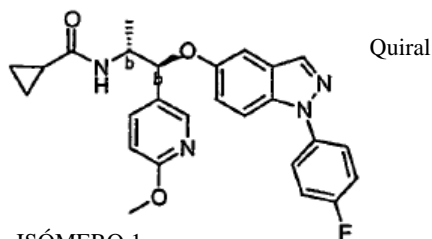
APCI-MS: m/z 263 [MH⁺]

Etapa 2)

Se agitaron 1-(2-fluoro-5-metoxibencilideno-2-(4-fluorofenil)hidrazina (10 g, 38 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (5 g, 46 mmol) bajo atmósfera de argón en NMP (50 mL) a 150 °C durante 45 min. Se enfrió después la mezcla de reacción y se vertió con agitación sobre hielo-agua y se extrajo rápidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, y después se evaporaron. El residuo cristalizó lentamente en metanol-agua para obtener 1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indazol como cristales beige (3,32 g, 36 %)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, adicionalmente acoplado, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,2 y 2,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H)
¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ -115,9 (m).

Ejemplo 148

N-[(1*S*,2*R*)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida

ISÓMERO 1

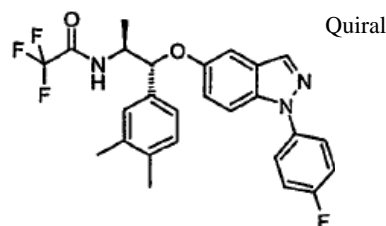
b = absoluto relativo

La mezcla racémica de N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida (**16**) se separó en columna Chiralpak IA de Thales SFC (75 % de CO₂, 25 % de MeOH) recogiendo el primer pico que eluye.

¹H-NMR (400 MHz, acetona-*d*₆) δ 8,22 (1H, d); 8,06 (1H, s); 7,80 - 7,69 (4H, m); 7,52 (1H, d); 7,34 (2H, dd); 7,23 (2H, dd); 7,19 (1H, d); 6,74 (1H, d); 5,45 (1H, d); 4,37 - 4,27 (1H, m); 3,85 (3H, s); 1,54 (1H, ddd); 1,27 (3H, d); 0,79 - 0,73 (1H, m); 0,69 - 0,53 (3H, m).

APCI-MS: m/z 461,1 [MH⁺].

Ejemplo 149

N-[(1*R*,2*S*)-1-(3,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida

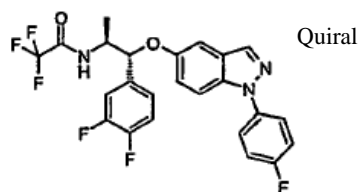
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 486,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,51 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,15 (1H, dd); 7,11 (1H, s); 7,07 - 7,04 (3H, m); 5,18 (1H, d); 4,18 - 4,11 (1H, m); 2,14 - 2,11 (6H, m); 1,26 (3H, d).

Ejemplo 150

N-[(1*R*,2*S*)-1-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



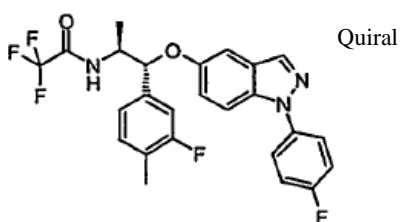
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 494,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,50 (1H, d); 8,14 (1H, d); 7,71 - 7,65 (3H, m); 7,42 - 7,34 (4H, m); 7,23 - 7,14 (3H, m); 5,22 (1H, d); 4,25 - 4,19 (1H, m); 1,31 (3H, d).

Ejemplo 151

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

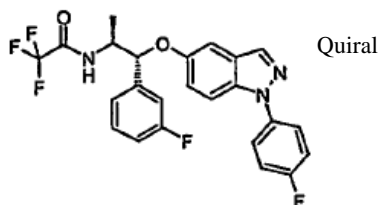
10

APCI-MS: m/z 490,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,34 (2H, m); 7,21 (1H, t); 7,16 (1H, dd); 7,11 - 7,07 (3H, m); 5,21 (1H, d); 4,23 - 4,17 (1H, m); 1,29 (3H, d).

Ejemplo 152

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida



15

Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

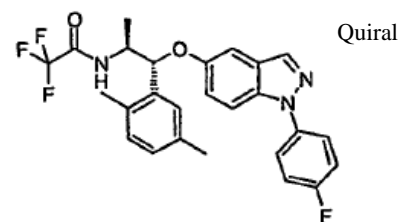
APCI-MS: m/z 476,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (1H, d); 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,38 - 7,32 (3H, m); 7,22 - 7,12 (4H, m); 7,06 (1H, td); 5,25 (1H, d); 4,26 - 4,18 (1H, m); 1,31 (3H, d).

20

Ejemplo 153

N-[(1R,2S)-1-(2,5-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



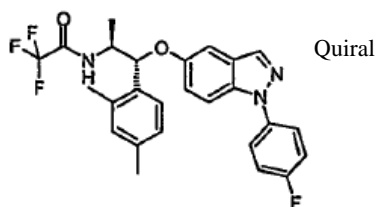
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 486,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,64 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,16 (1H, dd); 7,12 (1H, s); 7,04 (1H, d); 6,96 - 6,93 (2H, m); 5,38 (1H, d); 4,24 - 4,18 (1H, m); 2,15 (3H, s); 1,26 (3H, d).

5 **Ejemplo 154**

N-[(1R,2S)-1-(2,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



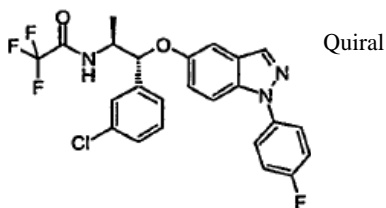
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 486,2 [MH⁺]

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,65 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 (1H, d); 7,14 (1H, dd); 6,96 (1H, s); 6,94 (1H, d); 6,90 (1H, d); 5,40 (1H, d); 4,24 - 4,19 (1H, m); 2,16 (3H, s); 1,25 (3H, d).

Ejemplo 155

N-[(1R,2S)-1-(3-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



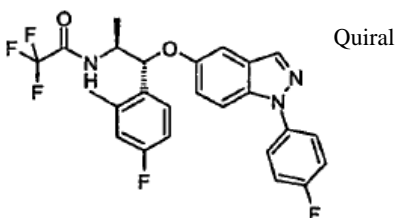
15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 492,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,56 (1H, d); 8,13 (1H, s); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,38 - 7,27 (6H, m); 7,17 (1H, dd); 7,12 (1H, d); 5,22 (1H, d); 4,24 - 4,17 (1H, m); 1,30 (3H, d).

Ejemplo 156

20 **2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida**



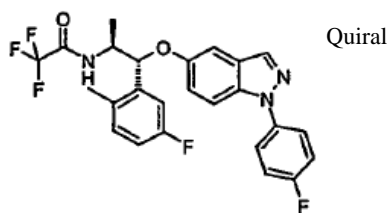
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 490,2 [MH⁺]

25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,65 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,32 (3H, m); 7,15 (1H, dd); 7,02 - 6,98 (2H, m); 6,93 (1H, td); 5,39 (1H, d); 4,27 - 4,22 (1H, m); 1,27 (2H, d).

Ejemplo 157

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida



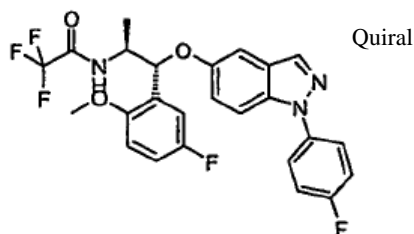
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 490,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,68 (1H, d); 8,14 (1H, d); 7,71 - 7,65 (3H, m); 7,35 (2H, dd); 7,21 - 7,16 (2H, m); 7,07 (1H, dd); 7,01 - 6,94 (2H, m); 5,40 (1H, d); 4,29 - 4,24 (1H, m); 1,28 (3H, d).

Ejemplo 158

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida



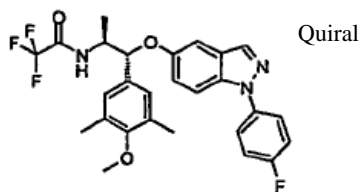
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 506 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,46 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,71 - 7,65 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,15 (1H, dd); 7,07 - 6,99 (4H, m); 5,51 (1H, d); 4,37 - 4,30 (1H, m); 3,82 (3H, s); 1,25 (3H, d).

Ejemplo 159

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)propan-2-il]acetamida



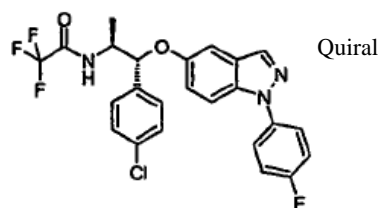
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 516,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,48 (1H, d); 8,14 (1H, d); 7,71 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,34 (2H, m); 7,16 (1H, dd); 7,09 (1H, d); 7,01 (2H, s); 5,13 (1H, d); 4,14 - 4,07 (1H, m); 2,13 (6H, s); 1,26 (3H, d).

Ejemplo 160

N-[(1R,2S)-1-(4-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



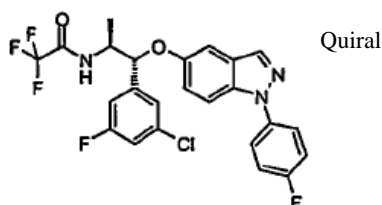
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 492,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,40 - 7,33 (6H, m); 7,15 (1H, dd); 7,09 (1H, d); 5,23 (1H, d); 4,23 - 4,18 (1H, m); 1,29 (3H, d).

5 **Ejemplo 161**

N-[(1R,2S)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



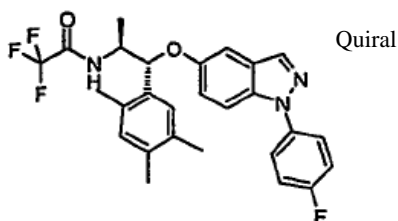
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 510,1 [MH⁺]

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,71 - 7,66 (3H, m); 7,38 - 7,34 (2H, m); 7,31 (1H, dt); 7,27 (1H, s); 7,20 - 7,16 (3H, m); 5,24 (1H, d); 4,25 - 4,19 (1H, m); 1,31 (3H, d).

Ejemplo 162

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]acetamida



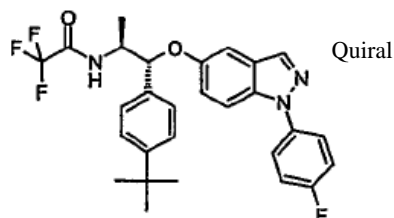
15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 500,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,63 (1H, d); 8,12 (1H, t); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,15 (1H, dd); 7,05 (1H, s); 6,94 - 6,91 (2H, m); 5,35 (1H, d); 4,21 - 4,16 (1H, m); 2,08 (3H, s); 2,05 (3H, s); 1,25 (3H, d).

Ejemplo 163

20 **2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-terc-butilfenil)propan-2-il]acetamida**

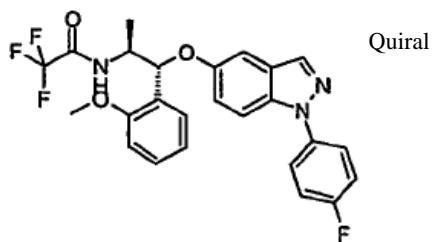


Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 514,2 [MH⁺]

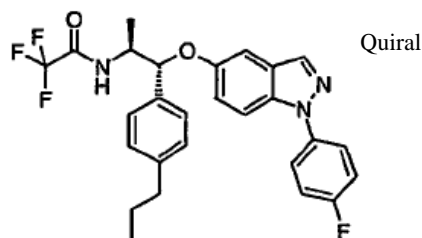
25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,51 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,37 - 7,27 (5H, m); 7,17 (1H, dd); 7,10 (1H, d); 5,26 (1H, d); 4,21 - 4,14 (1H, m); 1,26 (3H, d); 1,18 (9H, s).

Ejemplo 164

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]acetamida

Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

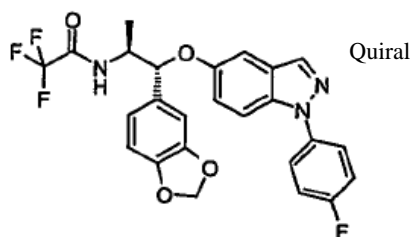
- 5 APCI-MS: m/z 488,2 [MH⁺]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,42 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,27 - 7,20 (2H, m); 7,14 (1H, dd); 7,00 (1H, d); 6,97 (1H, d); 6,85 (1H, t); 5,54 (1H, d); 4,36 - 4,30 (1H, m); 3,84 (3H, s); 1,23 (3H, d).

Ejemplo 165**2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-propilfenil)propan-2-il]acetamida**

- 10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 500,2 [MH⁺]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,49 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,26 (2H, d); 7,15 (1H, dd); 7,12 - 7,08 (3H, m); 5,21 (1H, d); 4,18 (1H, dd); 1,49 (2H, sextuplete); 1,28 (3H, d); 0,78 (3H, t).

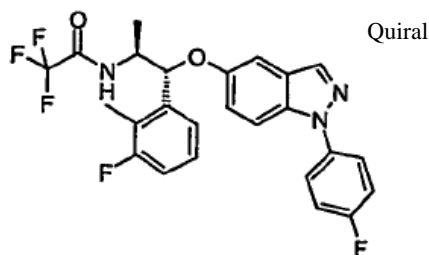
- 15 **Ejemplo 166**

N-[(1R,2S)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida

Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

- 20 APCI-MS: m/z 502,1 [MH⁺]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,46 (1H, d); 8,14 (1H, d); 7,71 - 7,63 (3H, m); 7,37 - 7,34 (2H, m); 7,15 (1H, dd); 7,11 (1H, d); 6,85 - 6,81 (3H, m); 5,92 (2H, dd); 5,14 (1H, d); 4,21 - 4,14 (1H, m); 1,29 (3H, d).

Ejemplo 167**2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida**



Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

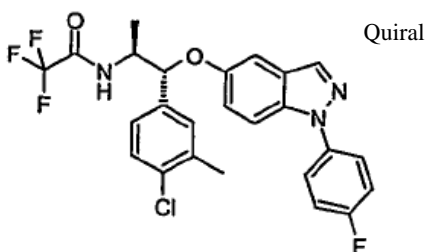
APCI-MS: m/z 490,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,68 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 - 7,12 (3H, m); 7,05 - 6,99 (2H, m); 5,44 (1H, d); 4,30 - 4,23 (1H, m); 1,27 (3H, d).

5

Ejemplo 168

N-[(1R,2S)-1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

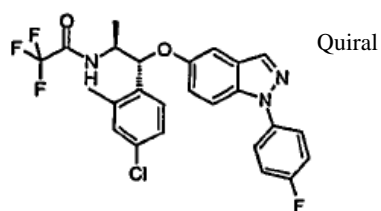
APCI-MS: m/z 506,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,32 (4H, m); 7,20 (1H, dd); 7,16 (1H, dd); 7,09 (1H, d); 5,19 (1H, d); 4,21 - 4,14 (1H, m); 2,25 (3H, s); 1,28 (3H, d).

10

Ejemplo 169

N-[(1R,2S)-1-(4-Cloro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



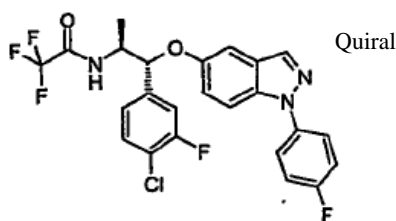
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 506,1 [MH⁺]

Ejemplo 170

N-[(1R,2S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida

15



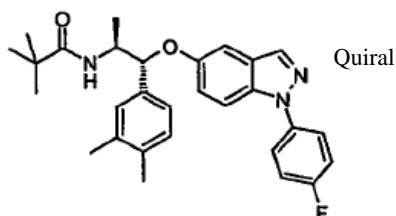
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 510,1 [MH⁺]

5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (1H, d); 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,53 (1H, t); 7,39 - 7,33 (3H, m); 7,24 (1H, s); 7,18 - 7,14 (2H, m); 5,24 (1H, d); 4,26 - 4,20 (1H, m); 1,30 (3H, d).

Ejemplo 171

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



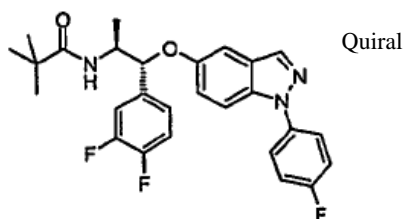
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

10 APCI-MS: m/z 474,3 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,63 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,30 (1H, d); 7,15 (1H, dd); 7,11 (1H, s); 7,07 - 7,02 (3H, m); 5,18 (1H, d); 4,12 - 4,05 (1H, m); 2,13 (3H, s); 2,11 (3H, s); 1,15 (3H, d); 0,91 (9H, s).

Ejemplo 172

15 **N-[(1R,2S)-1-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida**



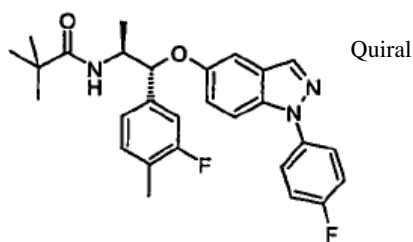
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

20 APCI-MS: m/z 482,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,40 - 7,30 (5H, m); 7,23 - 7,19 (1H, m); 7,16 (1H, dd); 7,12 (1H, d); 5,19 (1H, d); 4,20 - 4,12 (1H, m); 1,22 (3H, d); 0,88 (9H, s).

Ejemplo 173

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metil)-fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

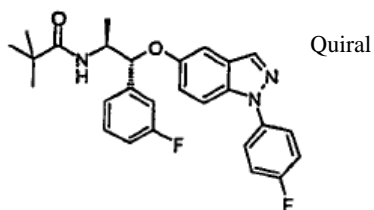
APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (3H, m); 7,20 - 7,14 (2H, m); 7,10 - 7,05 (3H, m); 5,20 (1H, d); 4,17 - 4,10 (1H, m); 2,12 (3H, s); 1,19 (3H, d); 0,90 (9H, s).

Ejemplo 174

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida

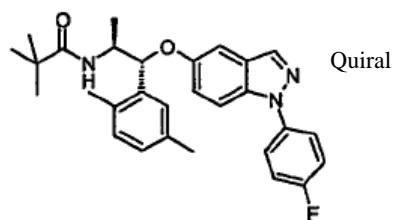
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.



APCI-MS: m/z 464,2 [MH⁺]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, dd); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,38 - 7,30 (4H, m); 7,21 (1H, d); 7,18 - 7,13 (2H, m); 7,10 (1H, d); 7,02 (1H, td); 5,24 (1H, d); 4,20 - 4,13 (1H, m); 1,23 - 1,19 (3H, m); 0,88 (9H, s).

Ejemplo 175

N-[(1R,2S)-1-(2,5-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



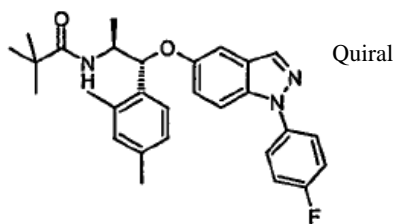
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 474,3 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,37 - 7,33 (3H, m); 7,16 (1H, dd); 7,11 (1H, s); 7,01 (1H, d); 6,94 - 6,90 (2H, m); 5,37 (1H, d); 4,18 - 4,11 (1H, m); 2,15 (3H, s); 1,15 (3H, d); 0,92 (9H, s).

Ejemplo 176

N-[(1R,2S)-1-(2,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



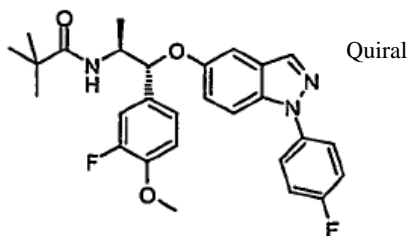
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 474,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, d); 7,70 - 7,66 (2H, m); 7,63 (1H, d); 7,38 - 7,33 (3H, m); 7,18 - 7,13 (2H, m); 6,95 - 6,87 (3H, m); 5,38 (1H, d); 4,16 - 4,11 (1H, m); 2,1 (3H, s); 1,14 (3H, d); 0,94 (9H, s).

Ejemplo 177

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



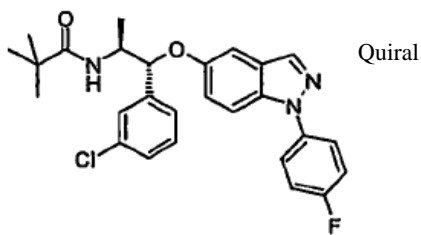
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

10 APCI-MS: m/z 494,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,71 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,31 (3H, m); 7,16 - 7,03 (5H, m); 5,16 (1H, d); 4,16 - 4,10 (1H, m); 1,21 - 1,18 (6H, m); 0,89 (9H, s).

Ejemplo 178

N-[(1R,2S)-1-(3-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



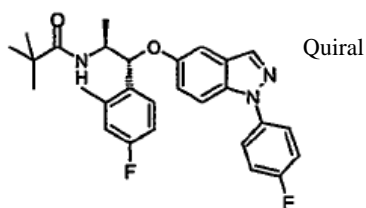
15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 480,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, t); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,39 - 7,29 (7H, m); 7,25 (1H, dt); 7,16 (1H, dd); 7,09 (1H, d); 5,21 (1H, d); 4,19 - 4,11 (1H, m); 1,21 (3H, d); 0,89 (9H, s).

20 Ejemplo 179

N-[(1R,2S)-1-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



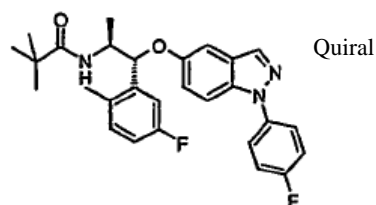
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,41 - 7,31 (4H, m); 7,14 (1H, dd); 6,99 - 6,95 (2H, m); 6,91 (1H, td); 5,37 (1H, d); 4,22 - 4,15 (1H, m); 1,17 (3H, d); 0,91 (9H, s).

Ejemplo 180

N-[(1R,2S)-1-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



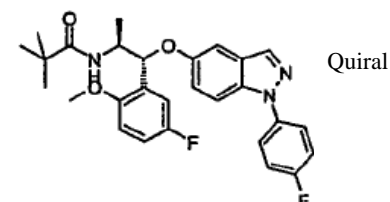
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,43 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 - 7,14 (2H, m); 7,05 (1H, dd); 6,98 (1H, d); 6,95 - 6,91 (1H, m); 5,38 (1H, d); 4,23 - 4,16 (1H, m); 1,17 (3H, d); 0,92 (9H, s).

Ejemplo 181

N-[(1R,2S)-1-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



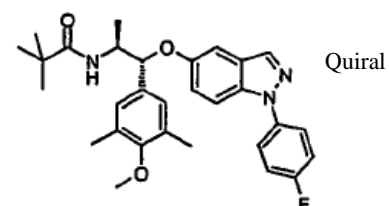
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 494,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,16 - 7,12 (2H, m); 7,03 - 6,96 (4H, m); 5,47 (1H, d); 4,37 - 4,30 (1H, m); 3,8, (3H, s); 1,16 (3H, d); 0,89 (9H, s).

Ejemplo 182

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



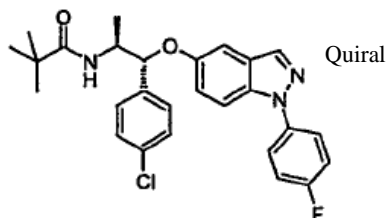
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 504,3 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,69 (2H, dd); 7,64 (1H, d); 7,35 (2H, t); 7,28 (1H, d); 7,16 (1H, dd); 7,07 (1H, d); 7,01 (2H, s); 5,13 (1H, d); 4,09 - 4,02 (1H, m); 2,13 (6H, s); 1,16 (3H, d); 0,89 (9H, s).

Ejemplo 183

5 N-[(1R,2S)-1-(4-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



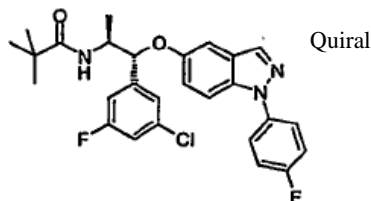
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 480,2 [MH⁺]

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,40 - 7,32 (7H, m); 7,15 (1H, dd); 7,07 (1H, d); 5,22 (1H, d); 4,19 - 4,12 (1H, m); 1,20 (3H, d); 0,88 (9H, s).

Ejemplo 184

10 N-[(1R,2S)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)imidazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



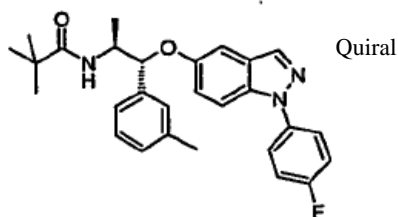
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

15 APCI-MS: m/z 498,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (1H, d); 7,71 - 7,65 (3H, m); 7,40 (1H, d); 7,38 - 7,34 (2H, m); 7,27 - 7,24 (2H, m); 7,19 - 7,15 (2H, m); 7,13 (1H, d); 5,20 (1H, d); 4,18 - 4,12 (1H, m); 1,23 (3H, d); 0,90 (9H, s).

Ejemplo 185

20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



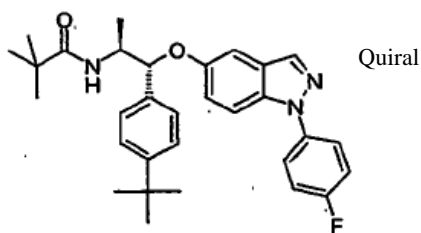
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 460,2 [MH⁺]

25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,62 (3H, m); 7,37 - 7,31 (3H, m); 7,18 - 7,15 (4H, m); 7,05 (1H, d); 7,02 - 7,00 (1H, m); 5,21 (1H, d); 4,15 - 4,08 (1H, m); 2,23 (3H, s); 1,17 (3H, d); 0,89 (9H, s).

Ejemplo 186

25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-terc-butilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



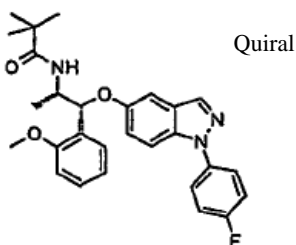
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 502,3 [MH⁺]

5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,69 - 7,62 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,29 - 7,26 (5H, m); 7,16 (1H, dd); 7,09 (1H, d); 5,22 (1H, d); 4,19 - 4,11 (1H, m); 1,19 - 1,17 (12H, m); 0,85 (9H, s).

Ejemplo 187

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



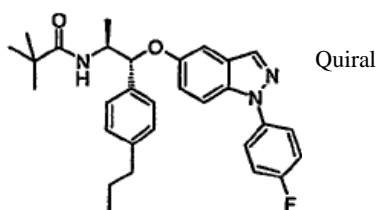
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

10 APCI-MS: m/z 476,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, t); 7,70 - 7,66 (2H, m); 7,63 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,26 (1H, dd); 7,19 (1H, dddd); 7,14 (1H, dd); 7,05 (1H, d); 7,00 - 6,97 (2H, m); 6,84 (1H, t); 5,50 (1H, d); 4,35 - 4,30 (1H, m); 3,85 (3H, s); 1,13 (3H, d); 0,89 (9H, d).

Ejemplo 188

15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-propilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



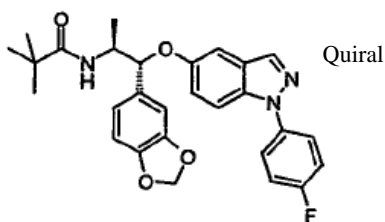
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

20 APCI-MS: m/z 488,3 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,69 - 7,66 (2H, m); 7,63 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,30 - 7,25 (3H, m); 7,15 (1H, dd); 7,09 - 7,06 (3H, m); 5,20 (1H, d); 4,17 - 4,12 (1H, m); 1,47 (2H, quintuplete); 1,18 (3H, d); 0,87 (9H, s); 0,79 (3H, t).

Ejemplo 189

N-[(1R,2S)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



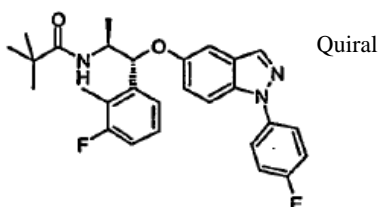
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 490,2 [MH⁺]

5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,29 (1H, d); 7,14 (1H, dd); 7,09 (1H, d); 6,87 - 6,79 (3H, m); 5,90 (2H, d); 5,14 (1H, d); 4,15 - 4,08 (1H, m); 1,19 (3H, d); 0,90 (9H, d).

Ejemplo 190

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-1-[-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



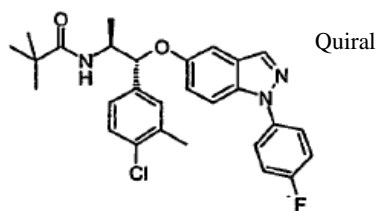
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

¹H NMR (499,875 MHz, DMSO-d₆) δ8,12 (1H, d);7,71 - 7,63 (3H, m);7,43 (1H, d);7,38 - 7,32 (2H, m);7,18 - 7,10 (3H, m);7,02 - 6,96 (2H, m);5,43 (1H, d);4,19 (1H, td);1,15 (3H, t);0,92 (9H, s);

Ejemplo 191

15 **N-[(1R,2S)-1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida**



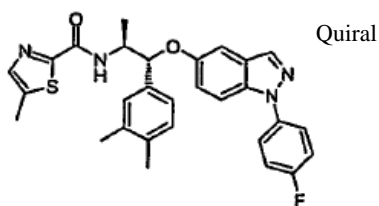
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 494,2 [MH⁺]

20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,29 (5H, m); 7,20 (1H, dd); 7,15 (1H, dd); 7,07 (1H, d); 5,18 (1H, d); 4,16 - 4,08 (1H, m); 2,24 (3H, s); 1,19 (3H, d); 0,89 (9H, s).

Ejemplo 192

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



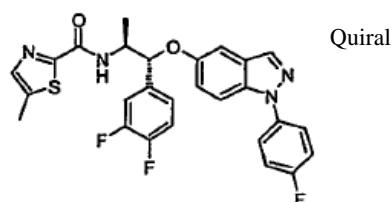
Se disolvió ácido 5-metil-1,3-tiazol-2-carboxílico (29 mg, 0,2 mmol) en NMP (1 mL) junto con HATU (76 mg, 0,2 mmol) y DIEA (133 μ L, 0,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min antes de añadir (1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (58 mg, 0,15 mmol, preparada análogamente al Ejemplo 6a con el correspondiente material de partida). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche antes de evaporarla a presión reducida y purificarla por HPLC semi-preparativa.

APCI-MS: m/z 515,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,69 - 7,66 (2H, m); 7,63 (1H, d); 7,51 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 - 7,15 (2H, m); 7,11 - 7,02 (3H, m); 5,39 (1H, d); 4,34 - 4,28 (1H, m); 2,10 (6H, d); 1,26 (3H, d).

Ejemplo 193

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



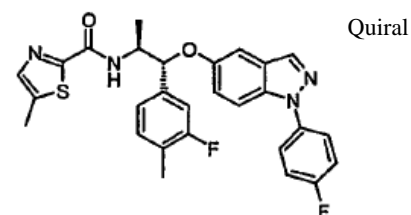
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 523,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,64 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,44 - 7,28 (4H, m); 7,25 - 7,21 (1H, m); 7,18 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 5,39 (1H, d); 4,37 - 4,30 (1H, m); 1,33 (3H, d).

Ejemplo 194

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



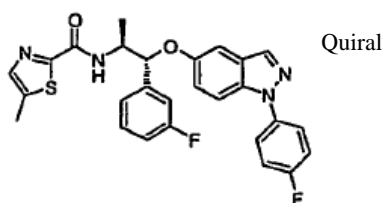
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 519,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,19 - 7,10 (5H, m); 5,41 (1H, d); 4,37 - 4,30 (1H, m); 2,10 (3H, d); 1,31 (3H, d).

Ejemplo 195

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



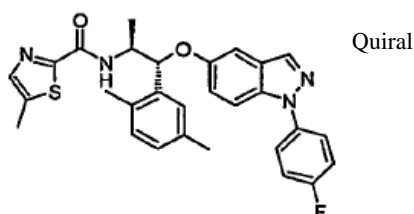
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 505,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,63 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,50 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,33 - 7,28 (1H, m); 7,24 (1H, d); 7,20 - 7,17 (2H, m); 7,12 (1H, d); 7,03 - 6,99 (1H, m); 5,44 (1H, d); 4,39 - 4,32 (1H, m); 1,32 (3H, d).

Ejemplo 196

N-[(1R,2S)-1-(2,5-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



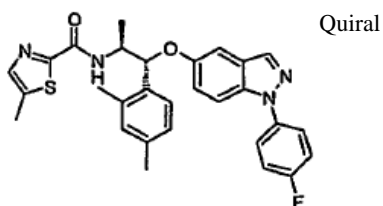
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 515,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (1H, d); 8,10 (1H, d); 7,69 - 7,62 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,51 (1H, d); 7,36 - 7,32 (2H, m); 7,18 (1H, dd); 7,13 (1H, s); 7,03 (1H, d); 6,95 - 6,91 (2H, m); 5,54 (1H, d); 4,37 - 4,31 (1H, m); 2,13 (3H, s); 1,28 (3H, d).

15 Ejemplo 197

N-[(1R,2S)-1-(2,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



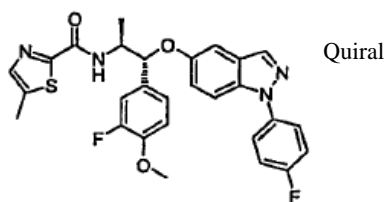
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 515,2 [MH⁺]

20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (1H, d); 8,09 (1H, d); 7,69 - 7,61 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,36 - 7,32 (2H, m); 7,20 - 7,15 (2H, m); 6,96 - 6,93 (2H, m); 6,89 (1H, d); 5,55 (1H, d); 4,38 - 4,31 (1H, m); 2,15 (3H, s); 1,28 (3H, d).

Ejemplo 198

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



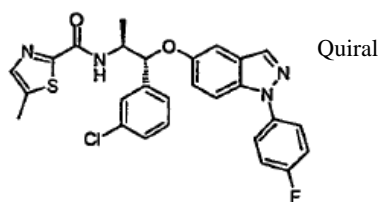
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 535,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,58 (1H, d); 8,13 (1H, t); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,21 - 7,11 (4H, m); 7,04 (1H, t); 5,37 (1H, d); 4,35 - 4,29 (1H, m); 3,71 (3H, s); 1,31 (3H, d).

Ejemplo 199

N-[(1R,2S)-1-(3-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



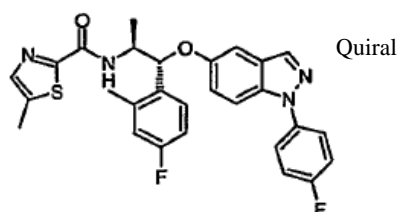
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 521,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,63 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,50 (1H, d); 7,42 (1H, s); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,29 (1H, t); 7,25 - 7,23 (1H, m); 7,19 (1H, dd); 7,11 (1H, d); 5,42 (1H, d); 4,37 - 4,30 (1H, m); 1,32 (3H, d).

Ejemplo 200

N-[(1R,2S)-1-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



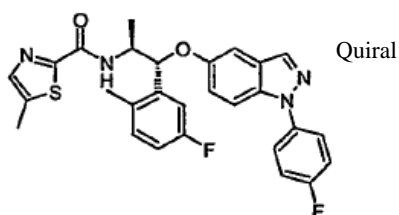
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 519,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,62 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,69 - 7,62 (3H, m); 7,50 (1H, d); 7,36 - 7,32 (3H, m); 7,17 (1H, dd); 6,99 - 6,96 (2H, m); 6,93 - 6,89 (1H, m); 5,54 (1H, d); 4,39 - 4,34 (1H, m); 1,30 (3H, d).

Ejemplo 201

N-1(1R,2S)-1-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



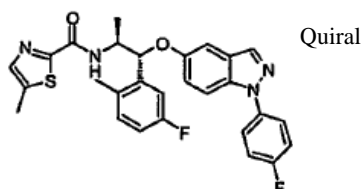
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 519,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,64 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,69 - 7,64 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,20 - 7,15 (2H, m); 7,07 (1H, dd); 6,99 (1H, d); 6,95 - 6,91 (1H, m); 5,55 (1H, d); 4,41 - 4,36 (1H, m); 1,31 (3H, d).

5 **Ejemplo 202**

N-[(1R,2S)-1-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

10

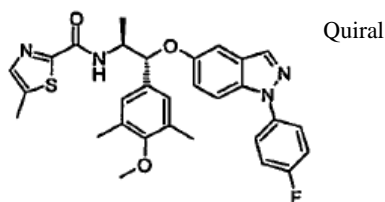
APCI-MS: m/z 535,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,32 (1H, d); 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,65 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,19 (1H, dd); 7,07 - 6,96 (4H, m); 5,64 (1H, d); 4,48 - 4,40 (1H, m); 3,81 (3H, s); 1,28 (3H, d).

Ejemplo 203

15

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

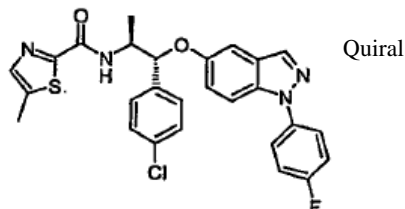
APCI-MS: m/z 545,2 [MH⁺]

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 (1H, dd); 7,09 (1H, d); 7,04 (2H, s); 5,34 (1H, d); 4,30 - 4,23 (1H, m); 2,09 (6H, s); 1,26 (3H, d).

Ejemplo 204

N-[(1R,2S)-1-(4-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



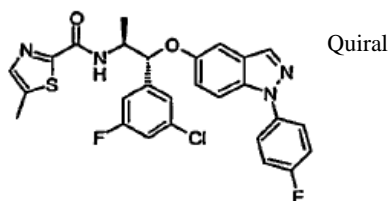
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

25

APCI-MS: m/z 521,1 [MH⁺]

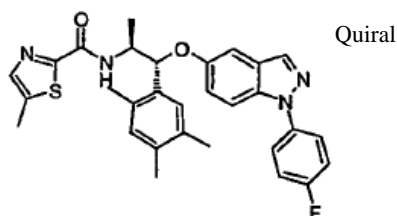
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,62 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,50 (1H, d); 7,42 - 7,40 (2H, m); 7,37 - 7,31 (4H, m); 7,17 (1H, dd); 7,09 (1H, d); 5,42 (1H, d); 4,36 - 4,31 (1H, m); 1,32 (3H, d).

Ejemplo 205

N-[(1R,2S)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida

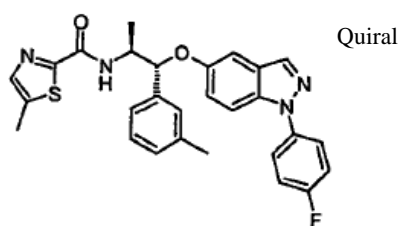
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

5 APCI-MS: m/z 539,1 [MH⁺]
¹H NMR 500 MHz, DMSO-d₆: δ 8,67 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,71 - 7,65 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,38 - 7,34 (2H, m); 7,29 (1H, s); 7,25 - 7,19 (2H, m); 7,15 (1H, d); 5,41 (1H, d); 4,37 - 4,30 (1H, m); 1,34 (3H, d).

Ejemplo 206**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

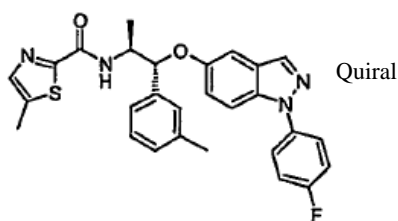
10 APCI-MS: m/z 529,2 [MH⁺]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (1H, d); 8,10 (1H, d); 7,69 - 7,62 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,36 - 7,32 (2H, m); 7,17 (1H, dd); 7,06 (1H, s); 6,93 (1H, d); 6,91 (1H, s); 5,51 (1H, d); 4,35 - 4,30 (1H, m); 2,07 (3H, s); 2,04 (3H, s); 1,27 (3H, d).

Ejemplo 207**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

20 APCI-MS: m/z 501,2 [MH⁺]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,70 - 7,62 (3H, m); 7,50 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,22 - 7,13 (4H, m); 7,08 (1H, d); 7,01 (1H, d); 5,41 (1H, d); 4,35 - 4,29 (1H, m); 2,19 (3H, s); 1,28 (3H, d).

Ejemplo 208**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-terc-butilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida**



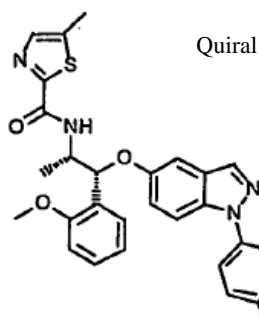
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 543,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,51 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,69 - 7,63 (3H, m); 7,50 (1H, d); 7,37 - 7,28 (6H, m); 7,19 (1H, dd); 7,10 (1H, d); 5,47 (1H, d); 4,34 - 4,28 (1H, m); 1,27 (3H, d); 1,17 (9H, s).

Ejemplo 209

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



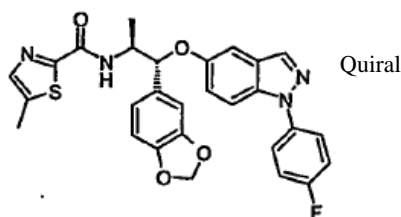
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

10 APCI-MS: m/z 517,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,69 - 7,63 (3H, m); 7,51 (1H, t); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,28 (1H, dd); 7,22 - 7,17 (2H, m); 7,01 - 6,97 (2H, m); 6,85 (1H, t); 5,67 (1H, d); 4,46 - 4,40 (1H, m); 3,85 (3H, s); 1,26 (3H, d).

Ejemplo 210

15 **N-[(1R,2S)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida**



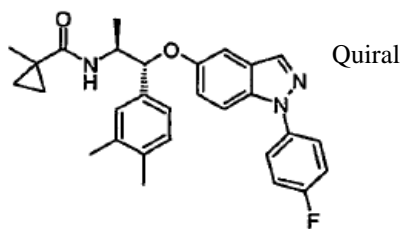
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

20 APCI-MS: m/z 531,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,16 (1H, dd); 7,11 (1H, d); 6,91 (1H, d); 6,87 (1H, dd); 6,78 (1H, d); 5,89 (2H, d); 5,35 (1H, d); 4,35 - 4,28 (1H, m); 1,30 (3H, d).

Ejemplo 211

25 **N-[(1R,2S)-1-(3,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida**



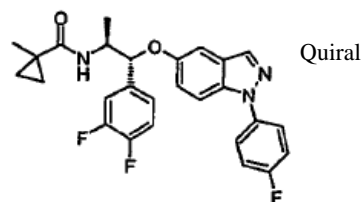
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 472,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, s); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,28 (1H, d); 7,16 (1H, dd); 7,11 (2H, s); 7,07 - 7,02 (2H, m); 5,19 (1H, d); 4,12 - 4,05 (1H, m); 2,13 (6H, d); 1,15 (3H, d); 1,12 (3H, s); 0,75 (2H, d); 0,37 (2H, ddd)

Ejemplo 212

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-cicloproano-1-carboxamida



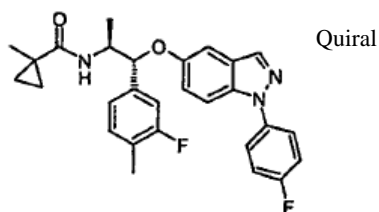
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 480,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,39 - 7,30 (5H, m); 7,22 - 7,15 (2H, m); 7,10 (1H, d); 5,20 (1H, d); 4,18 - 4,12 (1H, m); 1,22 (3H, d); 1,11 (3H, s); 0,76 - 0,71 (1H, m); 0,65 - 0,60 (1H, m); 0,42 - 0,37 (1H, m); 0,35 - 0,31 (1H, m).

Ejemplo 213

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



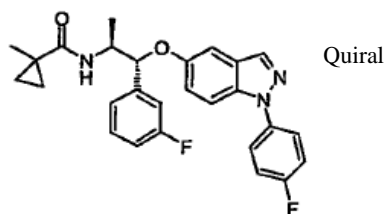
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 476,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (3H, m); 7,20 - 7,15 (3H, m); 7,09 - 7,05 (3H, m); 5,21 (1H, d); 4,16 - 4,10 (1H, m); 2,13 (3H, s); 1,19 (3H, d); 1,12 (3H, s); 0,76 - 0,66 (2H, m); 0,42 - 0,31 (2H, m).

Ejemplo 214

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metilciclopropano-1-carboxamida



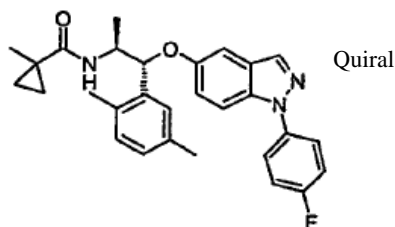
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 462,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,40 - 7,30 (4H, m); 7,20 (1H, d); 7,19 - 7,12 (2H, m); 7,08 (1H, d); 7,03 (1H, td); 5,25 (1H, d); 4,20 - 4,12 (1H, m); 1,21 (3H, d); 1,12 (3H, d); 0,76 - 0,71 (1H, m); 0,68 - 0,64 (1H, m); 0,41 - 0,37 (1H, m); 0,34 - 0,30 (1H, m).

Ejemplo 215

N-[(1R,2S)-1-(2,5-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



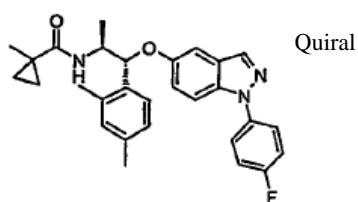
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 472,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,37 - 7,32 (3H, m); 7,16 (1H, dd); 7,11 (1H, s); 7,02 (1H, d); 6,94 - 6,90 (2H, m); 5,36 (1H, d); 4,19 - 4,12 (1H, m); 2,15 (3H, s); 1,16 (3H, d); 1,13 (3H, s); 0,81 - 0,75 (2H, m); 0,42 - 0,33 (2H, m).

Ejemplo 216

N-[(1R,2S)-1-(2,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



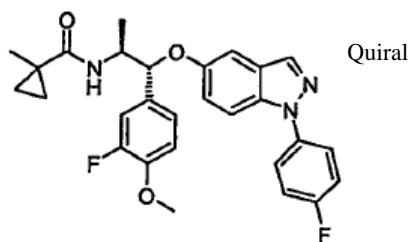
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 472,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, d); 7,70 - 7,62 (3H, m); 7,37 - 7,33 (3H, m); 7,17 - 7,14 (2H, m); 6,95 - 6,87 (3H, m); 5,37 (1H, d); 4,18 - 4,12 (1H, m); 2,16 (3H, s); 1,16 - 1,13 (6H, m); 0,82 - 0,77 (2H, m); 0,43 - 0,34 (2H, m).

Ejemplo 217

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



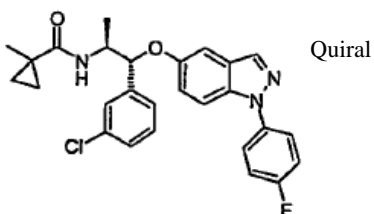
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 492,2 [MH⁺]

5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,71 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,31 (3H, m); 7,17 - 7,04 (5H, m); 5,17 (1H, d); 4,16 - 4,09 (1H, m); 3,74 (3H, s); 1,20 (3H, d); 1,12 (3H, s); 0,76 - 0,65 (2H, m); 0,42 - 0,32 (2H, m).

Ejemplo 218

N-[(1R,2S)-1-(3-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



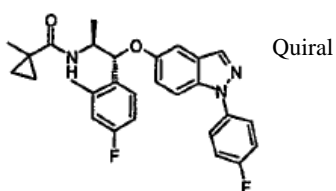
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

10 APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,71 - 7,64 (3H, m); 7,40 - 7,25 (7H, m); 7,17 (1H, dd); 7,08 (1H, d); 5,23 (1H, d); 4,18 - 4,10 (1H, m); 1,21 (3H, d); 1,12 (3H, s); 0,76 - 0,71 (1H, m); 0,68 - 0,63 (1H, m); 0,41 - 0,37 (1H, m); 0,35 - 0,31 (1H, m).

Ejemplo 219

15 **N-[(1R,2S)-1-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida**



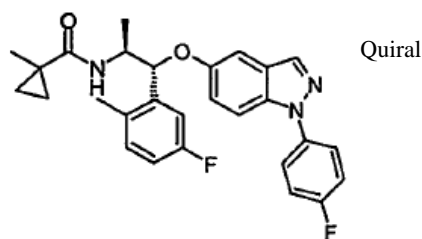
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

20 APCI-MS: m/z 476,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, t); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,39 - 7,30 (4H, m); 7,15 (1H, dd); 6,99 - 6,95 (2H, m); 6,91 (1H, td); 5,37 (1H, d); 4,22 - 4,15 (1H, m); 1,17 (3H, d); 1,13 (3H, s); 0,80 - 0,73 (2H, m); 0,42 - 0,32 (2H, m).

Ejemplo 220

N-[(1R,2S)-1-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



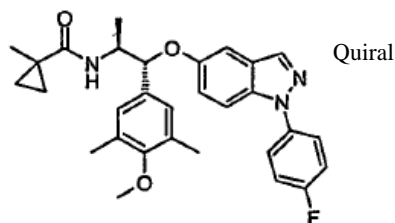
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 476,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,65 (3H, m); 7,41 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 - 7,15 (2H, m); 7,04 (1H, dd); 6,98 (1H, d); 6,93 (1H, td); 5,38 (1H, d); 4,24 - 4,17 (1H, m); 1,18 (3H, d); 1,13 (3H, s); 0,80 - 0,73 (2H, m); 0,43 - 0,32 (2H, m).

Ejemplo 221

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



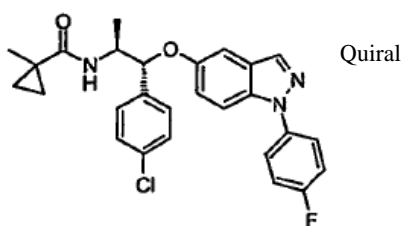
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 502,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,71 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,38 - 7,33 (2H, m); 7,27 (1H, d); 7,17 (1H, dd); 7,05 (1H, d); 7,00 (2H, s); 5,14 (1H, d); 4,09 - 4,02 (1H, m); 1,16 (3H, d); 1,12 (3H, s); 0,76 - 0,68 (2H, m); 0,41 - 0,31 (2H, m).

Ejemplo 222

N-[(1R,2S)-1-(4-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



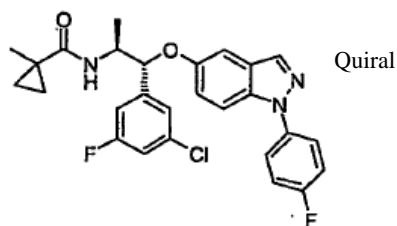
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,39 - 7,33 (7H, m); 7,16 (1H, dd); 7,06 (1H, d); 5,23 (1H, d); 4,17 - 4,12 (1H, m); 1,20 (3H, d); 1,11 (3H, s); 0,75 - 0,64 (2H, m); 0,41 - 0,30 (2H, m).

Ejemplo 223

N-[(1R,2S)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



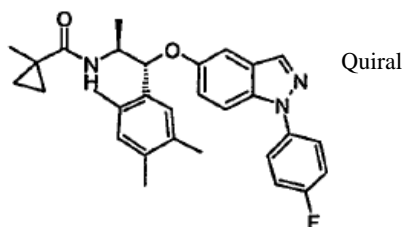
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 496,2 [MH⁺]

5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (1H, d); 7,71 - 7,65 (3H, m); 7,42 (1H, d); 7,37 - 7,34 (2H, m); 7,27 - 7,24 (2H, m); 7,18 (1H, dd); 7,16 - 7,13 (1H, m); 7,12 (1H, d); 5,21 (1H, d); 4,18 - 4,11 (1H, m); 1,24 (3H, d); 1,13 (3H, s); 0,77 - 0,72 (1H, m); 0,64 - 0,59 (1H, m); 0,42 - 0,32 (2H, m).

Ejemplo 224

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



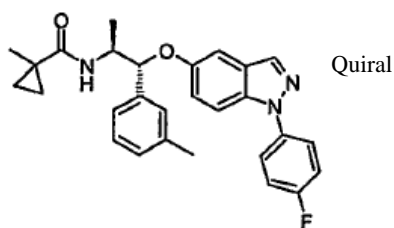
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 486,3 [MH⁺]

15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, s); 7,69 (2H, dd); 7,64 (1H, d); 7,38 - 7,29 (3H, m); 7,15 (1H, dd); 7,03 (1H, s); 6,91 (1H, d); 6,89 (1H, s); 5,33 (1H, d); 4,18 - 4,06 (1H, m); 2,08 (3H, s); 2,05 (3H, s); 1,22 - 1,12 (6H, m); 0,83 - 0,74 (2H, m); 0,44 - 0,32 (2H, m);

Ejemplo 225

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



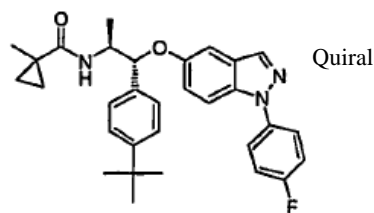
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

20 APCI-MS: m/z 458,2 [MH⁺]

¹H NMR (499,875 MHz, DMSO) δ 8,12 (1H, t); 7,71 - 7,66 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,38 - 7,29 (3H, m); 7,19 - 7,12 (4H, m); 7,05 - 7,03 (1H, m); 7,03 - 7,00 (1H, m); 5,22 (1H, d); 4,11 (1H, dt); 2,23 (3H, s); 1,17 (3H, d); 1,12 (3H, s); 0,73 (2H, t); 0,36 (2H, ddd);

Ejemplo 226

25 **N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-terc-butilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida**



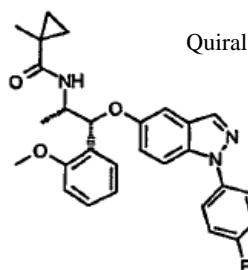
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 500,3 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,31 - 7,26 (5H, m); 7,17 (1H, dd); 7,07 (1H, d); 5,24 (1H, d); 4,16 - 4,10 (1H, m); 1,19 - 1,16 (12H, m); 1,10 (3H, s).

Ejemplo 227

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



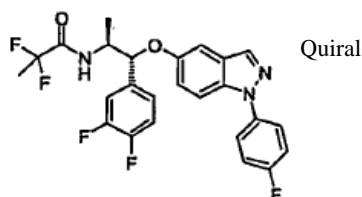
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 474,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,26 (1H, dd); 7,22 - 7,18 (1H, m); 7,15 (1H, dd); 7,05 (1H, d); 7,01 - 6,98 (2H, m); 6,84 (1H, t); 5,50 (1H, d); 4,34 - 4,26 (1H, m); 3,85 (3H, s); 1,14 (3H, d); 1,11 (3H, s); 0,76 - 0,71 (2H, m); 0,41 - 0,31 (2H, m).

15 Ejemplo 228

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida



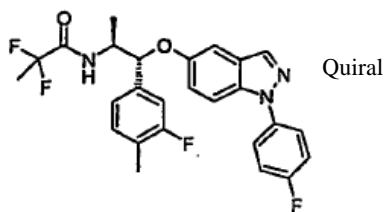
20 Se calentó 2,2-difluoropropanoato de etilo (200 uL) neto junto con (1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (58 mg, 0,15 mmol, preparada análogamente al Ejemplo 6a con el correspondiente material de partida) a 140 °C durante 40 min. Después de enfriar se purificó el compuesto por HPLC semi-preparativa.

APCI-MS: m/z 490,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,68 - 7,62 (3H, m); 7,39 - 7,29 (4H, m); 7,22 - 7,12 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,20 - 4,14 (1H, m); 1,47 (3H, t); 1,28 (3H, d).

25 Ejemplo 229

2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida



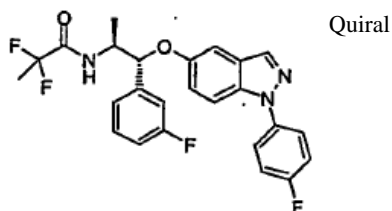
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 486,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,67 - 7,61 (3H, m); 7,36 - 7,32 (2H, m); 7,19 - 7,14 (2H, m); 7,10 - 7,04 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,19 - 4,13 (1H, m); 2,10 (3H, s); 1,46 (3H, t); 1,26 (3H, d).

Ejemplo 230

2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida



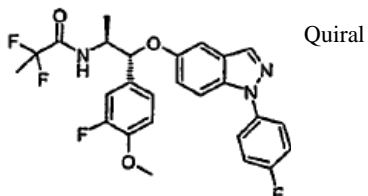
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 472,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,68 - 7,62 (3H, m); 7,36 - 7,29 (3H, m); 7,21 - 7,10 (4H, m); 7,04 - 7,00 (1H, m); 5,21 (1H, d); 4,21 - 4,15 (1H, m); 1,44 (3H, t); 1,28 (3H, d).

Ejemplo 231

2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida



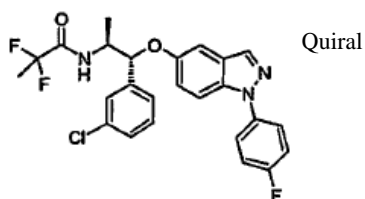
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 502,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,71 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,68 - 7,65 (2H, m); 7,63 (1H, d); 7,36 - 7,32 (2H, m); 7,16 - 7,10 (4H, m); 7,04 (1H, t); 5,13 (1H, d); 4,18 - 4,12 (1H, m); 1,46 (3H, t); 1,27 (3H, d).

Ejemplo 232

N-[(1R,2S)-1-(3-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5 il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida



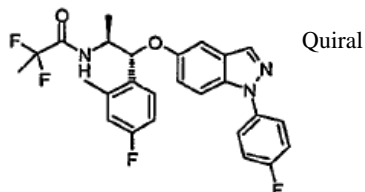
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 488,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (1H, d); 8,12 (1H, s); 7,68 - 7,63 (3H, m); 7,38 - 7,25 (5H, m); 7,17 (1H, dd); 7,11 (1H, d); 5,19 (1H, d); 4,20 - 4,13 (1H, m); 1,45 (3H, t); 1,28 (3H, d).

Ejemplo 233

5 2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida



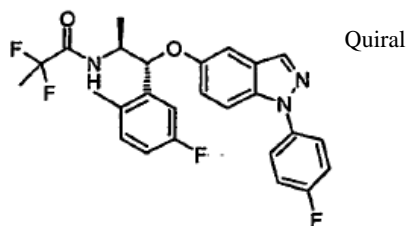
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 486,2 [MH⁺]

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,82 (1H, d); 8,11 (1H, s); 7,68 - 7,62 (3H, m); 7,36 - 7,31 (3H, m); 7,15 - 7,13 (1H, m); 6,98 - 6,88 (3H, m); 5,34 (1H, d); 4,24 - 4,19 (1H, m); 1,50 (3H, t); 1,25 (3H, d).

Ejemplo 234

2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida



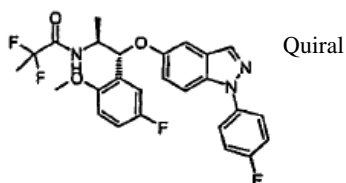
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

15 APCI-MS: m/z 486,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,85 (1H, d); 8,12 (1H, s); 7,68 - 7,63 (3H, m); 7,36 - 7,32 (2H, m); 7,18 - 7,15 (2H, m); 7,07 - 7,03 (1H, m); 6,99 (1H, d); 6,95 - 6,91 (1H, m); 5,36 (1H, d); 4,25 - 4,21 (1H, m); 1,50 (3H, t); 1,25 (3H, d).

Ejemplo 235

2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida



20

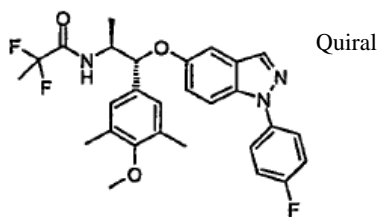
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 502,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,56 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,71 - 7,65 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,15 (1H, dd); 7,04 - 7,00 (4H, m); 5,50 (1H, d); 4,35 - 4,30 (1H, m); 3,83 (3H, s); 1,52 (3H, t); 1,22 (3H, d).

25 Ejemplo 236

2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]propanamida



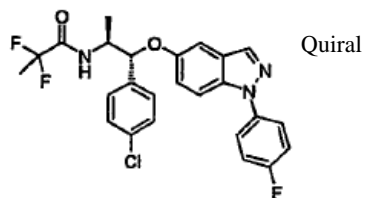
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 512,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (1H, d); 8,14 (1H, s); 7,71 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,38 - 7,33 (2H, m); 7,17 - 7,14 (1H, m); 7,08 (1H, d); 7,01 (2H, s); 5,11 (1H, d); 4,11 - 4,06 (1H, m); 2,13 (6H, s); 1,46 (3H, t); 1,24 (3H, d)

Ejemplo 237

N-[(1R,2S)-1-(4-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida



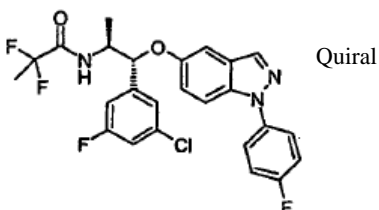
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

10 APCI-MS: m/z 488,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,72 (1H, d); 8,13 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,39 - 7,33 (5H, m); 7,15 (1H, dd); 7,08 (1H, d); 5,21 (1H, d); 4,20 - 4,13 (1H, m); 1,48 (3H, t); 1,28 (3H, d).

Ejemplo 238

N-[(1R,2S)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida



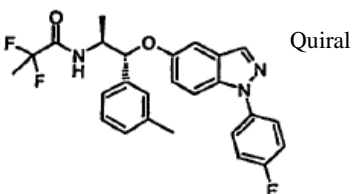
15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 506,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,71 - 7,65 (3H, m); 7,36 (2H, t); 7,30 - 7,26 (2H, m); 7,19 - 7,14 (3H, m); 5,20 (1H, d); 4,21 - 4,15 (1H, m); 1,50 (2H, t); 1,30 (3H, d).

20 **Ejemplo 239**

2,2-Difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]propanamida



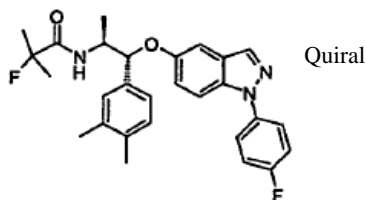
Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 468,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,69 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 - 7,14 (5H, m); 7,06 (1H, d); 7,02 (1H, d); 5,18 (1H, d); 4,17 - 4,12 (1H, m); 2,22 (3H, s); 1,46 (3H, t); 1,25 (3H, d).

5 **Ejemplo 240**

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida



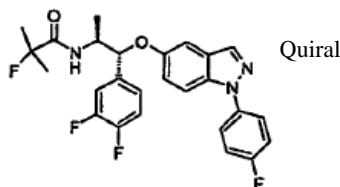
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (1H, s); 7,90 (1H, dd); 7,66 - 7,63 (2H, m); 7,61 (1H, d); 7,35 - 7,31 (2H, m); 7,14 (1H, dd); 7,09 (1H, s); 7,07 - 7,04 (2H, m); 7,01 (1H, d); 5,17 (1H, d); 4,16 - 4,09 (1H, m); 2,10 (3H, s); 2,08 (3H, s); 1,30 (3H, d); 1,20 (3H, d); 1,07 (3H, d).

Ejemplo 241

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida



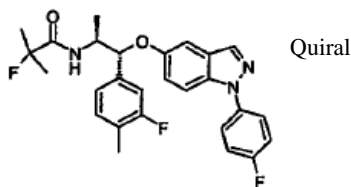
15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 486,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, d); 8,07 (1H, dd); 7,67 - 7,61 (3H, m); 7,39 - 7,27 (4H, m); 7,23 - 7,19 (1H, m); 7,17 - 7,13 (2H, m); 5,17 (1H, d); 4,21 - 4,13 (1H, m); 1,32 - 1,25 (6H, m); 1,05 (3H, d).

20 **Ejemplo 242**

2-Fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida



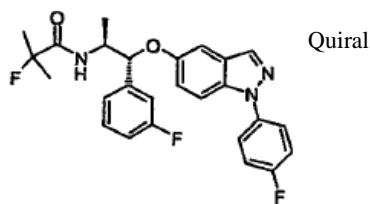
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

25 APCI-MS: m/z 482,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, d); 8,01 (1H, dd); 7,67 - 7,60 (3H, m); 7,35 - 7,31 (2H, m); 7,17 - 7,04 (5H, m); 5,18 (1H, d); 4,18 - 4,13 (1H, m); 2,09 (3H, s); 1,32 - 1,23 (6H, m); 1,05 (3H, d).

Ejemplo 243

2-Fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida



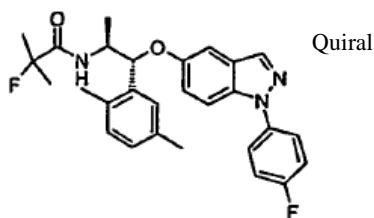
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 468,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, s); 8,06 (1H, dd); 7,67 - 7,61 (3H, m); 7,35 - 7,28 (3H, m); 7,22 - 7,11 (4H, m); 7,00 (1H, td); 5,22 (1H, d); 4,21 - 4,15 (1H, m); 1,32 - 1,24 (H, m); 1,32 - 1,24 (6H, m); 1,03 (3H, d).

Ejemplo 244

N-[(1R,2S)-1-(2,5-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida



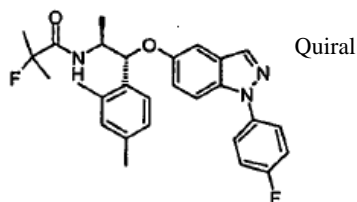
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (1H, d); 7,96 (1H, dd); 7,66 - 7,60 (3H, m); 7,35 - 7,31 (2H, m); 7,14 (1H, dd); 7,10 (1H, s); 6,99 - 6,96 (2H, m); 6,89 (1H, d); 5,33 (1H, d); 4,23 - 4,17 (1H, m); 2,12 (3H, s); 1,32 (3H, d); 1,21 (3H, d); 1,08 (3H, d).

Ejemplo 245

N-[(1R,2S)-1-(2,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida



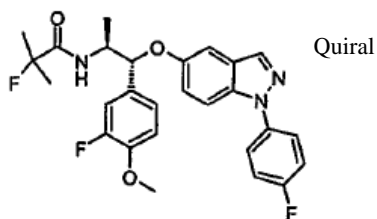
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 478,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (1H, d); 7,95 (1H, dd); 7,66 - 7,59 (3H, m); 7,34 - 7,30 (2H, m); 7,17 - 7,12 (2H, m); 6,95 (1H, d); 6,90 (1H, s); 6,87 (1H, d); 5,35 (1H, d); 4,23 - 4,16 (1H, m); 2,12 (3H, s); 1,32 (3H, d); 1,20 (3H, d); 1,10 (3H, d).

Ejemplo 246

2-Fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida



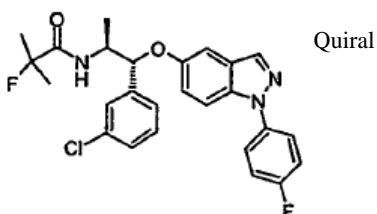
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 498,2 [MH⁺]

5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, d); 8,00 (1H, dd); 7,67 - 7,64 (2H, m); 7,61 (1H, d); 7,35 - 7,31 (2H, m); 7,16 - 7,11 (4H, m); 7,02 (1H, t); 5,14 (1H, d); 4,18 - 4,12 (1H, m); 1,30 (3H, d); 1,24 (3H, d); 1,05 (3H, d).

Ejemplo 247

N-[(1R,2S)-1-(3-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fuoro-2-metil-propanamida



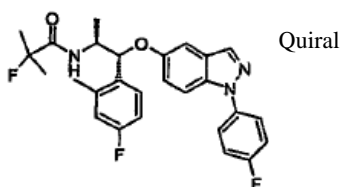
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

10 APCI-MS: m/z 484,1 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, s); 8,07 (1H, dd); 7,67 - 7,61 (3H, m); 7,38 - 7,27 (4H, m); 7,25 - 7,22 (1H, m); 7,16 (1H, dd); 7,11 (1H, d); 5,20 (1H, d); 4,20 - 4,13 (1H, m); 1,32 - 1,25 (6H, m); 1,04 (3H, d).

Ejemplo 248

15 **2-Fluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida**



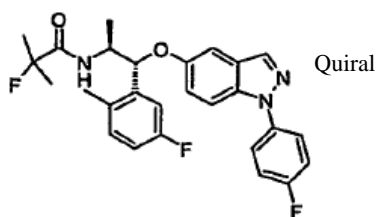
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

20 APCI-MS: m/z 482,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, d); 8,03 (1H, dd); 7,67 - 7,61 (3H, m); 7,35 - 7,31 (2H, m); 7,13 (1H, dd); 6,99 (2H, d); 6,95 - 6,86 (2H, m); 5,33 (1H, d); 4,27 - 4,20 (1H, m); 1,31 (3H, d); 1,24 (3H, d); 1,07 (3H, d).

Ejemplo 249

2-Fluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida



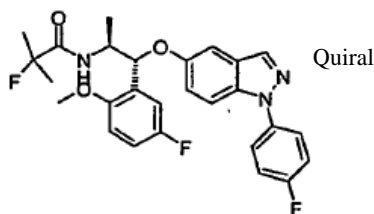
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 482,2, [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, d); 8,06 (1H, dd); 7,67 - 7,62 (3H, m); 7,35 - 7,31 (2H, m); 7,17 - 7,11 (2H, m); 7,05 (1H, dd); 7,00 (1H, d); 6,90 (1H, td); 5,34 (1H, d); 4,27 - 4,22 (1H, m); 1,32 (3H, d); 1,24 (3H, d); 1,07 (3H, d); 1,07 (3H, d).

Ejemplo 250

2-Fluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida



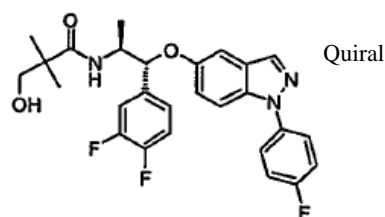
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 498,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, s); 7,74 (1H, dd); 7,68 - 7,62 (3H, m); 7,35 - 7,32 (2H, m); 7,14 (1H, dd); 7,03 - 6,98 (4H, m); 5,48 (1H, d); 4,33 - 4,27 (1H, m); 1,32 (3H, d); 1,20 (3H, d); 1,08 (3H, d).

Ejemplo 251

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanamida



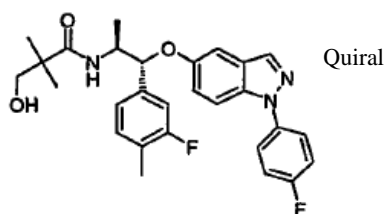
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 498,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, s); 7,67 - 7,61 (3H, m); 7,50 (1H, d); 7,39 - 7,27 (4H, m); 7,22 - 7,18 (1H, m); 7,16 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 5,22 (1H, d); 4,21 - 4,13 (1H, m); 3,19 (2H, dd); 1,16 (3H, d); 0,84 (3H, s); 0,79 (3H, s).

Ejemplo 252

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanamida



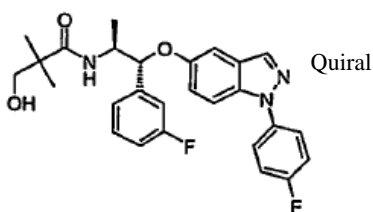
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 494,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (1H, s); 7,67 - 7,60 (3H, m); 7,51 (1H, d); 7,35 - 7,31 (2H, m); 7,19 - 7,14 (2H, m); 7,10 - 7,04 (3H, m); 5,23 (1H, d); 4,19 - 4,12 (1H, m); 3,21 (2H, q); 2,10 (3H, s); 1,12 (3H, d); 0,83 (6H, d).

Ejemplo 253

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanamida



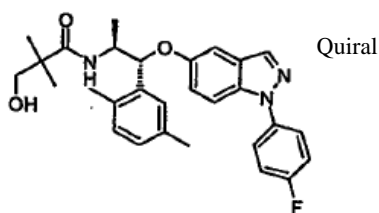
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 480,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, s); 7,67 - 7,61 (3H, m); 7,53 (1H, d); 7,35 - 7,29 (3H, m); 7,22 - 7,10 (4H, m); 7,01 (1H, td); 5,27 (1H, d); 4,22 - 4,15 (1H, m); 3,19 (2H, dd); 1,14 (3H, d); 0,84 (3H, s); 0,79 (3H, s).

Ejemplo 254

N-[(1R,2S)-1-(2,5-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanamida



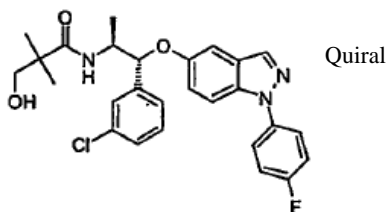
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 490,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (1H, d); 7,68 - 7,61 (3H, m); 7,56 (1H, d); 7,35 - 7,32 (2H, m); 7,15 (1H, dd); 7,09 (1H, s); 7,02 (1H, d); 6,95 (1H, d); 6,91 (1H, d); 5,37 (1H, d); 4,18 - 4,12 (1H, m); 3,23 (2H, dd); 2,13 (3H, s); 1,10 (3H, d); 0,85 (6H, d).

Ejemplo 255

N-[(1R,2S)-1-(3-Clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanamida



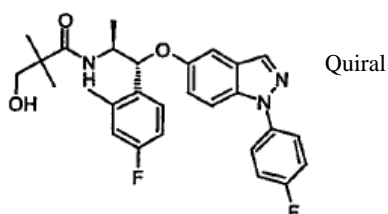
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 496,2 [MH⁺]

5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, d); 7,67 - 7,61 (3H, m); 7,52 (1H, d); 7,37 - 7,28 (4H, m); 7,24 (1H, dt); 7,17 (1H, dd); 7,10 (1H, d); 5,25 (1H, d); 4,20 - 4,13 (1H, m); 3,19 (2H, dd); 1,14 (3H, d); 0,84 (3H, s); 0,78 (3H, s).

Ejemplo 256

N-[(1R,2S)-1-4-Fluoro-2-metil-fenil]-1-[1-4-fluorofenil]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanamida



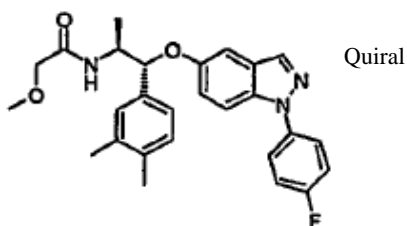
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 494,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09 (1H, s); 7,67 - 7,63 (2H, m); 7,61 (1H, d); 7,57 (1H, d); 7,35 - 7,29 (3H, m); 7,14 (1H, dd); 6,98 - 6,95 (2H, m); 6,89 (1H, td); 5,38 (1H, d); 4,19 - 4,14 (1H, m); 3,22 (2H, dd); 1,12 (3H, d); 0,83 (6H, d).

15 Ejemplo 257

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Dimetilfenil)-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida



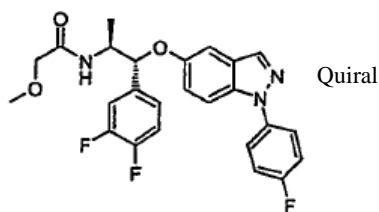
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 462,2 [MH⁺]

20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, d); 7,70 - 7,62 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,16 (1H, dd); 7,12 (2H, s); 7,07 - 7,03 (3H, m); 5,26 (1H, d); 4,20 - 4,13 (1H, m); 3,15 (3H, d); 2,14 (3H, s); 2,12 (3H, s); 1,14 (3H, d).

Ejemplo 258

N-[(1R,2S)-1-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida



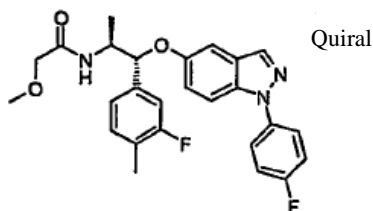
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 470,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,79 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,65 (1H, d); 7,41 - 7,32 (4H, m); 7,23 - 7,20 (1H, m); 7,17 (1H, dd); 7,12 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,24 - 4,17 (1H, m); 3,69 (2H, d); 3,15 (3H, s); 1,20 (3H, d).

Ejemplo 259

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida



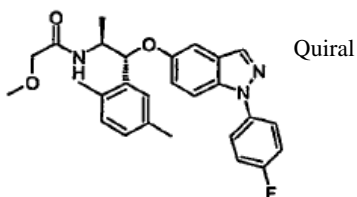
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 466,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,76 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,22 - 7,15 (2H, m); 7,11 - 7,07 (3H, m); 5,29 (1H, d); 4,23 - 4,16 (1H, m); 3,70 (2H, d); 3,15 (3H, s); 2,12 (3H, s); 1,17 (3H, d).

15 Ejemplo 260

N-[(1R,2S)-1-(2,5-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxv-acetamida



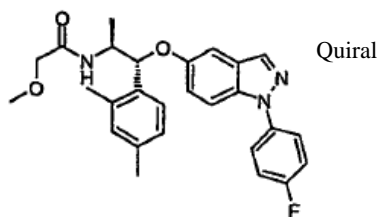
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 462,2 [MH⁺]

20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (1H, d); 7,76 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,16 (1H, dd); 7,09 (2H, s); 7,04 (1H, d); 6,94 - 6,92 (2H, m); 5,41 (1H, d); 4,21 - 4,17 (1H, m); 3,74 (1H, d); 3,66 (2H, d); 3,15 (3H, s); 2,14 (3H, s); 1,15 (3H, d).

Ejemplo 261

N-[(1R,2S)-1-(2,4-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida



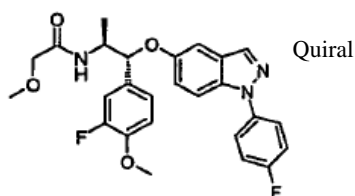
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 462,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, d); 7,77 (1H, d); 7,69 - 7,66 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,16 - 7,13 (2H, m); 6,97 (1H, s); 6,92 (1H, d); 6,89 (1H, d); 5,42 (1H, d); 4,21 - 4,17 (1H, m); 3,76 - 3,66 (2H, m); 3,16 (3H, s); 2,16 (3H, s); 1,14 (3H, d).

Ejemplo 262

N-[(1R,2S)-1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida



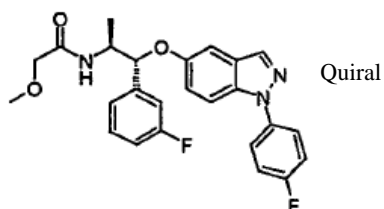
10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 482,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,73 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 - 7,05 (5H, m); 5,24 (1H, d); 4,22 - 4,15 (1H, m); 3,74 (3H, s); 3,70 (2H, d); 3,15 (3H, s); 1,18 (3H, d).

Ejemplo 263

15 **N-[(1R,2S)-1-(3-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida**



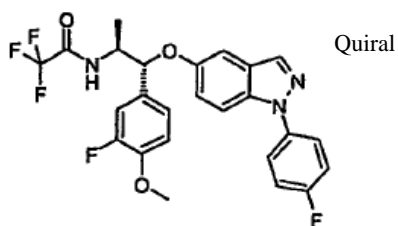
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 452,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (1H, d); 7,79 (1H, d); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,37 - 7,32 (2H, m); 7,22 (2H, d); 7,19 - 7,14 (2H, m); 7,10 (1H, d); 7,04 (1H, td); 5,33 (1H, d); 4,25 - 4,18 (1H, m); 3,70 (1H, d); 3,14 (3H, s); 1,19 (3H, d).

Ejemplo 264

2,2,2-Trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando el correspondiente material de partida.

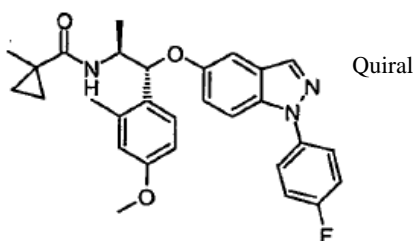
APCI-MS: m/z 506,1 [MH⁺]

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,48 (1H, d); 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,63 (3H, m); 7,37 - 7,33 (2H, m); 7,18 - 7,06 (5H, m); 5,17 (1H, d); 4,22 - 4,16 (1H, m); 3,74 (3H, s); 1,30 (3H, d).

5

Ejemplo 265

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-2-metil-fenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

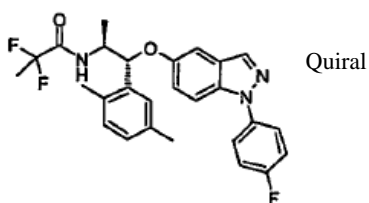
APCI-MS: m/z 488,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, d); 7,70 - 7,66 (2H, m); 7,62 (1H, d); 7,37 - 7,32 (3H, m); 7,24 (1H, d); 7,09 (1H, dd); 7,04 (1H, d); 6,71 - 6,68 (2H, m); 5,47 (1H, d); 4,32 - 4,25 (1H, m); 1,18 (3H, s); 0,95 (3H, d); 0,91 - 0,81 (2H, m); 0,47 - 0,40 (2H, m).

15

Ejemplo 266

N-[(1R,2S)-1-(2,5-Dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 228 utilizando el correspondiente material de partida.

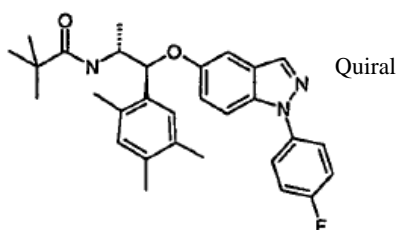
APCI-MS: m/z 482,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,79 (1H, d); 8,10 (1H, d); 7,68 - 7,62 (3H, m); 7,34 (2H, dd); 7,15 (1H, dd); 7,10 (1H, s); 7,01 (1H, d); 6,95 - 6,90 (2H, m); 5,34 (1H, d); 4,21 - 4,16 (1H, m); 2,13 (3H, s); 1,499 (3H, t); 1,23 (3H, d).

20

Ejemplo 267

N-[(1R²S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida



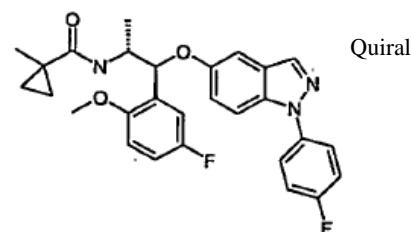
Se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 488,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (1H, d); 7,70 - 7,67 (2H, m); 7,64 (1H, d); 7,37 - 7,33 (4H, m); 7,15 (1H, dd); 7,04 (1H, s); 6,91 (1H, d); 6,89 (1H, s); 5,34 (1H, d); 4,13 - 4,09 (1H, m); 2,08 (3H, s); 2,06 (3H, s); 1,14 (3H, d); 0,93 (9H, s).

Ejemplo 268

N-[(1R,2S)-1-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



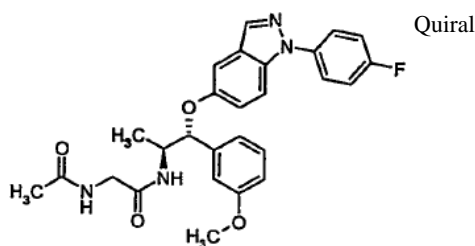
Se preparó como se describe en el Ejemplo 192 utilizando el correspondiente material de partida.

APCI-MS: m/z 492,2 [MH⁺]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (1H, s); 7,70 - 7,64 (3H, m); 7,35 (2H, dd); 7,17 - 7,12 (2H, m); 7,03 - 6,99 (4H, m); 5,47 (1H, d); 4,34 - 4,28 (1H, m); 3,84 (3H, s); 1,17 (3H, d); 1,11 (3H, s); 0,76 - 0,67 (2H, m); 0,41 - 0,30 (2H, m).

Ejemplo 269

N-[[[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilmetil]acetamida

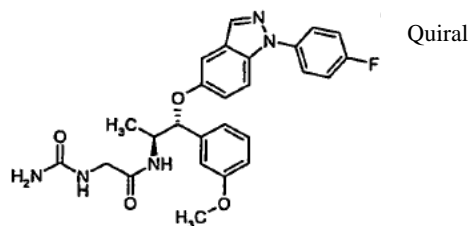


Se disolvieron (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 200 mg, 0,51 mmol) (1) y N-acetilglicina (59,8 mg, 0,51 mmol) en DMF seca (2 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (213 mg, 0,56 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (270 μL, 1,53 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La solución cruda se diluyó con MeCN/H₂O y el producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 250 mg (98 %).

APCI-MS: m/z 491,1 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 16,7, 5,9 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 16,7, 5,6 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

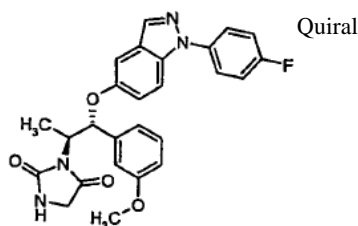
Ejemplo 270

2-(Carbamoilamino)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida

Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 200 mg, 0,51 mmol) y ácido hidantoico (60 mg, 0,51 mmol). Rendimiento: 220 mg (88 %).

APCI-MS: m/z 492,1 [MH⁺]

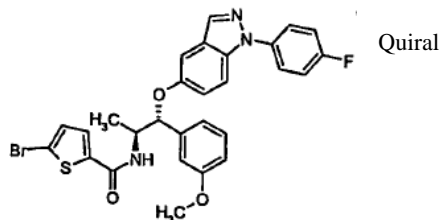
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 271**3-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]imidazolidin-2,4-diona**

Se disolvió 2-(carbamoilamino)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida (270, 141 mg, 0,29-mmol) en ácido acético (3 mL). Se calentó la reacción a 120 °C con agitación durante 20 h. Se evaporó el HOAc y se purificó el producto por HPLC preparativa. Rendimiento: 37 mg, (27 %).

APCI-MS: m/z 475,1 [MH⁺]

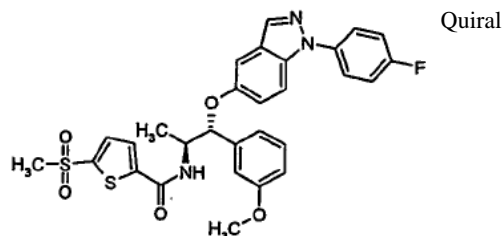
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 26,0, 17,7 Hz, 2H), 1,59 (t, J = 3,7 Hz, 3H).

Ejemplo 272**5-Bromo-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 70 mg, 0,18 mmol) y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (44,4 mg, 0,21 mmol). Rendimiento: 90 mg, (86 %).

APCI-MS: m/z 580,1/ 582,1 [MH⁺]

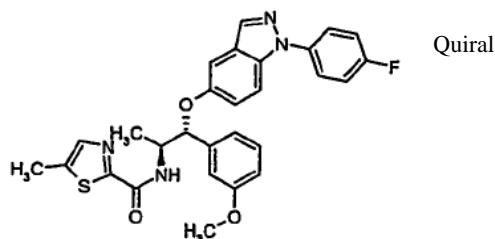
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 273**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxamida**

5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 70 mg, 0,18 mmol) y ácido 5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxílico (44,3 mg, 0,21 mmol). Rendimiento: 92 mg, (88 %).

APCI-MS: m/z 580,1 [MH⁺]

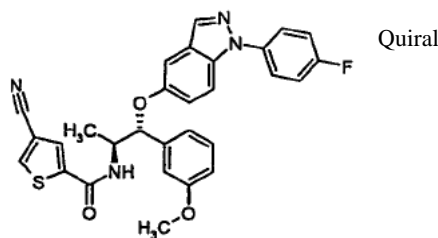
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 274**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida**

15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 70 mg, 0,18 mmol) y ácido 5-metiltiazol-2-carboxílico (30 mg, 0,21 mmol). Rendimiento: 71 mg, (76 %).

APCI-MS: m/z 517,2 [MH⁺]

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 275**4-Ciano-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tíofeno-2-carboxamida**

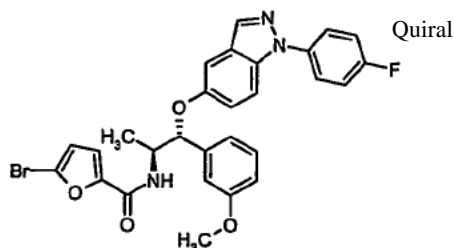
25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 70 mg, 0,18 mmol) y ácido 4-cianotiofeno-2-carboxílico (32,9 mg, 0,21 mmol). Rendimiento: 78 mg, (82 %).

APCI-MS: m/z 527,2 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,52 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5 Ejemplo 276

5-Bromo-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]furan-2-carboxamida



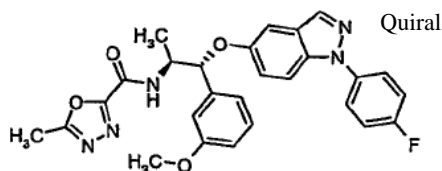
Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 70 mg, 0,18 mmol) y ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (41,0 mg, 0,21 mmol). Rendimiento: 92 mg, (90 %).

APCI-MS: m/z 564,1/ 566,1 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,12 - 7,10 (m, 2H), 7,00 - 6,97 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,3,2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

15 Ejemplo 277

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida



Se mezcló 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxilato de potasio (31,8 mg, 0,19 mmol) con acetonitrilo (195 µl). Se formó una suspensión. Se enfrió la mezcla a 0- 5 °C. se añadió cloruro de oxalilo (14,99 µl, 0,17 mmol) y se agitó la reacción durante 1 h a 0 - 5 °C. Se disolvió (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 25 mg, 0,06 mmol) en THF seco (400 µl).y se añadió N,N-diisopropiletilamina (65,6 µl, 0,38 mmol). Se enfrió la solución en THF a 0-5 °C. La suspensión de cloruro de ácido se añadió gota a gota a la solución de amina. Se agitó la reacción a 0-5°C. Después de 1,5 h se vertió la reacción sobre una mezcla de EtOAc y amoníaco diluido (aproximadamente al 5 %). Se agitó la mezcla y se recogió la capa orgánica. Se lavó la capa acuosa dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio.

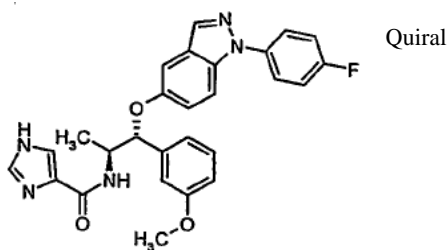
El producto crudo se purificó utilizando HPLC preparativa. Rendimiento: 16 mg, (52 %).

APCI-MS: m/z 502,2 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,7 Hz, 3H).

Ejemplo 278

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida

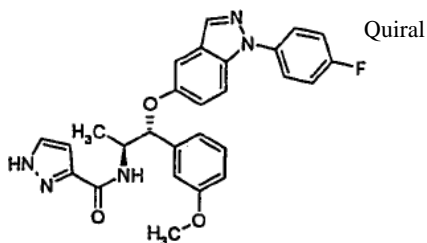


Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (17 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 18mg, (29 %).

- 5 APCI-MS: m/z 486,3 [MH⁺]
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, OH), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,8 Hz, 3H).

Ejemplo 279

- 10 **N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida**

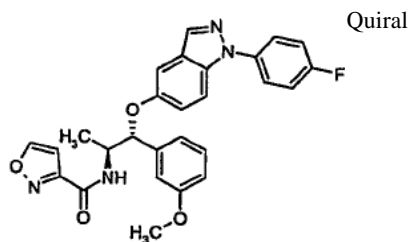


Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (17 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 32 mg, (51,6 %).

- 15 APCI-MS: m/z 486,2 [MH⁺]
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 280

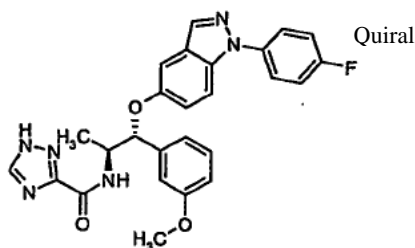
- 20 **N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1,2-oxazol-3-carboxamida**



Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido isoxazol-3-carboxílico (17 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 37 mg, (59 %).

- 25 APCI-MS: m/z 487,2 [MH⁺]
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 6,82 - 6,79 (m, 2H), 5,38 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

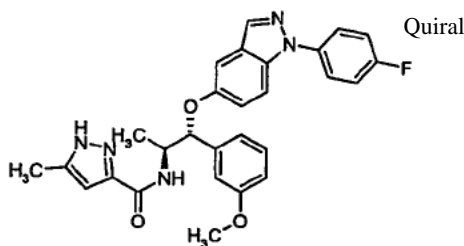
Ejemplo 281

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-12,4-triazol-3-carboxamida

Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (17 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 23 mg, (37 %).

APCI-MS: m/z 487,2 [MH⁺]

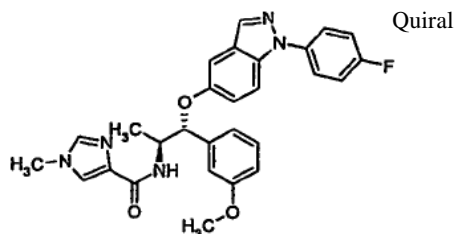
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 0H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 282**N[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-y]loxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1H-pvrazol-3-carboxamida**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (19 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 34 mg, (53 %).

APCI-MS: m/z 500,2 [MH⁺]

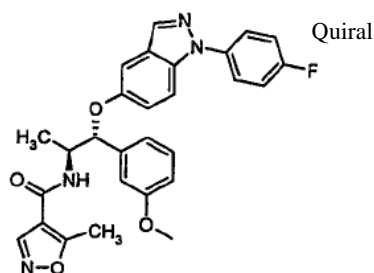
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 283**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-imidazol-4-carboxamida**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (19 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 20 mg, (31 %).

APCI-MS: m/z 500,2 [MH⁺]

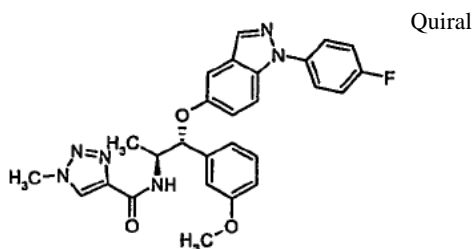
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 284**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,2-oxazol-4-carboxamida**

5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico (19 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 36 mg, (56 %).

APCI-MS: m/z 501,2 [MH⁺]

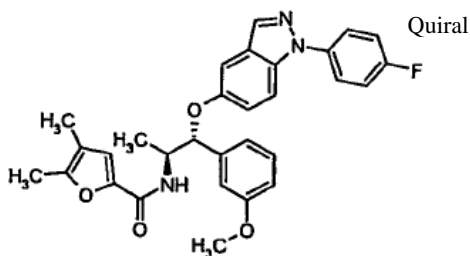
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 - 6,98 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 285**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-triazol-4-carboxamida**

15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (19 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 44 mg, (69 %).

APCI-MS: m/z 501,2 [MH⁺]

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 286**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4,5-dimetil-furan-2-carboxamida**

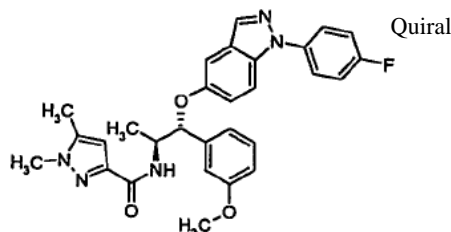
25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 4,5-dimetilfuran-2-carboxílico (21 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 49 mg, (75 %).

APCI-MS: m/z 514,2 [MH⁺]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 287

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluoro-fenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida

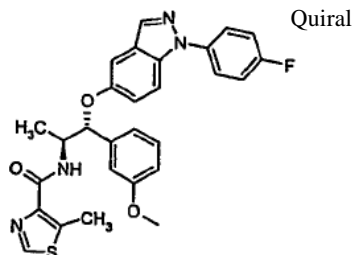


Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (21 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 42 mg, (64 %).

10 APCI-MS: m/z 514,2 [MH^+]
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 4H), 7,39 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 6,80 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,46 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 288

15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

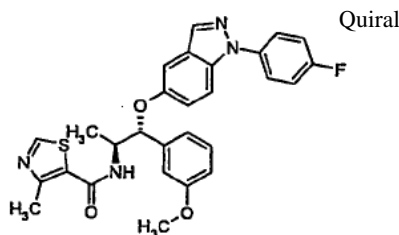


Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 5-metiltiazol-4-carboxílico (21 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 29 mg, (44 %).

20 APCI-MS: m/z 517,2 [MH^+]
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 289

25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida



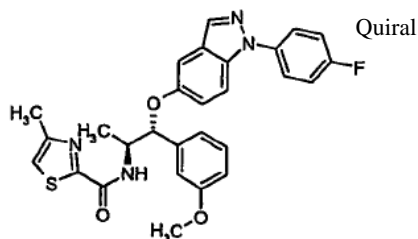
Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (21 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 38 mg, (58 %).

APCI-MS: m/z 517,2 [MH⁺]

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,31 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 290

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida



10

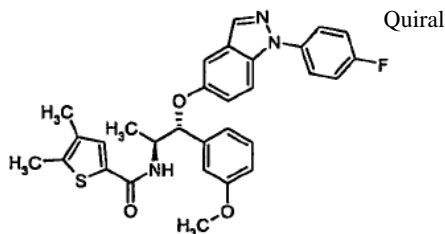
Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico (21 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 38 mg, (58 %).

APCI-MS: m/z 517,2 [MH⁺]

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 291

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4,5-dimetil-tiofeno-2-carboxamida



20

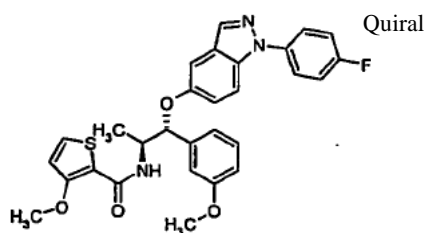
Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 4,5-dimetiltiofeno-2-carboxílico (23 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 43 mg, (64 %).

APCI-MS: m/z 530,2 [MH⁺]

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 292

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-metoxi-tiofeno-2-carboxamida

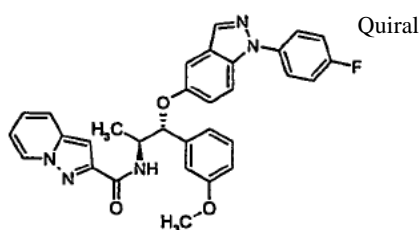


Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 3-metoxitieno-2-carboxílico (24 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 44 mg, (65 %).

5 APCI-MS: m/z 532,2 [MH⁺]
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 4H), 7,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,3,2,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

10 Ejemplo 293

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1,9-diazabicyclo[4,3,0]nona-2,4,6,8-tetraeno-8-carboxamida

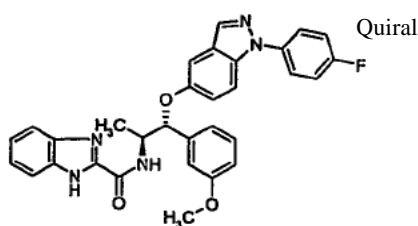


15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico (24 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 37 mg, (54 %).

20 APCI-MS: m/z 536,2 [MH⁺]
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 4H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,33 (d, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 294

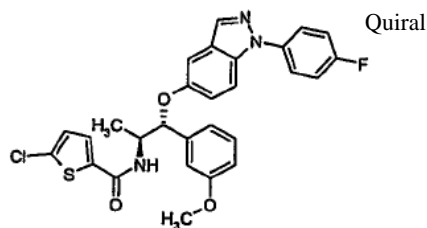
N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-benzoimidazol-2-carboxamida



25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico (24 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 25 mg, (36 %).

30 APCI-MS: m/z 536,2 [MH⁺]
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 2H)

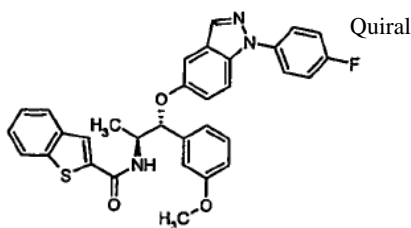
Ejemplo 295

5-Cloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida

Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (24 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 39 mg, (57 %).

APCI-MS: m/z 536,1 [MH⁺]

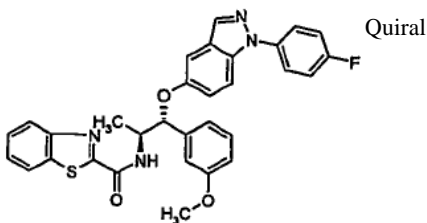
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 4H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 296**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]benzotiofeno-2-carboxamida**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (27 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 45 mg, (64 %).

APCI-MS: m/z 552,2 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,46 - 7,36 (m, 4H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,34 (d, J = 7,9 Hz, 3H).

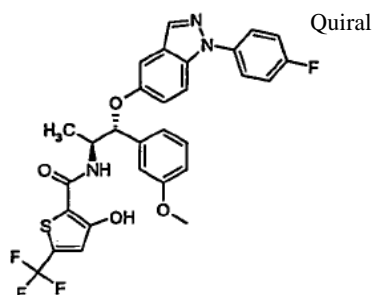
Ejemplo 297**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]benzotiazol-2-carboxamida**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido benzo[d]tiazol-2-carboxílico (27 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 22 mg, (31 %).

APCI-MS: m/z 553,2 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 3H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04 - 7,02 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

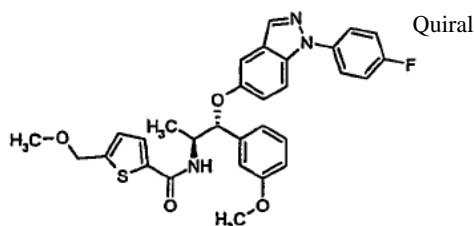
Ejemplo 298

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-hidroxi-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida

5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 3-hidroxi-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxílico (32 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 18 mg, (24 %).

APCI-MS: m/z 586,2 [MH⁺]

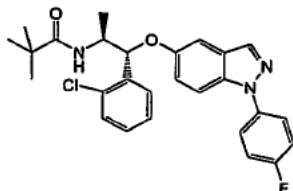
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 4H), 7,03 - 7,00 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 299**N-[(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-(metoximetil)tiofeno-2-carboxamida**

15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 269 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 5-(metoximetil)tiofeno-2-carboxílico (26 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 48 mg, (69 %).

APCI-MS: m/z 546,2 [MH⁺]

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 4H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

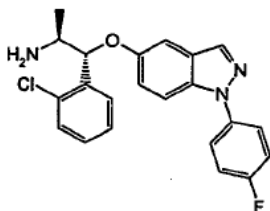
Ejemplo 300**N-((1R,2S)-1-(2-Clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-il)pivalamida**

25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (1R,2S)-1-(2-clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**300a**, 18 mg, 0,05 mmol) y cloruro de pivaloilo (17 µl, 0,14 mmol). Rendimiento 22 mg (100 %).

APCI-MS: m/z 480,1 [MH⁺]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,24 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

(1R,2S)-1-(2-Clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**300a**)



5

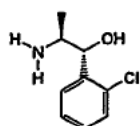
Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(2-clorofenil)propan-1-ol (**300b**, 49 mg, 0,22 mmol). Rendimiento 21 mg (24 %).

APCI-MS: m/z 396,0 [MH^+]

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 3H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,34 - 7,22 (m, 5H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

10

Hidrocloreto de (1R, 2S)-2-amino-1-(2-clorofenil)propan-1-ol (**300b**)

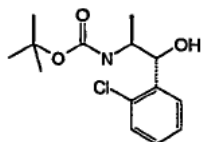


Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando (1R,2S)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**300c**, 65 mg, 0,23 mmol). Rendimiento 49 mg (97 %)

15

APCI-MS: m/z 186,1 [MH^+]

(1R,2S)-1-(2-Clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**300c**)

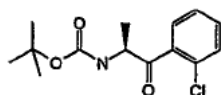


Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando (S)-1-(2-clorofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**300d**, 0,11 g, 0,39 mmol). Rendimiento 67 mg (60 %)

20

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 5,04 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(S)-1-(2-Clorofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**300d**)

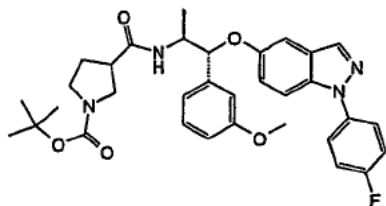


25

Se preparó como se describe en el Ejemplo 6 utilizando (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (182 mg, 0,78 mmol) y cloruro de (2-clorofenil)magnesio (403 mg, 2,35 mmol). Rendimiento 110 mg (50 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 - 7,37 (m, 5H), 4,67 (quintuplete, J = 7,3 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,20 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

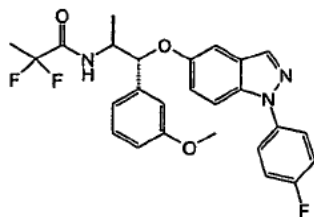
Ejemplo 301

3-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ilcarbamoi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 utilizando (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (37 mg, 0,17 mmol). Rendimiento 38 mg (50 %).

APCI-MS: m/z 589,4 [MH⁺]

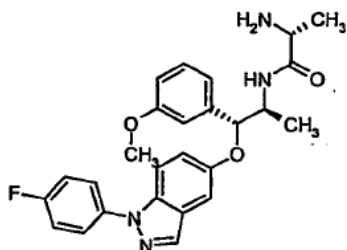
10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 - 8,11 (m, 2H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,33 - 2,79 (m, 5H), 1,97 - 1,49 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 302**2,2-Difluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)propanamida**

15 Se calentaron 2,2-difluoropropanoato de etilo (400 μl) y (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 135 mg, 0,34 mmol) a 150 °C durante 30 min. Después se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC semipreparativa seguido por cromatografía rápida en gel de sílice (n-heptano/ acetato de etilo, 4:1). Rendimiento 60 mg (36 %).

APCI-MS: m/z 484,2 [MH⁺]

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,0,2,3 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,52 (t, J = 19,5 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 303**Sal de ácido trifluoroacético de la (R)-2-amino-N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)propanamida**

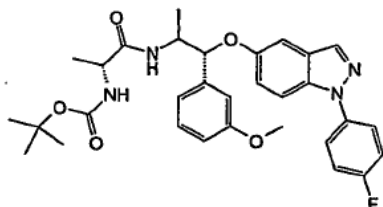
25 Se agitó (R)-1-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**303a**, 25 mg, 0,04 mmol) en DCM/TFA 1:1 (1 ml) durante 1 h y después se evaporó. Rendimiento 25 mg (100 %).

APCI-MS: m/z 463,1 [MH⁺]

30 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 7,78 - 7,68 (m, 3H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,98 -

6,84 (m, 3H), 5,37 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 1,33 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

(R)-1-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc-butilo* (**303a**)



5

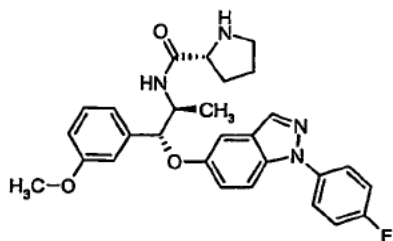
Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido (R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (32 mg, 0,17 mmol). Rendimiento 25 mg (34 %).

APCI-MS: m/z 563,4 [MH⁺]

10

Ejemplo 304

Sal de ácido trifluoroacético de la (R)-N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



15

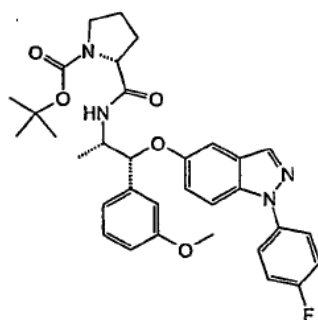
Se preparó como se describe en el Ejemplo 303 a partir de (R)-2-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (**304a**, 31 mg, 0,05 mmol) Rendimiento 32 mg (100 %).

APCI-MS: m/z 489,1 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,31 - 3,13 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

20

(R)-2-((1R,2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (**304a**)



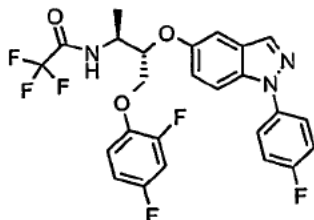
25

Se preparó como se describe en el Ejemplo 83 a partir de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (**6a**, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (37 mg, 0,17 mmol). Rendimiento 31 mg (41 %).

APCI-MS: m/z 589,5 [MH⁺]

Ejemplo 305

N-((2S,3S)-4-(2,4-Difluorofenoxi)-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)butan-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

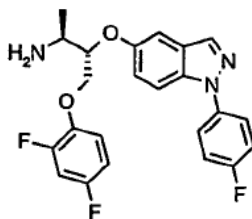


- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando (2S,3S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)butan-2-amina (90 mg, 0,21 mmol) y anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,119 mL, 0,84 mmol). Rendimiento 71 mg (64 %)

APCI-MS: m/z 534,3 [MH⁺]

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,13 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, J1=2,3 Hz, J2=9,1 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,51 (p, J=6,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, J1=10,6 Hz, J2=3,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J1=10,6 Hz, J2=5,4 Hz, 1H), 1,42 (d, J=7,1 Hz, 3H).

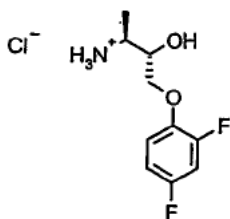
(2S,3S)-4-(2,4-Difluorofenoxi)-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)butan-2-amina (**305a**)



- 15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 1a a partir de cloruro de (2S,3S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2-butan-aminio (290 mg, 1,14 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (464 mg, 1,37 mmol). Rendimiento: 90 mg (18 %).

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8,07 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,37 (ancho s, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,45 (ancho s, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,48 (ancho s, 1H), 1,27 (d, J=6,0 Hz, 3H).

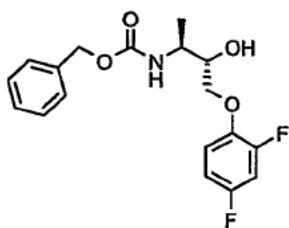
Cloruro de (2S,3S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2-butan-aminio (**305b**)



- 20 Se hidrogenó (2S,3S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2-butan-2-ilcarbamato de bencilo (426 mg, 1,21 mmol) en etanol (20 mL) sobre Pd (al 10 % en carbón) (40,0 mg) a temperatura ambiente y presión atmosférica durante la noche. Se filtró la mezcla a través de celita, se evaporó, se disolvió en etanol y se filtró a través de un filtro con jeringa. Por evaporación se obtuvo un sólido blanco. Se disolvió éste en etanol (4 mL) y éter dietílico (6 mL) y se añadió HCl 1 M en éter dietílico (1,5 mL) con agitación. Por evaporación, coevaporación en diclorometano/éter dietílico se obtuvo el compuesto del título como un sólido, (290 mg, 94 %).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,16 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,9 Hz, 3H).

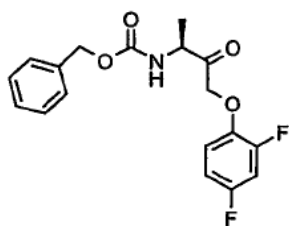
(2S,3S)-4-(2,4-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-2-butan-2-ilcarbamato de bencilo (**305c**)



Se preparó como se describe en el Ejemplo 6c a partir de (S)-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo (657 mg, 1,88 mmol). Rendimiento: 426 mg (64 % de rendimiento)

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,39-7,28 (m, 5H), 7,00-6,78 (m, 3H), 5,18 (ancho s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,11-3,88 (m, 4H), 1,22 (d, J=6,9 Hz, 3H).

(S)-4-(2,4-Difluorofenoxi)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo (**305d**)

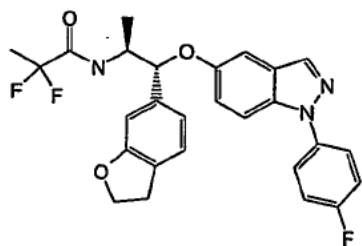


Una mezcla de (S)-4-bromo-3-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo (preparado según R. V. Hoffman *et al.*, J. Org. Chem. 2001, 66, 5790-5795) (600 mg, 2,00 mmol), 2,4-difluorofenol (312 mg, 2,40 mmol) y fluoruro de potasio (380 mg, 6,54 mmol) en DMF (4 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadieron agua (15 mL) y diclorometano (3 mL) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió la mezcla a un separador de fases. Se agitó la capa acuosa una vez más con diclorometano (3 mL), y se añadió al separador de fases. Se concentraron las fases orgánicas y el residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 3/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (658 mg, 94 % de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,40-7,28 (m, 5H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 5,40 (ancho s, 1H), 5,10 (s 2H), 4,81 (m, 2H), 4,60 (p, J=7,1 Hz, 1H), 1,41 (d, J=7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 306

N-((1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-il)-2,2-difluoropropanamida



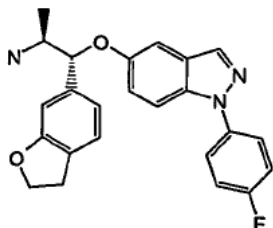
A una solución de (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**306a**, 85 mg, 0,21 mmol) en NMP (1 mL), se añadió una solución de ácido 2,2-difluoropropanoico (37 mg, 0,34 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,128 g, 340 μmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (140 μL, 840 μmol) en NMP (2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió HCl acuoso (1 N, 30 mL), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 45 ml). Se secó la fase orgánica y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice con acetato de etilo /n-heptano (2: 1) para dar 65 mg (62 %) del compuesto del título.

APCI-MS: m/z 496,3 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s,

1H), 5,21 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 15,1, 8,9 Hz, 2H), 4,17 (m1H), 3,11 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 3H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

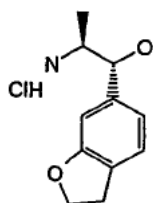
(1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**306a**)



5 Una mezcla en agitación de (1R,2R)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)propan-1-ol (**306b**, 180 mg, 0,93 mmol), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (346 mg, 1,02 mmol), y carbonato de cesio (0,910 g, 2,79 mmol) en butironitrilo (2 mL) se desgasificó durante 5 min. Después se añadió yoduro de cobre(I) (35 mg, 190 μ mol). Se selló el tubo y se calentó a 105 °C durante 12 h. Se separó el disolvente, el residuo se recogió en diclorometano (20 mL), y se filtró sobre una columna de sílice preempacutada (10 g), se lavó con diclorometano (50 ml) seguido por acetato de etilo (50 ml). Se eluyó entonces el producto con una mezcla de solución 0,35 M de amoníaco en acetato de etilo/metanol (5: 95) (100 ml) para dar 80 mg (22 %) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 404 [MH⁺]

(1R,2R)-2-Amino-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)propan-1-ol (**306b**)

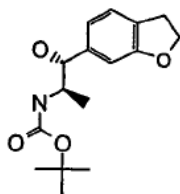


15 Se agitó (1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de t-butilo (1,58 g, 5,39 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (1 M, 20 ml) a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar, el precipitado sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del subtítulo como hidrocloreuro (1,22 g, 98 %).

APCI-MS: m/z 194 [MH⁺]

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,98 (s, 3H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,97 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

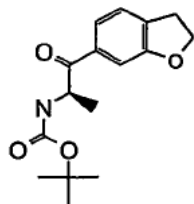
(1R,2R)-1-(2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de t-butilo (**306c**)



25 Se disolvió (R)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de t-butilo (**306d**, 2,21 g, 7,59 mmol) en propan-2-ol (6,35 mL, 83,4 mmol) y tolueno (10 mL). Se añadió Al(OiPr)₃ (0,310 g, 1,52 mmol), y se tapó el recipiente de reacción y se purgó con argón. Se agitó la mezcla a 50 °C durante la noche. Después se añadió otra porción de Al(OiPr)₃ (330 mg), y se continuó la agitación durante 5 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, y se sometió a reparto entre HCl acuoso (1 N, 25 ml) y acetato de etilo (80 ml). Se separó la capa orgánica y se secó. Se separó el disolvente a vacío y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo (6: 4) para dar 1,58 g (71 %) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 194,2 [MH⁺-BOC]

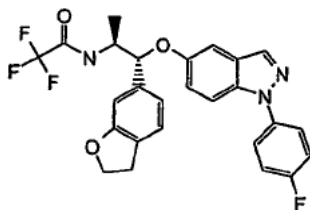
(R)-1-(2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *t*-butilo (**306d**)



- 5 Se puso magnesio (711 mg, 29,3 mmol) en un tubo de reacción con tapón de rosca, y se añadió una solución de 6-bromo-2,3-dihidrobenzofurano (4,16 g, 20,9 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL), seguido por un pequeño cristal de yodo. Se selló el tubo y se purgó con argón. Se calentó la mezcla a 60 °C durante 1 h, y después se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se enfrió una suspensión de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (4,85 g, 20,9 mmol) en THF (20 ml) en un baño de acetona/hielo hasta -10 °C, y se añadió lentamente una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 10,5 mL, 21 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 min y se separó el baño de enfriamiento. Se continuó la agitación durante 10 min. Después se añadió el reactivo de Grignard preformado en pequeñas porciones con agitación. Después de la adición se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente, y se vertió la mezcla sobre una mezcla enfriada con hielo de acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso (1 M, 35 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se filtró, y se evaporó. Se purificó el producto por cromatografía rápida sobre sílice con acetato de etilo/*n*-heptano (3:7) para dar 2,21 g (36 %) del compuesto del subtítulo.
- 15 APCI-MS: m/z 192,2 [MH⁺-BOC]

Ejemplo 307

N-((1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



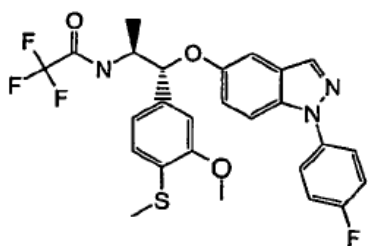
- 20 A una solución de (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (44 mg, 11 μmol) en THF (1,5 mL) se añadió DIPEA (36 μL, 220 μmol), y se agitó la mezcla durante 20 min. Después se añadió una solución de anhídrido trifluoroacético (31 μL, 220 μmol) en THF (0,6 ml) en porciones de 100 μl. La mezcla se agitó durante 2 h.
- 25 Se separó el disolvente, y el producto crudo se sometió a reparto entre HCl acuoso (1 N) y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica y se sometió a cromatografía rápida en gel de sílice con acetato de etilo/*n*-heptano (2:3) para dar 40 mg (73 %) del compuesto del título.

APCI-MS: m/z 500 [MH⁺]

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 15,4, 2,3 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,48 (td, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 14,7, 6,7 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

Ejemplo 308

2,2,2-Trifluoro-N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxi-4-(metiltio)fenil)propan-2-il)acetamida

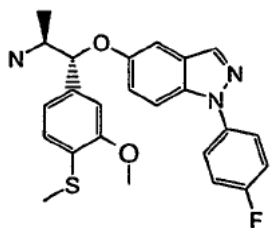


A una solución en agitación de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxi-4-(metiltio)fenil)propan-2-amina (**308a**, 32 mg, 70 μ mol) en THF (2 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (12 μ L, 70 μ mol), y se agitó la mezcla durante 20 min. Después se añadió anhídrido trifluoroacético (21 μ L, 150 μ mol), y se agitó la mezcla durante 2 h. Se separó el disolvente, y el producto crudo se sometió a reparto entre HCl acuoso (1 N) y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica y se purificó por HPLC para dar 6 mg (15 %) del compuesto del título.

APCI-MS: m/z 534,1 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,74 (m 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 21,1, 3,6 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 14,9,6,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

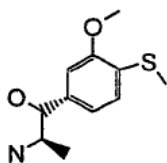
(1R, 2S)-1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(3-metoxi-4-(metiltio)fenil)propan-2-amina (**308a**)



Una mezcla de (1R,2S)-2-amino-1-(3-metoxi-4-(metiltio)fenil)propan-1-ol (**308b**, 17 mg, 70 μ mol), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (30 mg, 90 μ mol), y carbonato de cesio (73 mg, 220 μ mol) en butironitrilo (1 mL) se agitó durante 5 min. Después se añadió yoduro de cobre(I) (19 μ g, 10 μ mmol), y se agitó la mezcla a 105 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporó el disolvente a presión reducida, y la mezcla se sometió a reparto entre HCl acuoso (1 N) y acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se separó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por HPLC para dar 7 mg (21 %) del compuesto del título.

APCI-MS: m/z 438,1 [MH⁺]

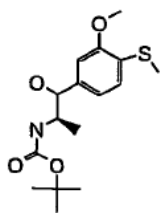
(1R,2R)-2-Amino-1-(3-metoxi-4-(metiltio)fenil)propan-1-ol (**308b**)



Se disolvió (R)-1-hidroxi-1-(3-metoxi-4-(metiltio)fenil)propan-2-ilcarbamato de t-butilo (**308c**, 44 μ g, 130 μ mol) en una solución de HC en acetato de etilo (1 M, 5 mL) y se agitó a 60 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente, y los diastereoisómeros se separaron por HPLC (columna XBridge). El compuesto del subtítulo es el primer producto eluido, 17 mg (55 %).

APCI-MS: m/z 228,1 [MH⁺]

(2R)-1-Hidroxi-1-(3-metoxi-4-(metiltio)fenil)propan-2-ilcarbamato de t-butilo (**308c**)

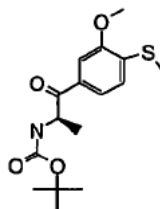


A una solución en agitación de (R)-1-(3-metoxi-4-(metiltio)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de t-butilo (**308d**, 55 µg, 170 µmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente se añadió tetrahidroborato de sodio (48 µg, 1,27 mmol) en pequeñas porciones, y se agitó la mezcla durante 3 h.

- 5 Se sofocó la mezcla con HCl 1 N acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas, se separó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC para dar 44 mg (80 %) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 227,4 [MH⁺-BOC]

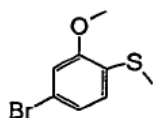
(R)-1-(3-Metoxi-4-(metiltio)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de t-butilo (**308d**)



- 10 Se puso magnesio (17 µg, 0,69 mmol) en un tubo de reacción con tapón de rosca, y se añadió una solución de (4-bromo-2-metoxifenil)(metil)sulfano (**308e**, 100 µg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL), seguido por un pequeño cristal de yodo. Se selló el tubo y se purgó con argón. Se agitó la mezcla a 60 °C durante la noche. Después de enfriar se añadió (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (35 µg, 150 µmol) como un sólido, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después se evaporó el disolvente, la mezcla se sometió a reparto entre HCl acuoso (1 N) y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se secó. Se aisló el producto por HPLC para obtener 10 mg (10 %).
- 15

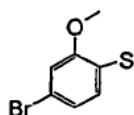
APCI-MS: m/z 226,2 [MH⁺-BOC]

(4-Bromo-2-metoxifenil) (metil)sulfano (**308e**)



- 20 A una solución de 4-bromo-2-metoxibencenotiol (1,21 g, 5,52 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (2,29 g, 16,5 mmol) bajo argón. La mezcla resultante se agitó durante 10 min, y después se añadió lentamente yodometano (3,44 mL, 55,2 mmol) durante 2 min.. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Después se vertió la mezcla de reacción sobre agua (75 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica y se evaporó el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo (7:3) para dar 920 mg (72 %) del compuesto del subtítulo. GC/MS: 234,1
- 25

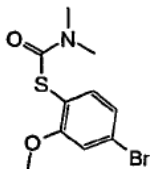
4-Bromo-2-metoxibencenotiol (**308f**)



- 30 A una solución en agitación de carbonato de potasio (**308g**, 2,44 g, 17,6 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió dimetilcarbamotioato de S-4-bromo-2-metoxifenilo (0,64 g, 2,21 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió agua (20 ml), y se ajustó el pH a neutro por adición de HCl acuoso (3 N). Se extrajo la mezcla con DCM, las capas orgánicas se secaron, se filtraron, y se concentraron a

presión reducida para dar un líquido ligeramente pardo que se caracterizó con GC/MS y se usó sin purificación adicional, 440 mg (91 %). GC/MS: 219,1

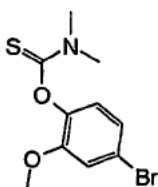
Dimetilcarbamatoato de S-4-bromo-2-metoxifenilo (308g)



- 5 Se suspendió dimetilcarbamatoato de O-4-bromo-2-metoxifenilo (503 mg, 1,73 mmol) en N,N-dimetilanilina (2,5 mL), y la mezcla de reacción se calentó en un microondas (240 °C, 300 W) durante 75 min. Se diluyó después la mezcla con HCl acuoso (3 N, 20 mL) y se extrajo 3 veces con éter (30 ml). Se reunieron las capas orgánicas, se secaron, se filtraron, y se purificaron por HPLC para obtener 330 mg (66 %) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 291,8 [MH⁺]

- 10 *Dimetilcarbamatoato de O-4-bromo-2-metoxifenilo (308h)*



- 15 Una mezcla de 4-bromoguayacol (2,05 g, 10,1 mmol) y 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano (1,42 g, 12,6 mmol) en NMP (24 mL) se calentó a 50 °C para dar una solución amarilla oscura. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de dimetilcarbamoilo (1,37 g, 11,1 mmol) en NMP (2 ml) a la solución anterior durante 1-2 min. Se formó algo de precipitado durante la adición. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 h, y después se añadió agua (25 ml) durante 5 min a 50 °C. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, y se aisló el precipitado por filtración, se lavó dos veces con agua, y se secó a vacío a 50 °C para dar un sólido cristalino de color crema pálido, 2,11 g (72 %).

APCI-MS: m/z 291,8 [MH⁺]

- 20 **Ejemplo 309**

Ensayo del receptor de glucocorticoides (GR) humano

- 25 El ensayo se basa en un kit de Panvera/Invitrogen (número de catálogo P2893). La tecnología del ensayo es polarización de fluorescencia. El kit utiliza receptor de glucocorticoides recombinante humano (Panvera, número de catálogo P2812), un trazador marcado Fluoromone™ (Rojo GS, Panvera, número de catálogo P2894) y un péptido estabilizante 10X (Panvera, número de catálogo P2815). Los reactivos, receptor de glucocorticoides (GR) y péptido estabilizante, se conservan a -70 °C mientras que el Rojo GS se conserva a -20 °C. También se incluyen en el kit DTT 1 M (Panvera, número de catálogo P2325, conservado a -20 °C) y tampón de cribado de GR 10X (Panvera, número de catálogo P2814, conservado a -70 °C inicialmente pero una vez descongelado conservado a temperatura ambiente). Se deben evitar repetidas congelaciones/descongelaciones para todos los reactivos. El tampón de cribado de GR 10X comprende fosfato de potasio 100 mM, molibdato de sodio 200 mM, EDTA1 mM y DMSO al 20 %.

- 35 Los compuestos de ensayo (1 µL) y los controles (1 µL) en DMSO al 100 % se añadieron a placas negras de poliestireno de 384 pocillos (Greiner, fondo plano negro de bajo volumen, número de catálogo 784076). El control 0 % fue el DMSO al 100 % y el control 100 % fue la dexametasona 10 µM. Se añadió solución base (8 µL; tampón de ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT y agua MQ enfriada con hielo) a los pocillos base. Se añadió solución de rojo GS (7 µL; tampón de ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT, rojo GS y agua enfriada con hielo) a todos los pocillos excepto los pocillos base. Se añadió solución GR (7µL; tampón de ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT, GR y agua enfriada con hielo) a todos los pocillos. Se selló la placa y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 2 h. Se leyó la placa en un lector de placas Analyst (LJL Biosystems/Molecular Devices Corporation) u otro lector de placas similar capaz de registrar la polarización de fluorescencia (longitud de onda de excitación 530 nm, longitud de onda de emisión 590 nm y un espejo dicróico a 561 nm). Se calcularon los valores IC50 utilizando XLfit modelo 205.

Ejemplo	GRhu FL_FP _v2 Media IC50 (nM)
1	2,3
2	2,7
3	3,2
4	5,9
5	2,1
6	1,8
7	2
8	2,3
9	2
10	2,4
11	2,1
12	2,8
13	5,1
14	3,4
15	6,8
16	2,4
17	12
18	2,8
19	5,2

20	9
21	3,2
22	4,7
23	3,2
24	3,2
25	11
26	5,9
27	3,2
28	25
29	6,4
30	6,6
31	2,8
32	7,7
33	18
34	2,4
35	2,1
36	10
37	2,4
38	2,4
39	6,4
40	3,4
41	2,6
42	3
43	2,2

44	2,7
45	2,6
46	3,4
47	2,5
48	2,9
49	2,8
50	2,9
51	4,3
52	3,1
53	3,5
54	2,9
55	3,3
56	4,4
57	4,1
58	2,7
59	3,3
60	3,3
61	3,3
62	3,5
63	4,4
64	3,9
65	3,8
66	4,2
67	4,1

68	1,7
69	76
70	89
71	4,6
72	3,7
73	5,1
74	3,7
75	5,3
76	2,2
77	2,6
78	3,2
79	2,6
80	3,7
81	3,5
82	5,3
83	5,8
84	2,3
85	2,1
86	3,8
87	3,4
88	3,2
89	4,4
90	4,2
91	5,2

92	3.8
93	3.7
94	3.1
95	3.4
96	3.5
97	3.3
98	3.4
99	3.8
100	9.2
101	15
102	2.5
103	2.6
104	3.6
105	3.2
106	3.7
107	4
108	4.9
109	23
110	29
111	15
112	21
113	24
114	3.2
115	3.8

116	7.7
117	5.2
118	2.9
119	3.1
120	210
121	2.8
122	2.1
123	4.2
124	2.7
125	6.4
126	2.9
127	4
128	3.9
129	11
130	2.5
131	4
132	4.1
133	3.3
134	3.6
135	3.1
136	3
137	360
138	3.5
139	4.1

140	3.6
141	3.3
142	5.6
143	23
144	3
145	5.5
146	78
147D1E1	97
147D1E2	24
147D2E1	7.4
147D2E2	12
148	280
149	5.5
150	4.6
151	3.2
152	3.6
153	3.6
154	4.7
155	5
156	4.2
157	5.3
158	3.4
159	4.2
160	4.1

161	8.5
162	14
163	16
164	4.2
165	6.4
166	6.9
167	8.6
168	6.2
169	8.1
170	7.1
171	5.6
172	4.3
173	4.6
174	4.1
175	4.3
176	4.9
177	3.9
178	3.9
179	3.7
180	6.8
181	3.2
182	5.5
183	4.6
184	5.1

ES 2 387 584 T3

185	5.5
186	6.6
187	4.5
188	7.3
189	7.8
190	4.5
191	5.9
192	4.3
193	6.5
194	3.9
195	3.3
196	6.2
197	4.9
198	3.8
199	7.4
200	4.6
201	5.9
202	5.3
203	5.4
204	6.7
205	6.6
206	7.5
207	8.8
208	8.2

209	4.1
210	5.2
211	3
212	5.2
213	4.4
214	4.5
215	4.4
216	4.7
217	3.9
218	3.3
219	2.8
220	4.2
221	4.4
222	3.5
223	3.9
224	5.7
225	4.8
226	7.2
227	3.1
228	8
229	5.5
230	4.8
231	5.1
232	5.4

233	6.1
234	6.4
235	5.4
236	7.2
237	8.4
238	6.8
239	9
240	5.9
241	4.9
242	5.5
243	5.5
244	8.3
245	5.5
246	6
247	4.4
248	4.8
249	5
250	6.9
251	5.3
252	4.7
253	7.5
254	8.5
255	5.1
256	5.3

257	13
258	4.4
259	5.3
260	14
261	5.7
262	4.5
263	4.2
264	6.5
265	25
266	2.9
267	3.7
268	3.1
269	12
270	8.1
271	21
272	4.3
273	7.9
274	3.9
275	4
276	12
277	4.7
278	3.4
279	3.8
280	3.6

ES 2 387 584 T3

281	3.8
282	2.4
283	4.7
284	22
285	3.5
286	4.7
287	4.3
288	5

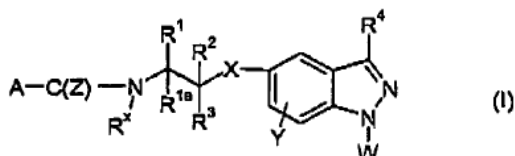
289	3.9
290	3.1
291	6.4
292	5.7
293	4.4
294	4.1
295	5.7
296	4

297	8.6
298	15
299	3.1
300	2.4
301	5.2
302	3.2
303	5
304	7.5

305	8.3
306	2.5
307	4.8
308	6.9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

5 A es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, ciano, nitroalquilo C₁₋₆, nitro, alquil C₁₋₆-S(O)_n, alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O, alquil C₁₋₆-C(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O), alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O), HO₂C(O), NR⁵R⁶-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C(O)-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶C(O), NR⁵R⁶OC(O)-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶OC(O), R⁷NH, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o heteroarilo C₅₋₁₀, donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)₂ y haloalquil C₁₋₄-O, y R^x es hidrógeno, o

15 A forma junto con R^x un anillo azacíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, o R¹ y R^{1a} juntos son oxo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀-O, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₅₋₁₀, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

25 B es hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, alquil C₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O), alquil C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)O, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), NR⁸R⁹-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹, NR⁸R⁹C(O)-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹C(O), NR⁸R⁹OC(O)-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹OC(O), NR⁸R⁹C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR⁸R⁹C(O)O, R⁹C(O)R⁹N-alquilo C₁₋₄, R⁹C(O)R⁹NH, alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-OC(O)NH, alquil C₁₋₄-C(O)O-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)NH, NR⁸R⁹S(O)_n-alquilo C₁₋₄ o NR⁸R⁹S(O)_n;

n es 1 o 2;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

30 W es hidrógeno, o fenilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O), alquil C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)O, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), NR¹⁰R¹¹-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹C(O)-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹C(O), NR¹⁰R¹¹C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹C(O)O, NR¹⁰R¹¹OC(O)-alquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹OC(O), R¹¹C(O)R¹⁰N-alquilo C₁₋₄, R¹¹C(O)R¹⁰NH, alquil C₁₋₄-OC(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-OC(O)NH, alquil C₁₋₄-C(OO)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)-alquil C₁₋₄-NH, alquil C₁₋₄-C(O)NH, NR¹⁰R¹¹S(O)_n-alquilo C₁₋₄ o NR¹⁰R¹¹S(O)_n;

X es CH₂, O, S, S(O)_n, NH o N-alquilo C₁₋₄;

Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄-O, nitro, ciano, hidroxilo, R¹²C(O), R¹²OC(O), R¹²C(O)O, alquil C₁₋₆-S(O)_n, R¹²R¹³NS(O)_n, benciloxi, imidazolilo, alquil C₁₋₄-NHC(O), NR¹²R¹³C(O), alquil C₁₋₄-C(O)NH o NR¹²R¹³;

45 Z es O o S;

R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C_{1-6} -C(O), $NHR^7C(O)$ y alquilo C_{1-6} ; y

5 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -C(O)-O-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-6} -C(O)O, alquil C_{1-6} -OC(O)-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-6} -OC(O), alquil C_{1-6} -C(O), heteroaril C_{5-10} -alquilo C_{1-3} , heteroarilo C_{5-10} , aril C_{5-10} -alquilo C_{1-3} , arilo C_{5-10} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

10 A es alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -O-alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -C(O)-O-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -OC(O), HOC(O), NR^5R^6 -alquilo C_{1-6} , $NR^5R^6C(O)$, $NR^5R^6OC(O)$, R^7NH , aril C_{5-10} -alquilo C_{1-3} , arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10} , donde los cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -OC(O), alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -S(O)₂ y R^x es hidrógeno, o

15 A forma junto con R^x un anillo azacíclico de 5 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O y N;

R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} , o R^1 y R^{1a} juntos son oxo;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno;

20 R^3 es arilo C_{5-10} , aril C_{5-10} -alquilo C_{1-4} , aril C_{5-10} -O, aril C_{5-10} -alquilo C_{1-4} o heteroarilo C_{5-10} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -tioalquilo C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} -S, alquil C_{1-3} -S(O)_n-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-3} -S(O)_n, haloalquilo C_{1-4} o halo;

n es 1 o 2;

25 R^4 es hidrógeno;

W es fenilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxialquilo C_{1-3} , heterocicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , halo, alquil C_{1-4} -OC(O) y $NR^{10}R^{11}$ -alquilo C_{1-4} ;

X es O o S;

30 Y es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

Z es O o S;

R^5 , R^6 , R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C_{1-6} -C(O), $NHR^7C(O)$ y alquilo C_{1-6} ; y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -OC(O)-alquilo C_{1-3} , heteroaril C_{5-10} -alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

A es hidroxialquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-5} , haloalquilo C_{1-3} o $NR^5R^6C(O)$;

R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

R^2 es hidrógeno;

40 R^3 es arilo C_{5-10} , aril C_{5-10} -O-alquilo C_{1-2} o heteroarilo C_{5-10} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-3} -S(O)_n;

n es 2;

R⁴ es hidrógeno;

W es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

X es O;

Y es hidrógeno;

5 Z es O;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃; y

R^x es hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

10 R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; X es O; Y es hidrógeno; y Z es O.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^x Y, W y n son como se definen en la reivindicación 1, y A es R⁷NH, donde R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₃, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

15 A es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O), HOC(O), NR⁵R⁶-alquilo C₁₋₆, NR⁵R⁶C(O), NR⁵R⁶OC(O), R⁷NH, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀, donde los cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-S(O)₂ y R^x es hidrógeno, o

A forma junto con R^x un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O y N; y

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C₁₋₆-C(O), NHR⁷C(O) y alquilo C₁₋₆; y

25 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-C(O)O, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-OC(O), alquil C₁₋₆-C(O), heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₅₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilC₅₋₁₀-O, aril C₅₋₁₀-O-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₅₋₁₀, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

30 B es hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tioalquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-S, alquil C₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-S(O)_n, haloalquilo C₁₋₄ o halo; y

n es 1 o 2 o

35 R³ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, trifluorometilo, fluoro, cloro, metilsulfanilo, etilsulfanilo, ciclopropilsulfanilo, metilsulfaniletilo, etilsulfanilmetilo, etilsulfanilmetilo o metilsulfonilo.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que W es fenilo sustituido con halo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X es O y Z es O.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanocarboxamida,

40 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propanamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamato de metilo,

- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-2-metil-propanamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 acetato de [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]carbamoilmetilo,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-3-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]acetamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-(4-etilsulfanilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-ciclopropilsulfanilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-naftalen-2-il-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-naftalen-2-il-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-(3-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmetil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmetil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-fluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[4-(etilsulfanilmetil)fenil]-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 25 4-amino-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-3-metoxi-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-metoxiacetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]benzamida,
 30 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-fenil-acetamida,
 acetato de [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamoilmetilo,
 [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamoilformiato de metilo,
 ácido [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]carbamoilfórmico,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 35 2-cloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 2,2-dicloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,

- 2,2,2-tricloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclobutanocarboxamida,
 5 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2-cloro-2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 (2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-idroxi-propanamida,
 10 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-idroxiifenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-etilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]ciclopentanocarboxamida,
 (2R)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-idroxi-propanamida,
 (2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-idroxi-propanamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-idroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]propanamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-idroxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-6-metil-indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-idroxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(2S,3S)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida,
 30 2,2,2-trifluoro-N-[(2R,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenoxi-butan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-(2-metoxietoxi)acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]acetamida,
 N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 35 N-[(2S,3R)-3-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-4-fenil-butan-2-il]-2-idroxi-acetamida,

- [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiato de *terc*-butilo,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]oxamida,
 [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiato de propan-2-ilo,
 [(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilformiato de etilo,
 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N'-metil-oxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N',N'-dimetil-oxamida,
 N'-[(1R,2S)-1-[1-(difluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N-propan-2-il-oxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-3-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-N'-*terc*-butil-oxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il] 1,3-oxazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]1,3-oxazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]furan-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]pirimidin-4-carboxamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]piridin-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-pentan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-pentan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)pentan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)pentan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-butan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-butan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)butan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)butan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2R)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfanil-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 1-(ciclopentil)-3-[(1S,2R)-2-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-fenil-etil]urea,
 30 1-[(1S,2R)-2-[(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)-1-metil-2-feniletil]-3-(2-furilmetil)urea,
 N-[(1S,2R)-2-[(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)-1-metil-2-feniletil]carbamoil]glicinato de etilo,
 1-((R)-1,2-dimetilpropil)-3-[(1S,2R)-2-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-metil-2-feniletil]urea,
 1-[(1S,2R)-2-[(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi)-1-metil-2-feniletil]-3-(2-furilmetil)tiourea,
 N-[(1S)-1-[(R)-(3-fluorofenil)-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil]-3-metil-butil]-2-metoxiacetamida,
 35 2,2,2-trifluoro-N-[(1S)-1-[(R)-(3-fluorofenil)-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]metil]-3-metilbutil]-acetamida,

- N-[(1S)-(2R)-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(metoximetil)etil]-2-metoxiacetamida,
 N-[(1S)-(2R)-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(metoximelhil)etil]furan-2-carboxamida,
 N-[(1S)-2-(3-fluorofenil)-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-(hidroximetil)etil]-2-metoxiacetamida,
 N-[(1S,2R)-1-metil-2-fenil-2-[[1-(3-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]etil]furan-2-carboxamida,
 5 N-[(1S,2R)-1-metil-2-fenil-2-[[1-(4-piridil)-1H-indazol-5-il]oxi]etil]furan-2-carboxamida,
 4-(5-[(1R,2S)-2-[(2-furilcarbonil)amino]-1-fenilpropoxi]-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenilpropan-2-il]-5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxamida,
 2-metoxi-N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-piridin-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(6-cloropiridazin-3-il)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 10 2-metoxi-N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-pirimidin-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2-hidroxi-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-quinolin-3-il-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-hidroxi-
 acetamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-
 ciclopropano-1-carboxamida,
 (2S)-N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]pirrolidin-
 2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-clorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicciclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-
 propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-clorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(1-ciclopentilindazol-5-il)oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-metil-tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-pirrol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-3-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il] 1,3-tiazol-2-carboxamida,
 30 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-[2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-acetil]-2-metil-propanamida,
 (2R)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-1-hidroxi-ciclopropano-1-
 carboxamida,
 35 (2S)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-2-hidroxi-propanamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-[4-(hidroximetil)fenil]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,

N'-[(1R,2S)-1-[1-(4-(dimetilaminometil)fenil)]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-[3-(idrossimetil)fenil]]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-[3-(dimetilaminometil)fenil]]indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 5 2,2-dimetil-N-[2,2,2-trifluoro-1-[[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-fenilmetil]etil]propanamida,
 N-[(1S,2R)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 10 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 15 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 20 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-1-(4-terc-butilfenil)propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-1-(4-propilfenil)propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 25 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 30 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)]indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,

- N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-*terc*-butilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-propilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 30 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-*terc*-butilfenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,

- N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- 5 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carbomide,
- N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- 10 N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- 15 N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-*terc*-butilfenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
- N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
- 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
- 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
- 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
- 25 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
- 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
- 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
- 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]propanamida,
- 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)propan-2-il]propanamida,
- 30 N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
- N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
- 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metilfenil)propan-2-il]propanamida,
- N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
- N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
- 35 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
- 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
- N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,

- N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-fluoro-2-metil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 5 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 2-fluoro-N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-3-idroxi-2,2-dimetil-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,4-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2-metoxi-acetamida,
 20 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]acetamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metoxi-2-metil-fenil)propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-difluoro-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(2,4,5-trimetilfenil)propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoilmetil]acetamida,
 2-(carbamoilamino)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida,
 3-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]imidazolidin-2,4-diona,
 30 5-bromo-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 4-ciano-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida,
 5-bromo-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]furan-2-carboxamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida,

- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-imidazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,2-oxazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1-metil-triazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4,5-dimetil-furan-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1,5-dimetil-piraxol-3-carboxamida,
 10 N-[(1 R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-4,5-dimetil-tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1 R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-metoxi-tiofeno-2-carboxamida,
 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1,9-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,6,8-tetraeno-8-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-1H-benzoimidazol-2-carboxamida,
 5-cloro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]benzotiofeno-2-carboxamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]benzotiazol-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-3-hidroxi-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1 R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]-5-(metoximetil)tiofeno-2-carboxamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2-dimetil-propanamida,
 25 3-[[[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]propanamida,
 (2R)-2-amino-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]propanamida,
 (2R)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]pirrolidin-2-carboxamida,
 30 N-[(1S,2S)-3-(2,4-difluorofenoxi)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-metilpropil]-2,2,2-trifluoro-acetamida,
 N-[(1S,2R)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-metil-etil]-2,2-difluoro-propanamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida, y
 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxi-4-metilsulfanil-fenil)propan-2-il]acetamida,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,
 35 11. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, que es N-[(1R*,2S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

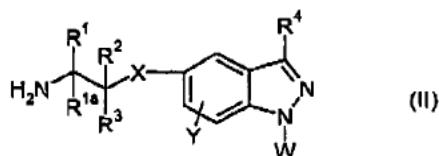
13. Un compuesto según la reivindicación 1, que es N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]ciclopropanocarboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 13, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 13 para uso en terapia.

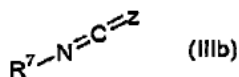
10 16. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 13, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, asma o EPOC.

17. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), según la reivindicación 1, por acoplamiento de un compuesto de la fórmula (II):



15

con reactivos de acilación de la fórmula (IIIa) o de la fórmula (IIIb)



en las que R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁷, A, W, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1, y L¹ es un grupo saliente o, cuando L¹ = OH, un grupo saliente generado por reacción de un reactivo de acoplamiento.