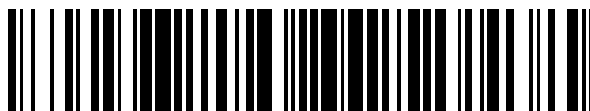


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 894**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2014 PCT/IB2014/064458**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15036964**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2014 E 14781948 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 3044211**

54 Título: **Derivados de 2H-indazol antibacterianos**

30 Prioridad:

13.09.2013 WO PCT/IB2013/058537

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

10.04.2018

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimmattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**GAUVIN, JEAN-CHRISTOPHE;
MIRRE, AZELY;
OCHALA, ETIENNE y
SURIVET, JEAN-PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 662 894 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2H-indazol antibacterianos

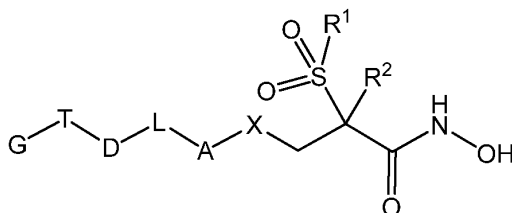
5 La presente invención se refiere a derivados antibacterianos del 2H-indazol, composiciones farmacéuticas que los contienen y usos de estos compuestos en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios, especialmente bacterias aerobias y anaerobias Gram positivas y Gram-negativas. Los compuestos de la presente invención pueden emplearse opcionalmente en combinación, ya sea en forma secuencial o simultánea, con uno o más agentes terapéuticos eficaces contra infecciones bacterianas.

10 El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión selectiva y evolutiva sobre los microorganismos para producir mecanismos de resistencia con base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerbaban el problema del desarrollo de la resistencia al crear situaciones de crecimiento lento para los microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales y al mantener reservorios huéspedes a largo plazo, por ejemplo, en pacientes con inmunodeficiencias.

15 En entornos hospitalarios, una cantidad creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se están volviendo resistentes a múltiples fármacos y por lo tanto, difíciles, si no imposibles, de tratar. Este es en particular el caso de los organismos Gram-negativos donde la situación se está volviendo preocupante ya que no se han aprobado agentes novedosos durante décadas y los procesos de desarrollo parecen inútiles.

20 Por lo tanto, existe una necesidad médica importante de nuevos compuestos antibacterianos destinados a las bacterias Gram-negativas resistentes, en particular *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y carbapenem y *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a múltiples fármacos. Una forma de abordar el problema de la resistencia cruzada a las clases establecidas de antibióticos es inhibir una nueva diana. A este respecto, LpxC, que es una enzima esencial en la biosíntesis de los lipopolisacáridos (un constituyente principal de la membrana exterior de las bacterias Gram-negativas), ha recibido alguna atención y se han publicado recientemente varias solicitudes de patente con referencia a los inhibidores de LpxC.

Por ejemplo, el documento WO 2011/045703 describe compuestos antibacterianos de fórmula (A1)

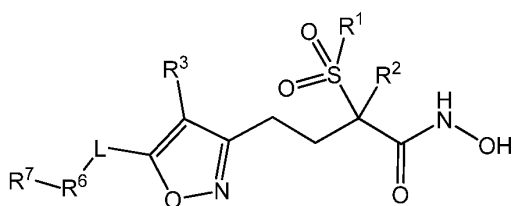


(A1)

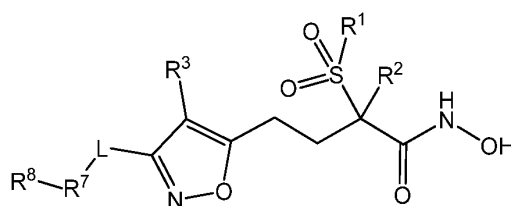
30 en la que R¹ es alquilo (C₁-C₃); R² es H o alquilo (C₁-C₃); X es CH₂, O, NH, S o SO₂; A es un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 6 miembros; L se encuentra ausente o es S, SH, OH, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_z- o -(CH₂)_z-S-; D se encuentra ausente o es un grupo opcionalmente sustituido que contiene un componente carbocíclico o heterocíclico con una cadena de alquilo (C₁-C₃) unida en forma opcional; T se encuentra ausente o es -(CH₂)_z-, -(CH₂)_z-O- o -O-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_n-; G se encuentra ausente o es un grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido; y n y p son números enteros que varían de 0 a 3
35 y z es un número entero que varía de 1 a 3.

Los documentos WO 2011/073845 y WO 2012/120397 describen compuestos antibacterianos con una fórmula estructural similar a la fórmula (A1), en la que el grupo que corresponde al grupo A de fórmula (A1) sin embargo, representa respectivamente un resto piridin-2-ona o fluoropiridin-2-ona.

El documento WO 2012/137094 describe los compuestos antibacterianos de las fórmulas (A2) y (A3)



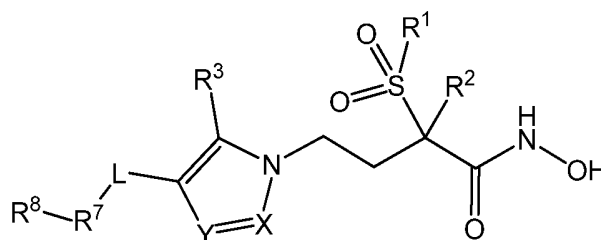
(A2)



(A3)

en la que R¹ es alquilo (C₁-C₃); R² es H o alquilo (C₁-C₃); R³ es H, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), ciano, haloalcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), halógeno o hidroxilo; L es un enlace, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p- o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-; R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆) o formilo; n es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3 o 4; R⁶ es alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-NR⁴-alquilo (C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₂), ariloxi (C₆-C₁₂), arilitio (C₆-C₁₂), aril(C₆-C₁₂)-NR⁴-, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquiloxi (C₃-C₈), cicloalquiltio (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-NR⁴-, heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroariloxi (C₅-C₁₂), heteroarilitio (C₅-C₁₂), heteroaril(C₅-C₁₂)-NR⁴-, heterociclilo (C₃-C₁₃), heterociclioxi (C₃-C₁₃), heterocicliilitio (C₃-C₁₃), heterociclo(C₃-C₁₃)-NR⁴-, hidroxialquilo (C₁-C₁₀), mercaptoalquilo (C₁-C₆), (NR⁴R⁵)alquilo, o (NR⁴R⁵)carbonilo; y R⁷ se encuentra ausente o es arilo (C₆-C₁₂), aril(C₆-C₁₂)alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆), heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroaril(C₅-C₁₂)alquilo(C₁-C₆), heterociclilo (C₃-C₁₃) o heterocicliil(C₃-C₁₃)alquilo(C₁-C₆).

El documento WO 2012/137099 describe los compuestos antibacterianos de fórmula (A4)



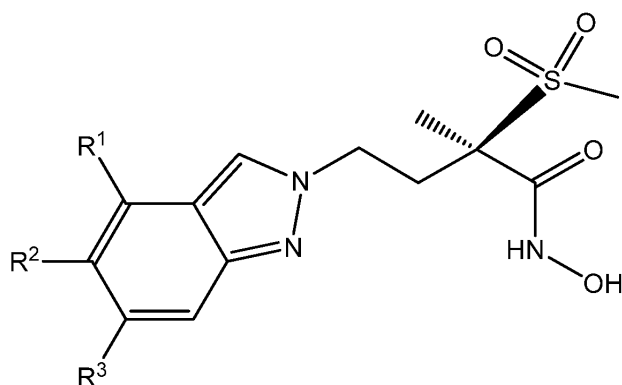
(A4)

en la que R¹ es alquilo (C₁-C₃); R² es H o alquilo (C₁-C₃); R³ es H o alquilo (C₁-C₃); X es N o CR⁴; Y es N o CR⁴; R⁴ es H o alquilo (C₁-C₃); L es un enlace, alquilenilo (C₂-C₆), alquilenilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁵(CH₂)_p- o -(CH₂)_nNR⁵CO(CH₂)_p-; R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆) o formilo; n es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3 o 4; R⁷ es alquilenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-NR⁵-alquilo(C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₂), ariloxi (C₆-C₁₂), arilitio (C₆-C₁₂), aril(C₆-C₁₂)-NR⁵-, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), cicloalquilenilo (C₅-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquiloxi (C₃-C₈), cicloalquiltio (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-NR⁵-heteroarilo(C₅-C₁₂), heteroariloxi (C₅-C₁₂), heteroarilitio (C₅-C₁₂), heteroaril(C₅-C₁₂)-NR⁵-, heterociclilo (C₃-C₁₃), heterociclioxi (C₃-C₁₃), heterocicliilitio (C₃-C₁₃), heterocicliil(C₃-C₁₃)-NR⁵-, hidroxialquilo (C₁-C₁₀), mercaptoalquilo (C₁-C₆), (NR⁵R⁶)alquilo, o (NR⁵R⁶)carbonilo; y R⁸ se encuentra ausente o es arilo (C₆-C₁₂), aril(C₆-C₁₂)alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆), heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroaril(C₅-C₁₂)alquilo(C₁-C₆), heterociclilo (C₃-C₁₃) o heterocicliil(C₃-C₁₃)alquilo(C₁-C₆).

La presente invención proporciona nuevos derivados antibacterianos del 2H-indazol, es decir, los compuestos de fórmula I que se describen en el presente documento.

A continuación en el presente documento se presentan diversas realizaciones de la invención:

1) La invención se refiere a los compuestos de fórmula I

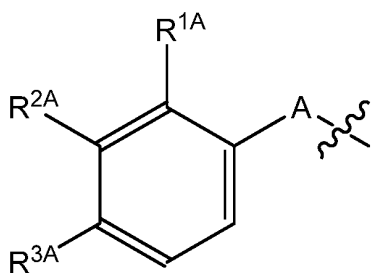


I

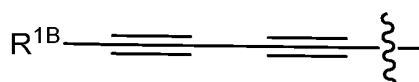
en la que

R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquinoxio(C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A, M^B, M^C y M^D que se representan a continuación en el presente documento

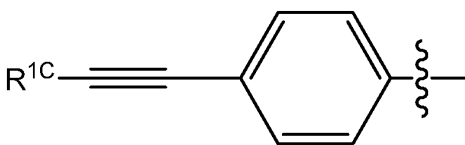
5



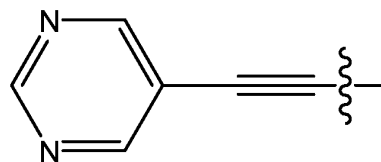
M^A



M^B



M^C



M^D

en la que A representa un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C;

10

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;

R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₂-C₃), dihidroxialcoxi (C₃-C₄),

15

tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, dialquilamino (C₁-C₃), 2-hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-

aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-

hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-

ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi(C₂-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo;

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃),

20

dihidroxialquilo (C₂-C₄), aminoalquilo (C₁-C₄), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-

dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)ciclopropilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, 1-metil-2-

hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-

cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-

(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo, 1-(2-

25

hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-

metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-(cis-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-

hidroximetilbicyclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 1-(2-

aminoacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5-aminotetrahidro-2H-piran-2-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-

hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo; y

R^{1C} representa 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-

cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-

fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo o 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo;
y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se aplican uniformemente en toda la descripción y las reivindicaciones, excepto que una definición establecida expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia o más restrictiva:

- 5
- ♣ El término “alquilo”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término “alquilo (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo. Se prefiere más metilo.
- 10
- ♣ El término “dialquilamino”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino en el que cada átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo como se definió con anterioridad, conforme a lo cual los grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes. El término “dialquilamino (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo dialquilamino tal como se definió con anterioridad en el que cada grupo alquilo contiene independientemente x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo dialquilamino (C₁-C₃) es un grupo dialquilamino tal como se definió con anterioridad en el que cada grupo alquilo contiene independientemente de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metil-amino y *N*-*iso*-propil-*N*-metil-amino. Se prefieren el dimetilamino y dietilamino. Se prefiere más el dimetilamino.
- 15
- 20
- ♣ El término “hidroxialquilo”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se definió con anterioridad en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo hidroxilo. El término “hidroxialquilo (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo hidroxialquilo tal como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo hidroxialquilo (C₁-C₄) es un grupo hidroxialquilo tal como se definió con anterioridad que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo. Se prefieren el hidroximetilo y 2-hidroxietilo. Se prefiere más el hidroximetilo.
- 25
- ♣ El término “dihidroxialquilo”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo que contiene de dos a cuatro átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en dos átomos de carbono diferentes se han reemplazado cada uno por un grupo hidroxilo. Por ejemplo “dihidroxialquilo (C₂-C₄)” se refiere a un grupo alquilo que contiene de dos a cuatro átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en dos átomos de carbono diferentes se han reemplazado cada uno por un grupo hidroxilo. Los grupos dihidroxialquilo (C₂-C₄) preferidos son 1,2-dihidroxietilo y 1,2-dihidroxi-2-metiletilo.
- 30
- ♣ El término “aminoalquilo”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se definió con anterioridad en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo amino. El término “aminoalquilo (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo aminoalquilo tal como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo aminoalquilo (C₁-C₄) es un grupo aminoalquilo tal como se definió con anterioridad que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos aminoalquilo (C₁-C₄) incluyen aminometilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropilo y 3-aminopropilo. Se prefieren el 2-aminopropilo y 2-amino-2-metilpropilo. Se prefiere más el 2-aminopropilo.
- 35
- 40
- ♣ El término “alcoxi”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término “alcoxi (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefieren metoxi y etoxi. Se prefiere más metoxi.
- 45
- ♣ El término “hidroxialcoxi”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi tal como se definió con anterioridad en donde un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Por ejemplo “hidroxialcoxi (C₁-C₄)” se refiere a un grupo alcoxi que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Un grupo hidroxialcoxi (C₁-C₄) preferido es 2-hidroxietoxi.
- 50
- ♣ El término “dihidroxialcoxi”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi que contiene de tres a cuatro átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en dos átomos de carbono diferentes han sido cada uno reemplazado por un grupo hidroxilo. Por ejemplo “dihidroxialcoxi (C₃-C₄)” se refiere a un grupo alcoxi que contiene de tres a cuatro átomos de carbono en donde dos átomos de hidrógeno en dos átomos de carbono diferentes han sido cada uno reemplazado por un grupo hidroxilo. Un grupo dihidroxialcoxi (C₃-C₄) preferido es 2,3-dihidroxipropoxi.
- 55
- ♣ El término “alcoxialcoxi”, utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi que contiene de dos a cuatro átomos de carbono en donde un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi que contiene

de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo "alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₂-C₃)" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a tres átomos de carbono y un átomo de hidrógeno del mismo se ha reemplazado por un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a tres átomos de carbono. Un grupo alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₂-C₃) preferido es 2-metoxietoxi.

5 ♣ El término "tioalcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que el átomo de oxígeno se ha reemplazado por un átomo de azufre. El término "tioalcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo tioalcoxi tal como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo tioalcoxi (C₁-C₃) contiene desde uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos tioalcoxi incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio e *iso*-propiltio. Se prefieren metiltio y etiltio. Se prefiere más metiltio.

10 ♣ El término "alquiniloxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquiniloxi de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a cinco átomos de carbono. El término "alquiniloxi (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquiniloxi tal como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquiniloxi (C₃-C₄) contiene de tres a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquiniloxi incluyen prop-2-in-1-iloxi, but-2-in-1-iloxi y but-3-in-1-iloxi. Se prefieren el but-2-in-1-iloxi y but-3-in-1-iloxi.

15 ♣ El término "3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo" se refiere a un grupo oxetan-3-ilo en el que el hidrógeno en el carbono en la posición 3 del anillo de oxetano se ha reemplazado por un grupo hidroxialquilo (C₁-C₃) tal como se definió con anterioridad. Los ejemplos de grupos 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo son 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo y 3-(2-hidroxietil)-oxetan-3-ilo. El grupo 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo que más se prefiere es 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo.

20 ♣ El término "3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo" se refiere a un grupo oxetan-3-ilo en el que el hidrógeno en el carbono en la posición 3 del anillo de oxetano se ha reemplazado por un grupo dialquilamino(C₁-C₃) tal como se definió con anterioridad. Los ejemplos de grupos 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo son 3-dimetilamino-oxetan-3-ilo y 3-dietilamino-oxetan-3-ilo. El grupo 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo que más se prefiere es 3-dimetilamino-oxetan-3-ilo.

25 ♣ El término "morfolin-4-il-alcoxi(C₂-C₃)" se refiere a un grupo alcoxi (C₂-C₃) tal como se definió con anterioridad en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo morfolin-4-ilo. Los ejemplos de grupos morfolin-4-il-alcoxi(C₂-C₃) son 2-morfolin-4-il-etoxi y 3-morfolin-4-il-propoxi.

30 ♣ El término "morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂)" se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₂) tal como se definió con anterioridad en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo morfolin-4-ilo. Los ejemplos de grupos morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂) son morfolin-4-ilmetilo y 2-morfolin-4-il-etilo. El grupo morfolinoalquilo (C₁-C₂) que más se prefiere es morfolin-4-ilmetilo.

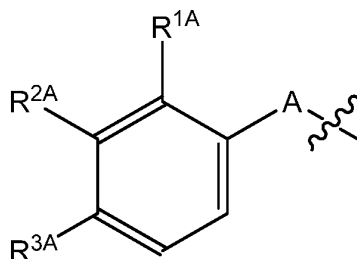
35 ♣ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo y preferentemente, a flúor o cloro y más preferentemente a flúor.

40 ♣ La expresión "resistente a la quinolona", cuando se utiliza en el presente texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual el ciprofloxacino posee una Concentración Mínima Inhibitoria de al menos 16 mg/l (midiéndose dicha Concentración Mínima Inhibitoria con el procedimiento convencional que se describe en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, EE.UU. (2006)).

45 ♣ La expresión "resistente a múltiples fármacos", cuando se utiliza en el presente texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual al menos tres compuestos antibióticos seleccionados entre tres categorías de antibióticos distintas poseen Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) por encima de sus respectivos valores críticos clínicos, por lo cual dichas tres categorías diferentes de antibióticos se seleccionan entre penicilinas, combinaciones de penicilinas con inhibidores de la beta-lactamasa, cefalosporinas, carbapenemasas, monobactámicos, fluoro-quinolonas, aminoglicósidos, ácidos fosfónicos, tetraciclinas y polimixinas. Los valores críticos clínicos se definen de acuerdo a la última lista disponible publicada por el Clinical and Laboratory Standards Institute (Wayne, PA, Estados Unidos). En consecuencia, los valores críticos clínicos son los niveles de CMI en los cuales, en un tiempo en particular, se considera que una bacteria es susceptible o resistente al tratamiento mediante el antibiótico o combinación de antibióticos correspondiente.

50 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen sales de adición básicas y/o ácidas orgánicas o inorgánicas de acuerdo con la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el presente compuesto. Para referencias, véase por ejemplo 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) y 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing (2012).

En el presente texto, un enlace interrumpido por una línea ondulada ilustra un punto de unión del radical dibujado al resto de la molécula. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



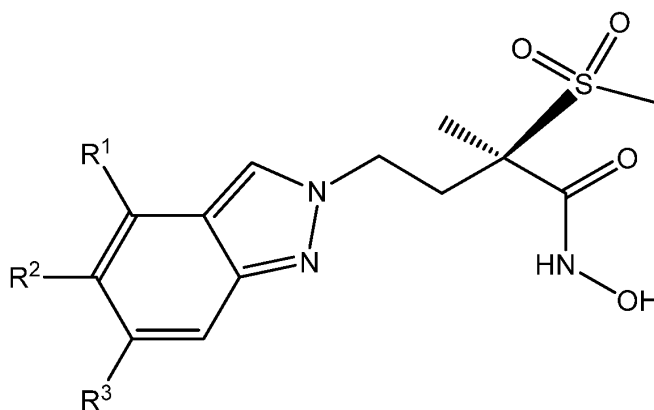
en el que A representa un enlace y cada uno de R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} representa H es el grupo fenilo.

5 Además, la expresión “temperatura ambiente” como se utiliza en el presente documento se refiere a una temperatura de 25 °C.

Excepto que se utilice con referencia a las temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de una temperatura “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde una temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

10

2) La invención notablemente se refiere a los compuestos de fórmula I que son también compuestos de fórmula I_p



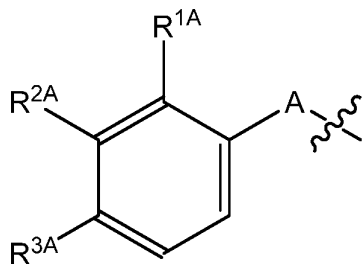
15

I_p

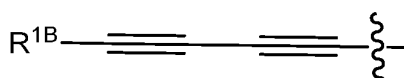
en la que

R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquinoxilo (C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación

20



M^A



M^B

en la que A representa un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C;
 R^{1A} representa H o halógeno;

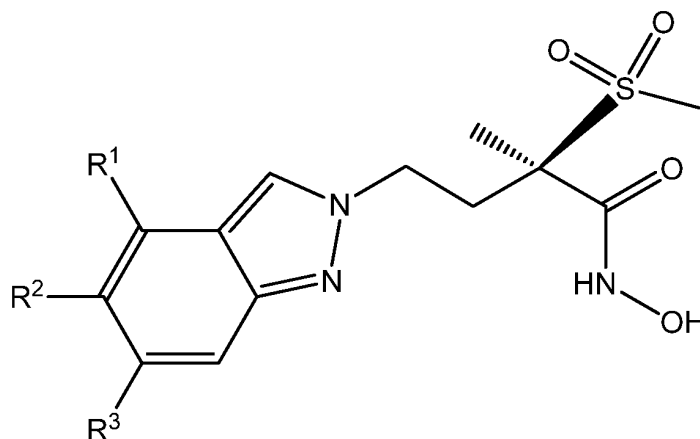
R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;

R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi(C₁-C₄), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, dialquilamino (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi(C₂-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilo;

y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_P.

3) La invención en particular se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de fórmula I_{CE}



I_{CE}

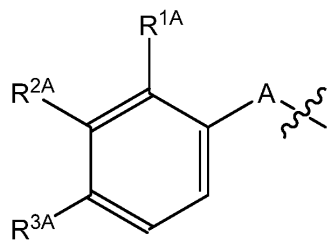
en el que

R¹ representa H o halógeno;

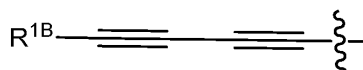
R² representa el grupo M;

R³ representa H o halógeno;

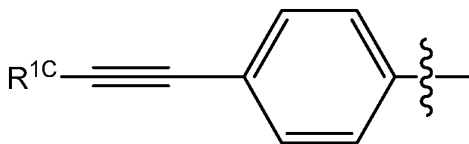
M es uno de los grupos M^A, M^B, M^C y M^D que se representan a continuación en el presente documento



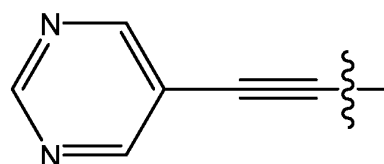
M^A



M^B



M^C



M^D

en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H o halógeno;

R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₂-C₃), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, dialquilamino (C₁-C₃), 2-hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, morfolin-4-il-

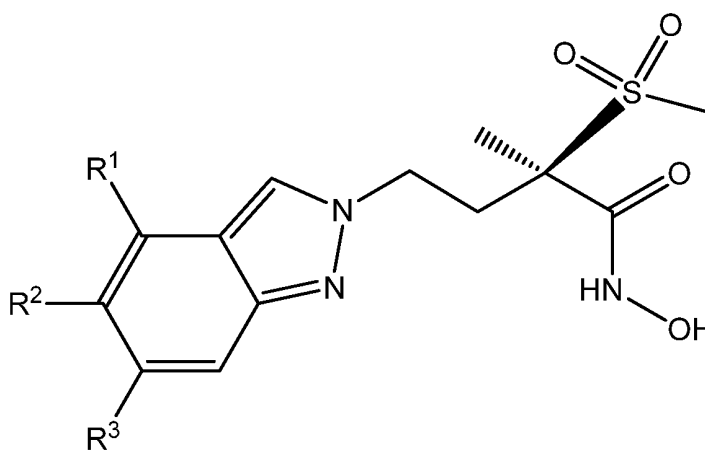
alquilo(C₁-C₂) o [1,2,3]triazol-2-ilo;

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, 1,2-dihidroxi-2-metiletilo, aminoalquilo (C₁-C₄), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil) ciclopropilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-(cis-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 1-(2-aminoacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5-aminotetrahidro-2H-piran-2-ilo, (1s,3r)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo; y

R^{1C} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo;

y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_{CE}.

4) La invención se refiere notablemente a los compuestos de fórmula I_{CE} de acuerdo con la realización 3) que son también los compuestos fórmula I_{CEP}



I_{CEP}

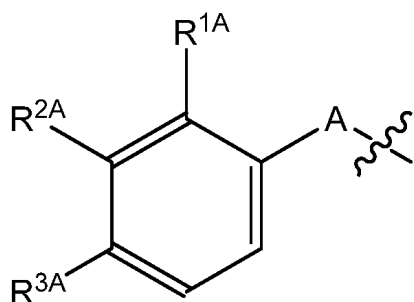
en la que

R¹ representa H o halógeno;

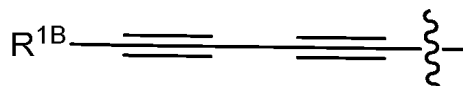
R² representa el grupo M;

R³ representa H o halógeno;

M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación



M^A



M^B

en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H o halógeno;

R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, dialquilamino(C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂) o [1,2,3]triazol-2-ilo; R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), *trans*-2-hidroximetil-

cicloprop-1-ilo o 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilo;
y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_{CEP}.

- 5) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 4) serán de tal manera que R¹ representa H o flúor, R³ representa H o flúor, R^{1A}, cuando se encuentre presente, representa H o flúor y R^{2A}, cuando se encuentre presente, representa H o flúor.
- 6) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones 1) a 5) serán de tal manera que R² representa el grupo M^A.
- 7) Una sub-realización de la realización 6) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización 6) en la que A representa un enlace.
- 8) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 7) serán de tal manera que R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H o alcoxi (C₁-C₃) y R^{3A} representa alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₁-C₃), dihidroxialcoxi (C₃-C₄), tioalcoxi (C₁-C₃) o [1,2,3]triazol-2-ilo.
- 9) Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 8) serán notablemente de tal manera que R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H y R^{3A} representa alcoxi (C₁-C₃), tioalcoxi (C₁-C₃) o [1,2,3]triazol-2-ilo.
- 10) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 7) serán de tal manera que R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H o metoxi y R^{3A} representa metoxi, 2-hidroxi-etoxi, 2-metoxi-etoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi, metiltio o [1,2,3]triazol-2-ilo.
- 11) Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 10) serán notablemente de tal manera que R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa metoxi, metiltio o [1,2,3]triazol-2-ilo.
- 12) Otra sub-realización de la realización 6) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización 6) en la que A representa CH=CH.
- 13) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 12) serán de tal manera que R^{1A} representa H, R^{2A} representa H y R^{3A} representa H, hidroxialquilo (C₁-C₄), *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo.
- 14) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 12) serán de tal manera que R^{1A} representa H, R^{2A} representa H y R^{3A} representa H.
- 15) Incluso otra sub-realización de la realización 6) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización 4) en donde A representa C≡C.
- 16) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 15) serán de tal manera que R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H o halógeno y R^{3A} representa alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), tioalcoxi (C₁-C₃), amino, 2-hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-aminociclopropilo, 1-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-amino-oxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂) o [1,2,3]triazol-2-ilo.
- 17) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 16) serán de tal manera que R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H o halógeno y R^{3A} representa alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), tioalcoxi (C₁-C₃), amino, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-amino-oxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂) o [1,2,3]triazol-2-ilo.
- 18) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 15) serán de tal manera que R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-aminociclopropilo, 1-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo.
- 19) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 18) serán de tal manera que R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo.
- 20) Incluso más preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 15) serán de tal manera que R^{1A} representa H, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialquilo (C₁-C₄), *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo (y en particular de tal manera que R¹ A representa H, R^{2A} representa H y R^{3A} representa 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo).
- 21) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 20) serán de tal manera que R^{1A} representa H, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialquilo (C₁-C₄), *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo o 3-

hidroxioxetan-3-ilo.

22) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 5) serán de tal manera que R^2 representa el grupo M^B .

23) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 22) serán de tal manera que R^{1B} representa 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-(cis-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilo, 5-aminotetrahydro-2H-piran-2-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo.

24) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 23) serán de tal manera que R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3) o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

25) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 22) serán de tal manera que R^{1B} representa 3-hidroxitietan-3-ilo, aminoalquilo (C_1-C_3), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, *trans*-(cis-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 5-aminotetrahydro-2H-piran-2-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo.

26) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 25) serán de tal manera que R^{1B} representa 3-hidroxitietan-3-ilo, aminoalquilo (C_1-C_3) o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

27) Incluso más preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 22) serán de tal manera que R^{1B} representa 3-hidroxitietan-3-ilo, 2-aminopropan-2-ilo, (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, *trans*-(cis-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo.

28) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 27) serán de tal manera que R^{1B} representa 3-hidroxitietan-3-ilo, 2-aminopropan-2-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

29) De acuerdo con una realización principal adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en la realización 1) o 3) serán de tal manera que R^2 representa el grupo M^C .

30) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 29) serán de tal manera que R^{1C} representa 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo o 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo.

31) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 29) serán de tal manera que R^{1C} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

32) De acuerdo incluso con una realización principal adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización 1) o 3) serán de tal manera que R^2 representa el grupo M^D .

33) De acuerdo incluso con una realización principal adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización 1) o 2) serán de tal manera que R^2 representa alquiloxi (C_3-C_4).

34) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 33) serán de tal manera que R^2 representa but-2-in-1-ilo.

35) De acuerdo con una variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 4) serán de tal manera que R^1 representa H y R^3 representa H.

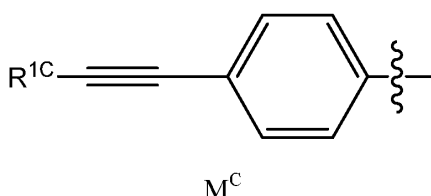
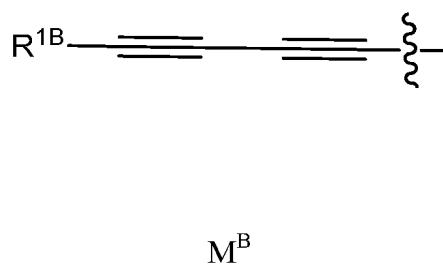
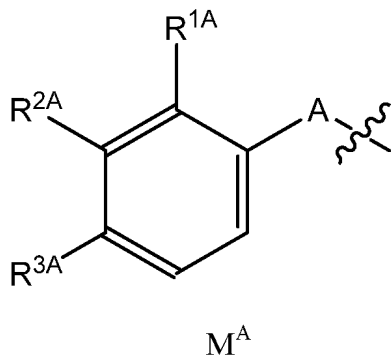
36) De acuerdo con otra variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 4) serán de tal manera que R^1 representa flúor y R^3 representa H.

37) De acuerdo incluso con otra variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I de

acuerdo con una de las realizaciones 1) a 4) serán de tal manera que R¹ representa H y R³ representa flúor.

38) En una realización preferida, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) serán de tal manera que:

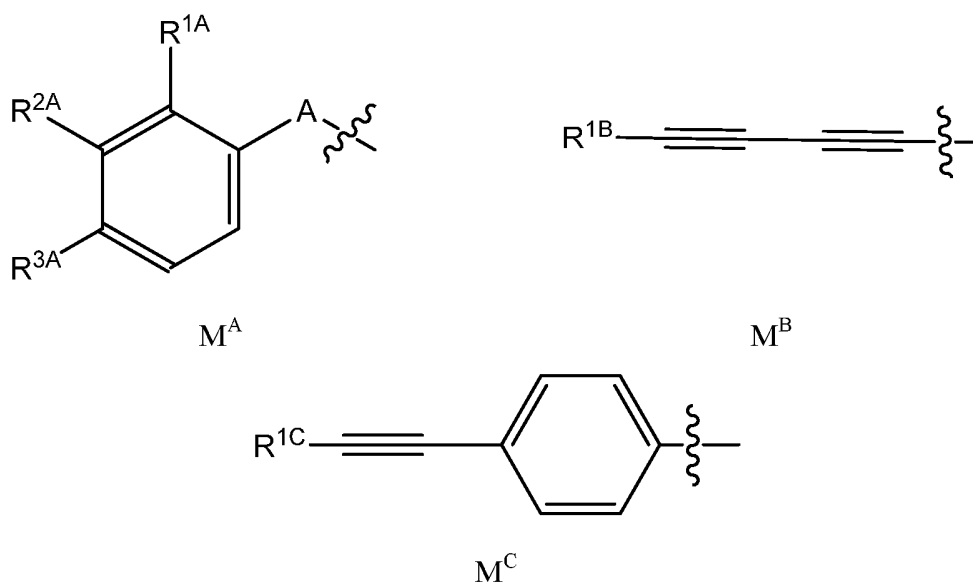
- 5
- ♣ R¹ representa H o halógeno;
 - ♣ R² representa el grupo M;
 - ♣ R³ representa H o halógeno; y
 - ♣ M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C que se representan a continuación



- 10 en la que A representa un enlace o C≡C;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 R^{2A} representa H o halógeno;
 R^{3A} representa alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₁-C₃), tioalcoxi (C₁-C₃), amino, 2-
 15 hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-
 hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-
 aminooxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂) o [1,2,3]triazol-2-ilo;
 R^{1B} representa 1,2-dihidroxietilo,3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo
 (C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-
 20 hidroximetil-cicloprop-1-ilo,2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo,*trans*-2-hidroximetil-
 cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-
 (hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-
 3-ilo,1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-
 25 (cis-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-
 hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5-aminotetrahidro-2H-piran-2-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-
 hidroxí-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo; y
 R^{1C} representa 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-
 cicloprop-1-ilo,2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-
 (hidroximetil)ciclopropilo o 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo.

30 39) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 38) serán los compuestos de fórmula I_P tal como se define en la realización 2) en la que:

- ♣ R¹ representa H o halógeno;
- ♣ R² representa el grupo M;
- ♣ R³ representa H o halógeno; y
- ♣ M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación



en donde A representa un enlace o $C\equiv C$;

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H o halógeno;

R^{3A} representa alcoxi (C_1-C_3), hidroxialcoxi (C_1-C_4), tioalcoxi (C_1-C_3), amino, hidroxialquilo (C_1-C_4), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C_1-C_3))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo(C_1-C_2) o [1,2,3]triazol-2-ilo; y

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilo.

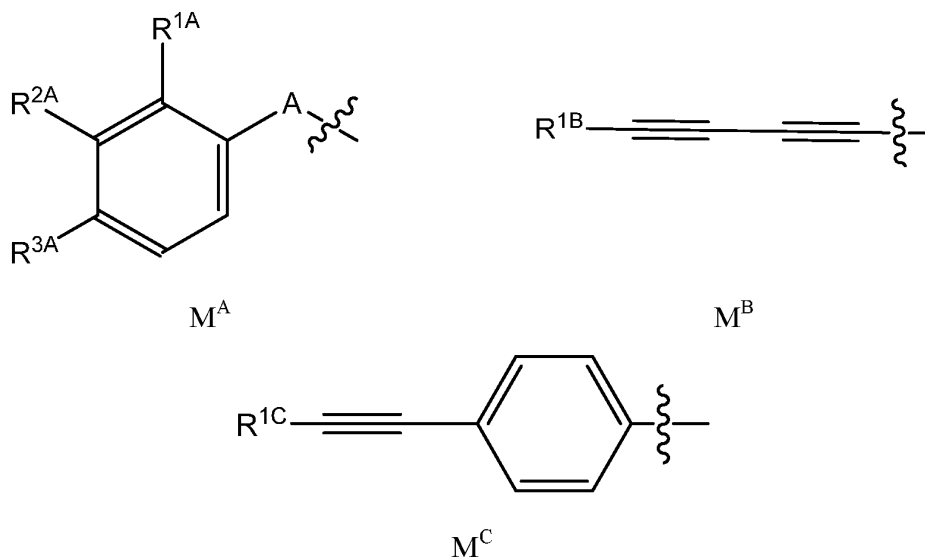
40) En una realización más preferida, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) serán de tal manera que:

♣ R^1 representa H o flúor;

♣ R^2 representa el grupo M;

♣ R^3 representa H o flúor; y

♣ M es uno de los grupos M^A , M^B y M^C que se representan a continuación



en la que A representa $C\equiv C$;

R^{1A} representa H o flúor;

R^{2A} representa H;

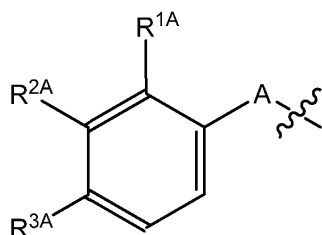
R^{3A} representa hidroxialcoxi (C_1-C_4), 2-hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C_1-C_4), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo o 3-hidroxioxetan-3-ilo;

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-

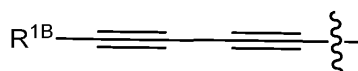
5 hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 5-aminotetrahidro-2H-piran-2-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo; y
 R^{1C} representa 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi)etilcicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo o 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo.

10 41) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 40) serán los compuestos de fórmula I_P como se define en la realización 2) en la que:

- ♣ R¹ representa H o flúor;
- ♣ R² representa el grupo M;
- ♣ R³ representa H o flúor; y
- ♣ M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación



M^A



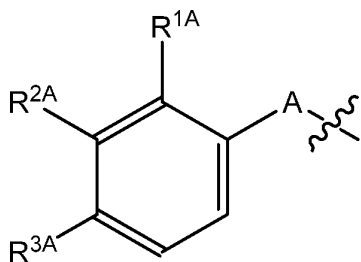
M^B

15 en la que A representa C≡C;
 R^{1A} representa H o flúor;
 R^{2A} representa H;
 R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi)etilo o 3-hidroxioxetan-3-ilo; y
 R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃) o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

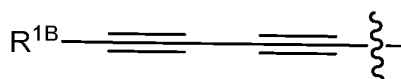
20

42) Incluso en una realización más preferida, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) serán de tal manera que:

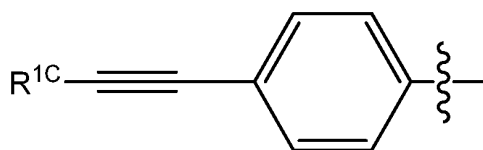
- 25
- ♣ R¹ representa H o flúor;
 - ♣ R² representa el grupo M;
 - ♣ R³ representa H; y
 - ♣ M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C que se representan a continuación



M^A



M^B



M^C

30

en la que A representa C≡C;

R^{1A} representa H;

R^{2A} representa H;

R^{3A} representa hidroxialquilo (C₁-C₄), *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo o 3-hidroxioxetan-3-ilo (notablemente 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, 1,2-dihidroxietilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilo);

R^{1B} representa 3-hidroxitietan-3-ilo, aminoalquilo (C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, *trans*-(cis-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbicyclo[1,1,1]pentan-1-ilo; y

R^{1C} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

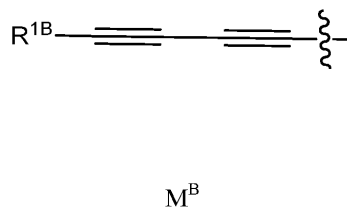
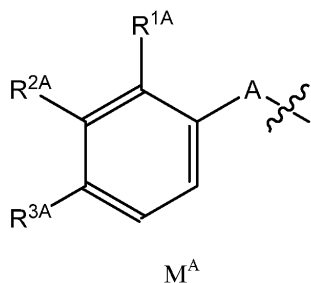
43) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 42) serán los compuestos de fórmula I_P como se define en la realización 2) en la que:

♣ R¹ representa H o flúor;

♣ R² representa el grupo M;

♣ R³ representa H; y

♣ M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación



en la que A representa C≡C;

R^{1A} representa H;

R^{2A} representa H;

R^{3A} representa hidroxialquilo (C₁-C₄), *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilo; y

R^{1B} representa 3-hidroxitietan-3-ilo, aminoalquilo (C₁-C₃) o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

44) Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 43) así como también a compuestos marcados isotópicamente, en especial los compuestos marcados ²H (deuterio) de fórmula I tal como se define en una de las realizaciones 1) a 43), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula I tal como se define en una de las realizaciones 1) a 43) excepto que uno o más átomos se ha o han reemplazado por un átomo que posee el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados ²H (deuterio) de fórmula I y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos se encuentran por lo tanto dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, lo cual resulta por ejemplo, en el aumento de la vida media in-vivo, reducción de la necesidad de dosis, o una mejora en el perfil de seguridad. En una variante de la invención, los compuestos de fórmula I no se encuentran marcados isotópicamente, o se encuentran marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos que se describirán a continuación, pero mediante el uso de la variación isotópica adecuada de los reactivos o materiales iniciales apropiados.

45) En particular, se prefieren los siguientes compuestos de fórmula I como se define en la realización 1) o 2):

- (R)-4-[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-4-[5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[4-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[6-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[4-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-4-[5-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[5-[4-(3-amino-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[5-(4-dimetilamino-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;

- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxitetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(4-fluoro-5-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 5 - (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil) fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-((E)-stiril)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-4-(4-fluoro-5-[4-((1S*,2S*)-2-hidroximetil-ciclopropil)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- 10 - (R)-4-[5-(4-amino-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-[5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-[5-(3-fluoro-4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- 15 - (R)-4-[4-fluoro-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-(5-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-feniletinil]-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (2R)-4-[5-[4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-feniletinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 20 - (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-[4-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[5-[4-(3-dimetilamino-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[6-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- 25 - (R)-N-hidroxi-4-[5-(5-hidroxi-5-metil-hexa-1,3-diinil)-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((R)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-[5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 30 - (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-[4-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- 35 - (R)-4-[5-(2-fluoro-4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- 4-(6-fluoro-5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 40 - (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

46) Además se prefieren los siguientes compuestos de fórmula I como se define en la realización 1) o 2):

- 45 - (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-4-[5-[2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-(5-but-2-iniloxi-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-(5-fenetil-indazol-2-il)-butanamida;
- 50 - (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-oxazol-2-il-fenil)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

47) También particularmente se prefieren los siguientes compuestos de fórmula I como se define en la realización 1):

- 55 - (R)-4-(5-((3-fluoro-4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-((R)-5,6-dihidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-((3-aminooxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 60 - (R)-N-hidroxi-4-(5-(4-(2-hidroxiacetamido)fenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
- (R)*-4-(5-((4-((*S*)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etil)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-*N*-hidroxi-4-(5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-4-(6-fluoro-5-(((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-4-(4-fluoro-5-(((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-4-(5-((*S*)-5,6-dihidroxi-hexa-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-*N*-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-*N*-hidroxi-4-(5-((3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-4-(5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-fluorofenil)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(pirimidin-5-iletinil)-2*H*-indazol-2-il)butanamida;
 - (R)*-*N*-hidroxi-4-(5-(4-(((1*S**,2*S**)-2-(hidroximetil)ciclopropil)etil)fenil)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (R)*-4-(5-(((2*S**,5*S**)-5-aminotetrahidro-2*H*-piran-2-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - Fosfato de (*R*)-(1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-2*H*-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metil dihidrógeno;
 - Dimetilglicinato de (*R*)-(1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-2*H*-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metilo;
 - (*R*)-4-(5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxiciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(5-(5-((1*S*,3*R*)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)penta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(5-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(5-(((1*R*,2*S*)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-((3-(2-aminoacetamido)ciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-((*S*)-1,2-dihidroxi-etil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(aminometil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(piperidin-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(5-((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-((4-(1-aminociclopropil)fenil)etil)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(5-(5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)penta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(5-((1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-(6-amino-6-metilhepta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-((1-glicilpiperidin-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-((1-glicilazetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-4-(5-((1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2*H*-indazol-2-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

- 60
 48) La invención se refiere además a los compuestos de fórmula I como se define en la realización 1) que se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos que se detallan en la realización 45), los compuestos que se detallan en la realización 46) y los compuestos que se detallan en la realización 47). En particular, también se refiere a los grupos de compuestos de fórmula I seleccionados del grupo que consiste en los compuestos que se detallan en la realización 45), los compuestos que se detallan en la realización 46) y los compuestos que se detallan en la realización 47) y dichos grupos de compuestos además corresponden a una de las realizaciones 2)

a 43), así como también las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos. La invención además se refiere a cualquier compuesto individual de fórmula I seleccionado del grupo que consiste en los compuestos que se detallan en la realización 45), los compuestos que se detallan en la realización 46) y los compuestos que se detallan en la realización 47) y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dicho compuesto individual.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, es decir, de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 48) anteriores, muestran actividad antibacteriana, especialmente contra organismos Gram-negativos y por lo tanto son adecuados para tratar infecciones bacterianas en mamíferos, en especial seres humanos. Dichos compuestos también se pueden utilizar para aplicaciones veterinarias, como el tratamiento de infecciones en ganado y animales de compañía. Además pueden constituir sustancias para preservar materiales orgánicos e inorgánicos, en particular, todos los tipos de materiales orgánicos, por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Por lo tanto, los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos infecciosos provocados por bacterias Gram-negativas fermentativas o no fermentativas, en especial aquellos provocados por bacterias Gram-negativas susceptibles y resistentes a múltiples fármacos. Los ejemplos de dichas bacterias Gram-negativas incluyen *Acinetobacter* spp. como *Acinetobacter baumannii* o *Acinetobacter haemolyticus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Achromobacter* spp. como *Achromobacter xylosoxidans* o *Achromobacter faecalis*, *Aeromonas* spp. como *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides* spp. como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides theataioatamicron*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus* o *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella henselae*, *Bordetella* spp. como *Bordetella pertussis*, *Borrelia* spp. como *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp. como *Brucella melitensis*, *Burkholderia* spp. como *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei* o *Burkholderia mallei*, *Campylobacter* spp. como *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* o *Campylobacter coli*, *Cedecea*, *Chlamydia* spp. como *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter* spp. como *Citrobacter diversus* (*koseri*) o *Citrobacter freundii*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella* spp. como *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chafeensis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp. como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium* spp., *Haemophilus* spp. como *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa positiva y negativa) o *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella* spp. como *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (con la inclusión de aquellas que codifican beta-lactamasas de espectro extendido (de aquí en adelante "ESBL"), carbapenemasas (KPC), cefotaximasa-Munich (CTX-M), metalo-beta-lactamasas y beta-lactamasas del tipo AmpC que confieren resistencia a las combinaciones de inhibidores de cefalosporinas cefamicinas, carbapenemas, beta-lactámicos y beta-lactámico/beta-lactamasa disponibles en la actualidad), *Klebsiella rhinoscleromatis* o *Klebsiella ozaenae*, *Legionella pneumophila*, *Mannheimia haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis* (beta-lactamasa positiva y negativa), *Morganella morganii*, *Neisseria* spp. como *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp. como *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas* spp. como *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* spp. como *Prevotella corporis*, *Prevotella intermedia* o *Prevotella endodontalis*, *Proteus* spp. como *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri* o *Proteus myxofaciens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp. como *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* o *Providencia alcalifaciens*, *Pseudomonas* spp. como *Pseudomonas aeruginosa* (con la inclusión de *P. aeruginosa* resistente a la ceftazidima, ceftiproma y cefepima, *P. aeruginosa* resistente a las carbapenemas o *P. aeruginosa* resistente a la quinolona) o *Pseudomonas fluorescens*, *Rickettsia prowazekii*, *Salmonella* spp. como *Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi*, *Serratia marcescens*, *Shigella* spp. como *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* o *Shigella dysenteriae*, *Streptobacillus moniliformis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Treponema* spp., *Vibrio* spp. como *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Yersinia* spp. como *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* o *Yersinia pseudotuberculosis*.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención por lo tanto son útiles para tratar una diversidad de infecciones provocadas por bacterias Gram-negativas fermentativas o no fermentativas, en especial infecciones tales como: neumonía nosocomial (relacionada con la infección por *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*); infecciones del tracto urinario; infecciones sistémicas (bacteriemia y sepsis); infecciones de la piel y tejidos blandos (con la inclusión de pacientes con quemaduras); infecciones quirúrgicas; infecciones intra abdominales; infecciones pulmonares (con la inclusión de aquellos pacientes con fibrosis quística); *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.); endocarditis; infecciones del pie diabético; osteomielitis; otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis y mastoiditis relacionada a la infección por *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con la infección por *Actinobacillus haemolyticum*; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *H. influenzae*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis* y gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Bacteroides* spp. Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados a dichas infecciones que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se mencionan en J. P. Sanford y col., "The

Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", Edición 26, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Las listas precedentes de infecciones y patógenos se deben interpretar meramente como ejemplos y de ninguna manera como restrictivas.

5 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por lo tanto se pueden utilizar para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana, en particular, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas, en especial bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos.

10 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por lo tanto se pueden utilizar para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas seleccionadas del grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia* spp. (por ejemplo, *Burkholderia cepacia*), *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa* (notablemente para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por la bacteria *Acinetobacter baumannii*, bacteria *Escherichia coli*, bacteria *Klebsiella pneumoniae* o la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* y en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a la quinolona).

20 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden utilizar más especialmente para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas seleccionadas del grupo que consiste en *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa* (notablemente de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas seleccionadas del grupo que consiste en bacterias *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* y en particular de una infección bacteriana provocada por bacterias *Pseudomonas aeruginosa*).

25 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden utilizar por lo tanto especialmente para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (como bacteriemia y sepsis), infecciones de la piel y el tejido blando (con la inclusión de pacientes con quemaduras), infecciones quirúrgicas; infecciones intra-abdominales e infecciones pulmonares (con la inclusión de aquellos pacientes con fibrosis quística).

30 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden utilizar más especialmente para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario, infecciones intra abdominales e infecciones pulmonares (con la inclusión de aquellos pacientes con fibrosis quística) y en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario e infecciones intra abdominales.

40 Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención muestran propiedades antibacterianas intrínsecas y poseen la habilidad de mejorar la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas a otros agentes antibacterianos. Su uso en combinación con otro agente antibacteriano puede ofrecer algunas ventajas adicionales como la reducción de los efectos secundarios de los fármacos debido a las dosis inferiores utilizadas o un tiempo más corto de tratamiento, una cura más rápida de la infección lo cual reduce las estadías en el hospital, control del aumento del espectro de los patógenos y disminución de la incidencia del desarrollo de la resistencia a los antibióticos. El agente antibacteriano para el uso en combinación con un compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención se seleccionará del grupo que consiste en un antibiótico de penicilina (como ampicilina, piperacilina, penicilina G, amoxicilina, o ticarcilina), un antibiótico de cefalosporina (como ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, cefotaxima) un antibiótico de carbapenem (como imipenem, o meropenem), un antibiótico de monobactámico (como aztreonam), un antibiótico de fluoroquinolona (como ciprofloxacino, moxifloxacino o levofloxacino), un antibiótico de macrólido (como eritromicina o azitromicina), un antibiótico de aminoglicósido (como amikacina, gentamicina o tobramicina), un antibiótico de glicopéptido (como vancomicina o teicoplanina), un antibiótico de tetraciclina (como tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina o tigeciclina) y linezolid, clindamicina, telavancina, daptomicina, novobiocina, rifampicina y polimixina. Preferentemente, el agente antibacteriano para el uso en combinación con un compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención se seleccionará del grupo que consiste en vancomicina, tigeciclina y rifampicina.

55 Un aspecto de la presente invención, por lo tanto, se refiere al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 48), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (en particular una de las infecciones mencionadas en forma previa, provocadas por bacterias Gram-negativas, especialmente por bacterias Gram-

negativas resistentes a múltiples fármacos). Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 48), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (en particular para la prevención o el tratamiento de una de las infecciones mencionadas en forma previa, provocadas por bacterias Gram-negativas, en especial, bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos). Incluso, otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 48), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento. Incluso un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 48), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

Así como en los humanos, las infecciones bacterianas también se pueden tratar mediante el uso de los compuestos de fórmula I (o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves.

La presente invención también se refiere a sales farmacológicamente aceptables y a composiciones y formulaciones de los compuestos de fórmula I, I_P, I_{CE} o I_{CEP}.

Se debe entender que cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, I_P, I_{CE} o I_{CEP} en el presente texto se refiere también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, como apropiadas y convenientes.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el agente activo y, opcionalmente, portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes y puede también contener antibióticos adicionales conocidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral o parenteral.

La producción de composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en una manera que será familiar para cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo Remington, The Science y Practice of Pharmacy, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]) al colocar los compuestos descritos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcional en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, en forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados, no tóxicos, inertes, líquidos o sólidos y terapéuticamente compatibles y si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Otro aspecto de la invención concierne un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana gram-negativa en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 48) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En consecuencia, la invención proporciona un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas (notablemente para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a la quinolona) en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 48) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención también pueden utilizarse con fines de limpieza, por ejemplo, para eliminar bacterias y microbios patógenos de instrumentos quirúrgicos, catéteres e implantes artificiales o para aseptizar una sala o área. Para tales fines, los compuestos de fórmula I se podrían incluir en una solución o en una formulación pulverizada.

La invención, por lo tanto, se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización 1), o se limitan además en consideración de sus respectivas dependencias por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 48) y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se refiere además al uso de dichos compuestos como medicamentos, especialmente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana, en particular para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas (notablemente para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a quinolona o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a quinolona).

Las siguientes realizaciones que se refieren a los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) por lo tanto son posibles y se prevén y describen específicamente en el presente documento en forma individualizada:

- 1, 2+1, 3+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 5+4+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 6+5+4+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+3+1, 7+6+5+4+3+1, 8+7+6+1, 8+7+6+2+1, 8+7+6+3+1, 8+7+6+4+3+1, 8+7+6+5+1, 8+7+6+5+2+1, 8+7+6+5+3+1, 8+7+6+5+4+3+1, 9+8+7+6+1, 9+8+7+6+2+1, 9+8+7+6+3+1, 9+8+7+6+4+3+1, 9+8+7+6+5+1, 9+8+7+6+5+2+1, 9+8+7+6+5+3+1, 9+8+7+6+5+4+3+1, 10+7+6+1, 10+7+6+2+1, 10+7+6+3+1, 10+7+6+4+3+1, 10+7+6+5+1, 10+7+6+5+2+1, 10+7+6+5+3+1, 10+7+6+5+4+3+1, 11+10+7+6+1, 11+10+7+6+2+1, 11+10+7+6+3+1, 11+10+7+6+4+3+1, 11+10+7+6+5+1, 11+10+7+6+5+2+1, 11+10+7+6+5+3+1, 11+10+7+6+5+4+3+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+3+1, 12+6+4+3+1, 12+6+5+1, 12+6+5+2+1, 12+6+5+3+1, 12+6+5+4+3+1, 13+12+6+1, 13+12+6+2+1, 13+12+6+3+1, 13+12+6+4+3+1, 13+12+6+5+1, 13+12+6+5+2+1, 13+12+6+5+3+1, 13+12+6+5+4+3+1, 14+12+6+1, 14+12+6+2+1, 14+12+6+3+1, 14+12+6+4+3+1, 14+12+6+5+1, 14+12+6+5+2+1, 14+12+6+5+3+1, 14+12+6+5+4+3+1, 15+6+1, 15+6+2+1, 15+6+3+1, 15+6+4+3+1, 15+6+5+1, 15+6+5+2+1, 15+6+5+3+1, 15+6+5+4+3+1, 16+15+6+1, 16+15+6+2+1, 16+15+6+3+1, 16+15+6+4+3+1, 16+15+6+5+1, 16+15+6+5+2+1, 16+15+6+5+3+1, 16+15+6+5+4+3+1, 17+16+15+6+1, 17+16+15+6+2+1, 17+16+15+6+3+1, 17+16+15+6+4+3+1, 17+16+15+6+5+1, 17+16+15+6+5+2+1, 17+16+15+6+5+3+1, 17+16+15+6+5+4+3+1, 18+15+6+1, 18+15+6+2+1, 18+15+6+3+1, 18+15+6+4+3+1, 18+15+6+5+1, 18+15+6+5+2+1, 18+15+6+5+3+1, 18+15+6+5+4+3+1, 19+18+15+6+1, 19+18+15+6+2+1, 19+18+15+6+3+1, 19+18+15+6+4+3+1, 19+18+15+6+5+1, 19+18+15+6+5+2+1, 19+18+15+6+5+3+1, 19+18+15+6+5+4+3+1, 20+15+6+1, 20+15+6+2+1, 20+15+6+3+1, 20+15+6+4+3+1, 20+15+6+5+1, 20+15+6+5+2+1, 20+15+6+5+3+1, 20+15+6+5+4+3+1, 21+20+15+6+1, 21+20+15+6+2+1, 21+20+15+6+3+1, 21+20+15+6+4+3+1, 21+20+15+6+5+1, 21+20+15+6+5+2+1, 21+20+15+6+5+3+1, 21+20+15+6+5+4+3+1, 22+1, 22+2+1, 22+3+1, 22+4+3+1, 22+5+1, 22+5+2+1, 22+5+3+1, 22+5+4+3+1, 23+22+1, 23+22+2+1, 23+22+3+1, 23+22+4+3+1, 23+22+5+1, 23+22+5+2+1, 23+22+5+3+1, 23+22+5+4+3+1, 24+23+22+1, 24+23+22+2+1, 24+23+22+3+1, 24+23+22+4+3+1, 24+23+22+5+1, 24+23+22+5+2+1, 24+23+22+5+3+1, 24+23+22+5+4+3+1, 25+22+1, 25+22+2+1, 25+22+3+1, 25+22+4+3+1, 25+22+5+1, 25+22+5+2+1, 25+22+5+3+1, 25+22+5+4+3+1, 26+25+22+1, 26+25+22+2+1, 26+25+22+3+1, 26+25+22+4+3+1, 26+25+22+5+1, 26+25+22+5+2+1, 26+25+22+5+3+1, 26+25+22+5+4+3+1, 27+22+1, 27+22+2+1, 27+22+3+1, 27+22+4+3+1, 27+22+5+1, 27+22+5+2+1, 27+22+5+3+1, 27+22+5+4+3+1, 28+27+22+1, 28+27+22+2+1, 28+27+22+3+1, 28+27+22+4+3+1, 28+27+22+5+1, 28+27+22+5+2+1, 28+27+22+5+3+1, 28+27+22+5+4+3+1, 29+1, 29+3+1, 30+29+1, 30+29+3+1, 31+29+1, 31+29+3+1, 32+1, 32+3+1, 33+1, 33+2+1, 34+33+1, 34+33+2+1, 35+1, 35+2+1, 35+3+1, 35+4+3+1, 36+1, 36+2+1, 36+3+1, 36+4+3+1, 37+1, 37+2+1, 37+3+1, 37+4+3+1, 38+1, 39+38+1, 40+1, 41+40+1, 42+1, 43+42+1, 44+1, 44+2+1, 45+1, 45+2+1, 46+1, 46+2+1, 47+1, 48+38+1, 48+39+38+1, 48+40+1, 48+41+40+1, 48+42+1 and 48+43+42+1.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada con anterioridad mientras que “+” indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “6+2+1” por ejemplo se refiere a la realización 6) que depende de la realización 2), que depende de la realización 1), es decir, la realización “6+2+1” corresponde a la realización 1) limitada además por las características de las realizaciones 2) y 6). Asimismo, “13+12+6+1” se refiere a la realización 13) que depende mutatis mutandis de las realizaciones 12) y 6), que depende de la realización 1), es decir, la realización “13+12+6+1” corresponde a la realización 1) limitada además por las características de la realización 6), limitada además por las características de las realizaciones 12) y 13).

Los compuestos de fórmula I se pueden elaborar de acuerdo con la presente invención mediante el uso de los procedimientos que se describen a continuación en el presente documento.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de la memoria descriptiva y los ejemplos:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Boc	terc-butoxicarbonilo
Bs	4-bromobencensulfonilo (brosilato)
BuLi	n-butil-litio
CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
Cipro	ciprofloxacino
conc.	concentrado
Cy	ciclohexilo
DAD	detección por red de diodos
dba	dibencilidenacetona
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio

	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno
5	EA	acetato de etilo
	EDC	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	e.e.	exceso enantiomérico
	ELSD	detector evaporativo de dispersión de luz
	ESI	ionización por electropulverización
10	eq.	equivalente
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	éter dietílico
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
15	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HOBT	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IT	temperatura interna
20	LC	cromatografía líquida
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
25	MS	espectroscopía de masas
	Ms	metansulfonilo (mesilo)
	NBS	N-bromosuccinimida
	Nf	nonafluorobutansulfonilo
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	Ns	4-nitrobencensulfonilo (nosilato)
30	org.	orgánico
	Pd/C	paladio en carbono
	PE	éter de petróleo
	% p/p	porcentaje en peso
35	PEPPSI™-IPr	dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II)
	Ph	fenilo
	PPTS	sal de piridinio del ácido para-toluensulfónico
	prep-HPLC	cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento
	Pir	piridina
40	Q-phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno
	cuant.	rendimiento cuantitativo
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SK-CC01-A	complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) dinorbornilfosfina
45	S-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TBDMS	terc-butildimetilsililo
	TBDPS	terc-butildifenilsililo
	tBu	terc-butilo
	TEA	triethylamina
50	Tf	trifluorometansulfonilo (trifliilo)
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropiranilo
	TLC	cromatografía de capa delgada
55	TMS	trimetilsililo
	TMSE	2-(trimetilsilil)etilo
	t _R	tiempo de retención
	T _s	para-toluensulfonilo

Técnicas generales de reacción:

60 Técnica general de reacción 1 (eliminación de grupos protectores de ácido hidroxámico):

Los grupos protectores R de los derivados del éster del ácido hidroxámico (CONHOR) se eliminan de la siguiente manera:

- Cuando R es THP, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, tBu, COOtBu o COtBu: mediante tratamiento ácido con, por ejemplo, TFA o HCl en un disolvente org. como DCM, dioxano, éter o MeOH entre 0 °C y ta o mediante tratamiento con para-toluensulfonato de piridinio en EtOH entre ta y 80 °C;
- 5 - Cuando R es tritilo: mediante tratamiento con ácido diluido como ácido cítrico o HCl en un disolvente org. como MeOH o DCM;
- Cuando R es bencilo: por medio de hidrogenación mediante la técnica general de reacción 5;
- Cuando R es TMSE: mediante el uso de fuentes de aniones de fluoruro como complejo de BF₃.eterato en MeCN a 0 °C, TBAF en THF entre 0 °C y +40 °C o HF en MeCN o agua entre 0 °C y +40 °C, o mediante el uso de condiciones ácidas como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH;
- 10 - Cuando R es alilo: mediante tratamiento con Pd(PPh₃)₄ en un disolvente como MeOH en presencia de K₂CO₃ o un eliminador como dimedona, morfolina o hidruro de tributiltin;
- Cuando R es COMe: mediante tratamiento con NaOH o Na₂CO₃ diluido en un disolvente como MeOH.

Se han descrito otros procedimientos generales para eliminar los grupos protectores de ácido hidroxámico en Protecting Groups en Organic Synthesis, 3ra Ed (1999), 23-147; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publisher: John Wiley y Sons, Inc., New York, N.Y.).

Técnica general de reacción 2 (acoplamiento de amidas):

El ácido carboxílico se hace reaccionar con el derivado de la hidroxilamina en presencia de un agente activante como DCC, EDC, HOBt, anhídrido cíclico n-propilfosfónico, HATUordi-(N-succinimidil)-carbonato, en un disolvente aprótico seco como DCM, MeCN o DMF entre -20 °C y 60 °C (véase G. Benz en Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991), vol. 6, p. 381). En forma alternativa, el ácido carboxílico puede activarse mediante la conversión en su correspondiente cloruro de ácido por medio de la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo puro o en un disolvente como DCM entre -20° y 60 °C. Se pueden encontrar agentes activantes adicionales en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2da Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados p.1941-1949.

Técnica general de reacción 3 (acoplamiento de Suzuki):

El haluro aromático (habitualmente un bromuro) se hace reaccionar con el derivado de ácido borónico necesario o su equivalente éster de boronato (por ejemplo, éster de pinacol) en presencia de un catalizador de paladio y una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, tBuONa o tBuOK entre 20 y 120 °C en un disolvente como tolueno, THF, dioxano, DME o DMF, usualmente en presencia de agua (20 a 50 %). Los ejemplos de catalizadores de paladio típicos son complejos de triarilfosfina paladio como Pd(PPh₃)₄. Estos catalizadores también se pueden preparar in situ a partir de una fuente común de paladio como Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃ y un ligando como triarilfosfinas (por ejemplo, PCy₃ o P(tBu)₃), dialquilfosfinobifenilos (por ejemplo, S-Phos) o ferrocenilfosfinas (por ejemplo, Q-phos). En forma alternativa, se puede utilizar un precatalizador disponible en el mercado a base de paladaciclo (por ejemplo, SK-CC01-A) o complejos de carbeno N-heterocíclico (por ejemplo, PEPPSITM-IPr). La reacción también se puede llevar a cabo mediante el uso del triflato aromático correspondiente. Variaciones adicionales de la reacción se describen en Miyaura y Suzuki, Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483, Bellina y col., Synthesis (2004), 2419-2440, Mauger y Mignani, Aldrichimica Acta (2006), 39, 17-24, Kantchev y col., Aldrichimica Acta (2006), 39, 97-111, Fu, Acc. Chem. Res. (2008), 41, 1555-1564 y referencias que se citan en el presente documento.

Técnica general de reacción 4 (acoplamiento de Sonogashira):

El derivado de alquino se hace reaccionar con el correspondiente derivado de bromo, mediante una cantidad catalítica de una sal de paladio, una base org. como TEA y una cantidad catalítica de un derivado de cobre (usualmente yoduro de cobre) en un disolvente como DMF entre 20 °C a 100 °C (véase Sonogashira, K. en Metal-Catalyzed Reactions, Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH, New York (1998)).

Técnica general de reacción 5 (hidrogenación de un enlace doble):

El derivado no saturado disuelto en un disolvente como MeOH, EA o THF se hidrogena sobre un catalizador de metal noble como Pd/C o PtO₂, o sobre Ni de Raney. Al final de la reacción, se filtra el catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida. En forma alternativa, la reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación por transferencia catalítica por medio de la utilización de Pd/C y formiato de amonio como fuente de hidrógeno.

Técnica general de reacción 6 (transformación de un éster en un ácido):

Cuando la cadena lateral del éster es un alquilo lineal, la hidrólisis se lleva a cabo habitualmente mediante tratamiento con un hidróxido alcalino como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla agua-dioxan o agua-THF entre 0 °C y 80 °C. Cuando la cadena lateral del éster es tBu, la liberación del correspondiente ácido también puede llevarse a cabo en TFA puro o TFA diluido o HCl en un disolvente org. como éter o THF. Cuando la cadena lateral del éster es el grupo alilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) en presencia de un eliminador de cationes de alilo como morfolina, dimedona o hidruro de tributiltin entre 0 °C y 50 °C en un disolvente como THF. Cuando la cadena lateral del éster es bencilo, la reacción se lleva a cabo bajo hidrógeno en presencia de

un catalizador de metal noble como Pd/C en un disolvente como MeOH, THF o EA. Se han descrito otras estrategias para introducir otros grupos protectores de ácido y procedimientos generales para eliminarlos en *Protecting Groups in Organic Synthesis* 3ra Ed (1999), 369-441; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publisher: John Wiley y Sons, Inc., New York, N.Y.).

5 Técnica general de reacción 7 (activación del alcohol):

El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl, BsCl, NfCl, NsCl o TsCl en presencia de una base como TEA en un disolvente aprótico seco como Pyr, THF o DCM entre -30 °C y +50 °C. En el caso del triflato o mesilato, también se puede utilizar Tf₂O o Ms₂O.

Técnica general de reacción 8 (formación de derivados del yodo, cloro o bromo):

- 10 Los sulfonatos obtenidos mediante el uso de la técnica general de reacción 7 se pueden hacer reaccionar con un halogenuro de sodio como NaI o NaBr en MeCN o DMF entre 40 °C y 120 °C, lo cual proporciona los derivados de halogenados correspondientes. En forma alternativa, los correspondientes bromuros o cloruros también se pueden obtener mediante la reacción de los derivados de alcohol correspondientes con PBr₃ o PCl₃ respectivamente.

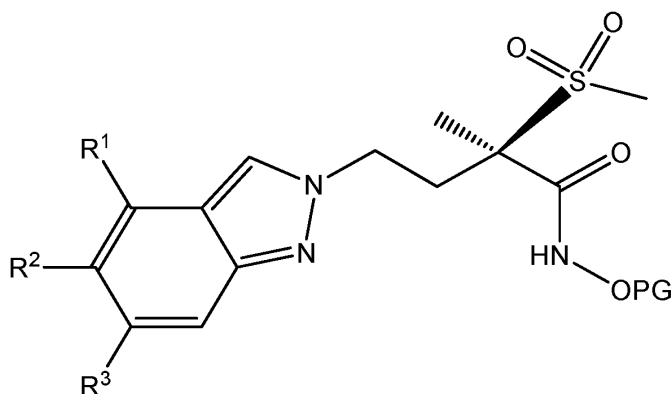
Procedimientos generales de preparación:

15 Preparación de los compuestos de fórmula I:

Los compuestos de fórmula I se pueden elaborar mediante los procedimientos que se proporcionan a continuación, mediante los procedimientos que se proporcionan en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones se pueden determinar por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina.

- 20 Las secciones a continuación, describen los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula I. A menos que se indique lo contrario, los grupos genéricos R¹, R², R³, M, M^A, M^B, M^C, M^D, A, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{1B} y R^{1C} son como se define para fórmula I. Los procedimientos sintéticos generales utilizados en forma repetida a lo largo del texto a continuación se mencionan y describen en la sección anterior titulada "Técnicas generales de reacción". En algunos casos, ciertos grupos genéricos pueden ser incompatibles con la disposición ilustrada en los procedimientos y esquemas debajo y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es muy conocido en la técnica (ver, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).
- 25

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener mediante la desprotección de un compuesto de fórmula II



II

- 30 en el que R¹, R² y R³ poseen los mismos significados que en fórmula I y PG representa THP, TMSE, bencilo, tritilo, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, alilo, tBu, acetilo, COOtBu o COTBu mediante el uso de la técnica general de reacción 1. La reacción también se puede llevar a cabo con material racémico y el enantiómero (R) puede obtenerse mediante separación de HPLC quiral.

- 35 Si se desea, los compuestos de fórmula I obtenidos de esta manera se pueden convertir en sus sales y notablemente en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante el uso de procedimientos convencionales.

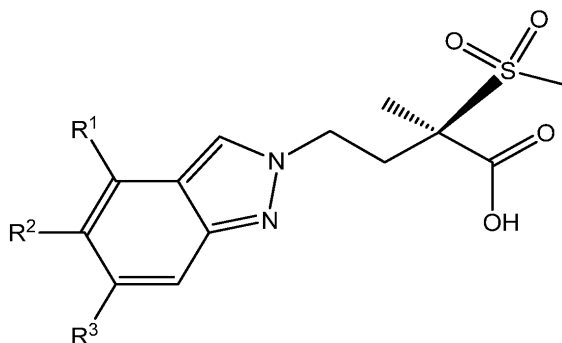
- Además, siempre que los compuestos de fórmula I se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separarse mediante el uso de procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC en una fase estacionaria quiral como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla
- 40

isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina como TEA o dietilamina) y eluyente B (Hex), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

Preparación de los compuestos de fórmula II:

Los compuestos de fórmula II se pueden obtener mediante:

- 5 a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III



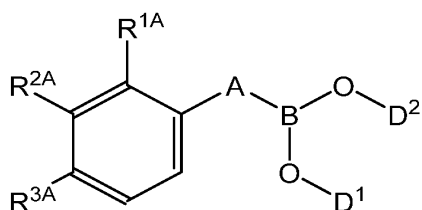
III

en la que R¹, R² y R³ poseen los mismos significados respectivos que en fórmula I con un compuesto de fórmula IV

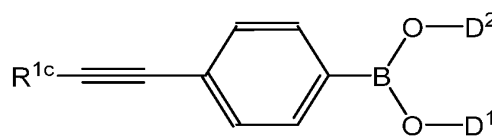


- 10 en la que PG posee el mismo significado que en fórmula II mediante el uso de la técnica general de reacción 2 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de fórmula III y el (R)-enantiómero se puede obtener posteriormente mediante la separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

- b) haciendo reaccionar un derivado de boro de fórmula Va o Vb

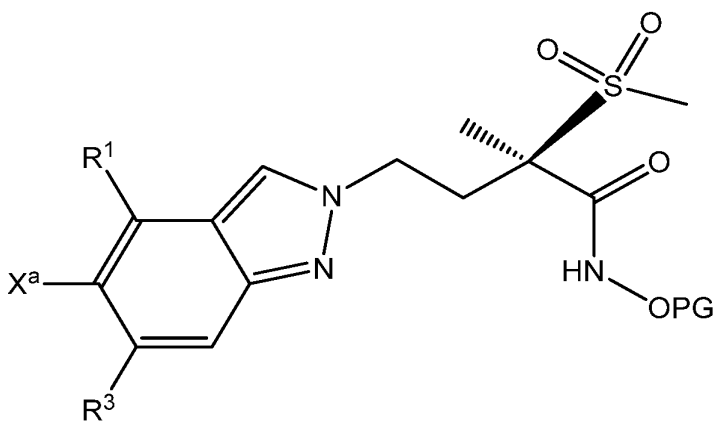


Va



Vb

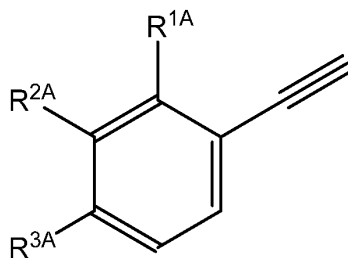
- 15 en la que R^{1A}, R^{2A}, R^{3A} y R^{1C} poseen los mismos significados respectivos que en fórmula I, A representa un enlace o CH=CH y D¹ y D² representan H, metilo o etilo o D¹ y D² juntos representan CH₂C(Me)₂CH₂ o C(Me)₂C(Me)₂ con un compuesto de fórmula VI



VI

en la que R^1 y R^3 poseen los mismos significados respectivos que en fórmula I, X^a representa un halógeno como bromo o yodo y PG posee el mismo significado que en fórmula II, mediante el uso de la técnica general de reacción 3 (esta reacción también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de fórmula VI y el (R)-enantiómero se puede obtener posteriormente mediante separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

5 c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII

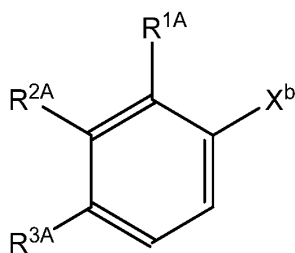


VII

en la que R^{1A} , R^{2A} y R^{3A} poseen los mismos significados respectivos que en fórmula I, con un compuesto de fórmula VI tal como se define en la sección b) anterior en la que X^a representa yodo, mediante el uso de la técnica general de reacción 4 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de fórmula VI y el (R)-enantiómero después puede obtenerse mediante separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

10

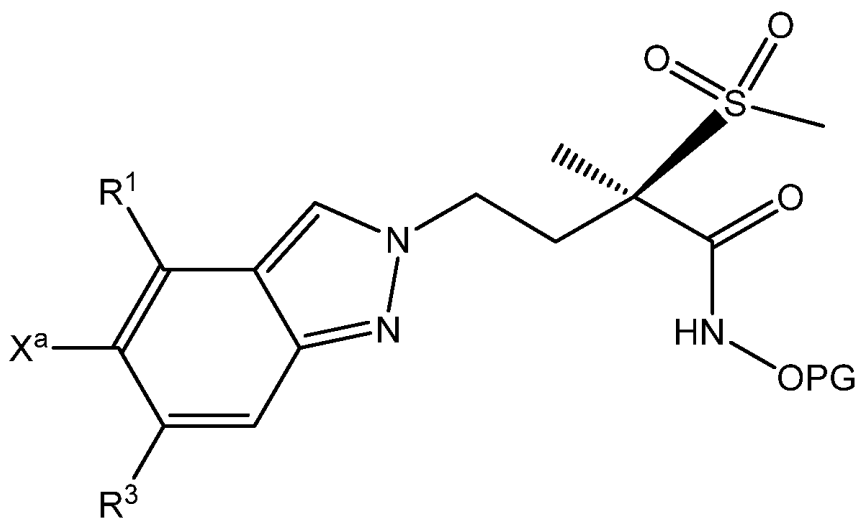
d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII



VIII

en la que R^{1A} , R^{2A} y R^{3A} poseen los mismos significados respectivos que en fórmula I y X^b representa yodo o bromo (y preferentemente yodo), con un compuesto de fórmula VIa

15

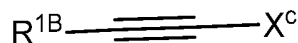


VIa

en la que R^1 y R^3 poseen los mismos significados respectivos que en fórmula I, X^a representa etinilo y PG posee el mismo significado que en fórmula II, mediante el uso de la técnica general de reacción 4 (esta reacción

también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de fórmula VIa y el (R)-enantiómero después puede obtenerse mediante separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

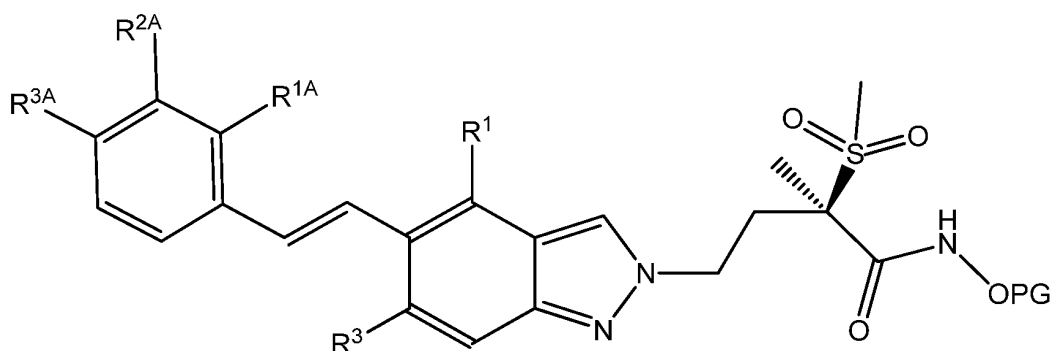
e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX



IX

5 en la que $\text{R}^{1\text{B}}$ posee el mismo significado que en fórmula I y X^{C} representa yodo o bromo (y preferentemente yodo), con un compuesto de fórmula VIa tal como se define en la sección d) anterior, mediante el uso de la técnica general de reacción 4 (esta reacción también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de fórmula VIa y el (R)-enantiómero después puede obtenerse mediante separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

10 f) hidrogenación de un compuesto de fórmula X



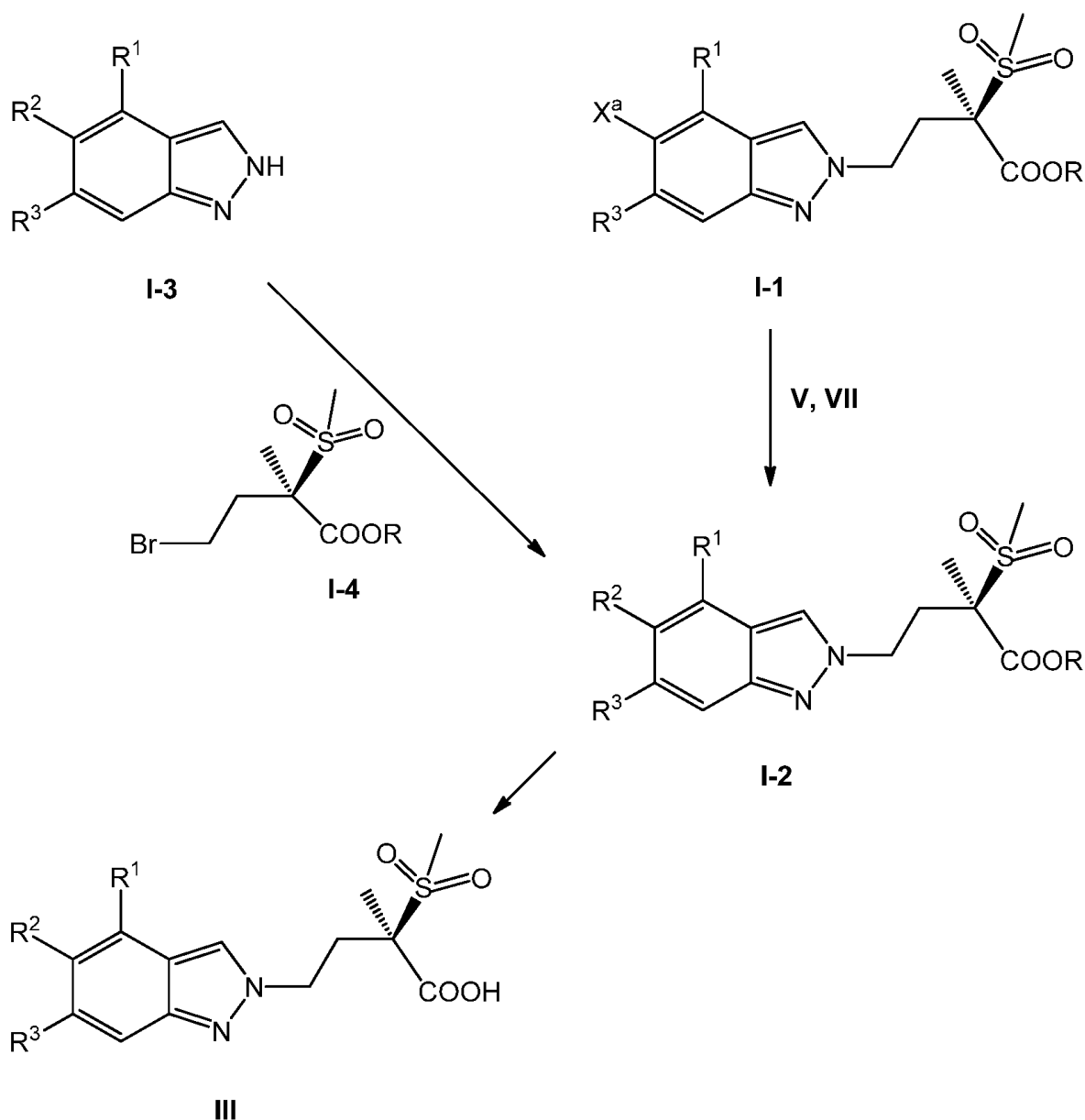
X

15 en la que R^1 , R^3 , $\text{R}^{1\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{A}}$ y $\text{R}^{3\text{A}}$ poseen los mismos significados respectivos que en fórmula I y PG posee el mismo significado que en fórmula II, mediante el uso de la técnica general de reacción 5 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de fórmula X y el (R)-enantiómero después puede obtenerse mediante separación de HPLC quiral del producto de reacción).

Preparación de los productos intermedios de síntesis de las fórmulas III, IV, Va, Vb, VI, VIa, VII, VIII, IX y X:

Compuestos de fórmula III:

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar como se resume en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

En el Esquema 1, R¹, R² y R³ poseen los mismos significados respectivos que en fórmula I, X^a representa un halógeno como yodo o bromo y R representa alquilo (C₁-C₅), alilo o bencilo. Las reacciones también se pueden llevar a cabo con material racémico y el (R)-enantiómero se puede obtener mediante la separación de HPLC quiral en cualquier etapa cuando sea adecuado.

Los derivados de fórmula I-1 se pueden hacer reaccionar (Esquema 1) con los derivados del éster o ácido borónico de fórmula Va o Vb mediante el uso de la técnica general de reacción 3 (X^a representa bromo o yodo) o con los derivados de alquino de fórmula VII mediante el uso de la técnica general de reacción 4 (X^a representa yodo), lo cual proporciona los derivados de fórmula I-2. En forma alternativa, el último también se puede obtener (después de la separación de los derivados isoméricos de 1H-indazol-1-ilo obtenidos como productos secundarios) mediante la reacción de los derivados de indazol de fórmula I-3 con los derivados de bromo de fórmula I-4. Los compuestos de fórmula I-2 se pueden transformar en los derivados de ácido carboxílico de fórmula III mediante el uso de la técnica general de reacción 6.

15 Compuestos de fórmula IV:

Los compuestos de fórmula IV se encuentran disponibles en el mercado (PG = THP, tBu, COOtBu o alilo) o se pueden preparar de acuerdo con el documento WO 2010/060785 (PG = (2-metilpropoxi)etilo) o Marmor y Maerker,

J. Org. Chem. (1972), 37, 3520-3523 (PG = COtBu).

Compuestos de fórmula Va:

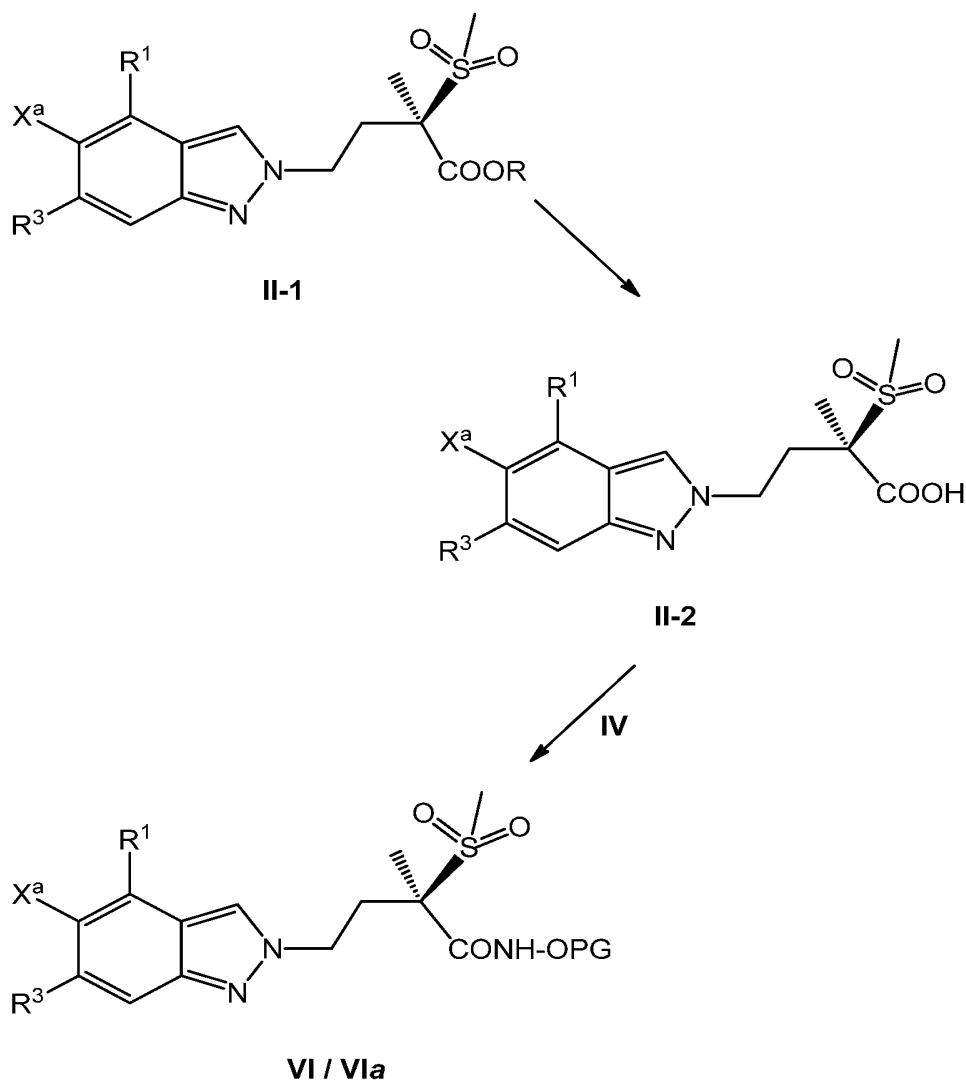
- Los compuestos de fórmula Va en la que A es un enlace y D¹ y D² cada uno representan H o alquilo (C₁-C₂) se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con Sleveland y col., Org. Process Res. Dev.(2012), 16, 1121-1130 a partir de tri(alquilo(C₁-C₂))borato y los derivados de bromo correspondientes disponibles en el mercado (seguido, de forma opcional, por la hidrólisis ácida). Los compuestos de fórmula Va en la que A representa un enlace y D¹ y D² juntos representan CH₂C(Me)₂CH₂ o C(Me)₂C(Me)₂ se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con el documento WO 2012/093809, a partir de bis(pinacolato)diborano o 5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (ambos disponibles en el mercado) con los correspondientes derivados de bromo disponibles en el mercado de fórmula VIII. Los compuestos de fórmula Va en donde A es CH=CH y D¹ y D² cada uno representan H se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con Perner y col., Biorg. Med. Chem. Lett. (2005), 15, 2803-2807 mediante la reacción de catecol borano en los derivados de alquino adecuados seguido de la hidrólisis ácida.

Compuestos de fórmula Vb:

- Los compuestos de fórmula Vb en la que D¹ y D² cada uno representan H o alquilo (C₁-C₂) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII en la que X^c representa H con los ácidos 4-halo-fenil borónicos o ésteres de boronato adecuados que se describen en el documento WO 2010/100475 o WO 03/050132.

Compuestos de las fórmulas VI y VIa:

Los compuestos de fórmulas VI y VIa se pueden preparar tal como se resume en el Esquema 2 a continuación.

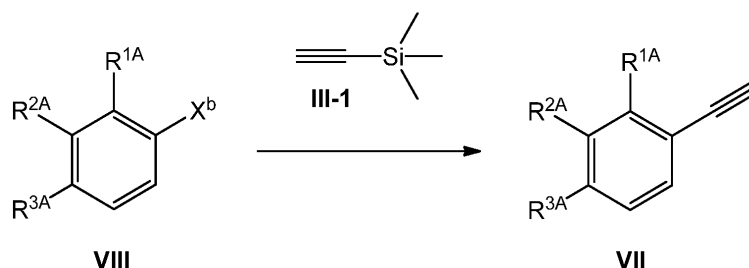


En el Esquema 2, R¹ y R³ poseen los mismos significados respectivos que en la fórmula I, R representa alquilo (C₁-C₅), alilo o bencilo, X^a representa un halógeno (como yodo o bromo) o etinilo y PG posee el mismo significado que en la fórmula II. Las reacciones también se pueden llevar a cabo con material racémico y el (R)-enantiómero se puede obtener mediante la separación de HPLC quiral en cualquier etapa cuando sea adecuado.

- 5 Los derivados de fórmula II-1 se pueden transformar (Esquema 2) en los derivados del ácido carboxílico de fórmula II-2 mediante el uso de la técnica general de reacción 6 y hacer reaccionar además con los compuestos de fórmula IV mediante el uso de la técnica general de reacción 2 y de ese modo se proporcionan los compuestos de fórmula VI (X^a = halógeno) o VIa (X^a = etinilo).

Compuestos de fórmula VII:

- 10 Los compuestos de fórmula VII se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar tal como se resume en el Esquema 3 a continuación.



Esquema 3

- 15 En el Esquema 3, R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} poseen los mismos significados respectivos que en la fórmula I y X^b representa un halógeno como bromo o yodo.

- Los derivados de fórmula VIII en la que X^b representa bromo se pueden transformar (Esquema 3) en los derivados correspondientes en donde X^b representa yodo mediante la reacción con NaI en presencia de CuI y *trans*-N,N'-dimetilciclohexandiamina. Los compuestos resultantes de fórmula VIII en la que X^b representa yodo se pueden hacer reaccionar con trimetilsililacetileno (III-1) en presencia de CuI y PdCl₂(PPh₃)₂ seguido del tratamiento con una base inorgánica como K₂CO₃ en un disolvente alcohólico apropiado como MeOH, o mediante tratamiento con TBAF en THF, lo cual proporciona los derivados de fórmula VII.
- 20

Compuestos de fórmula IX:

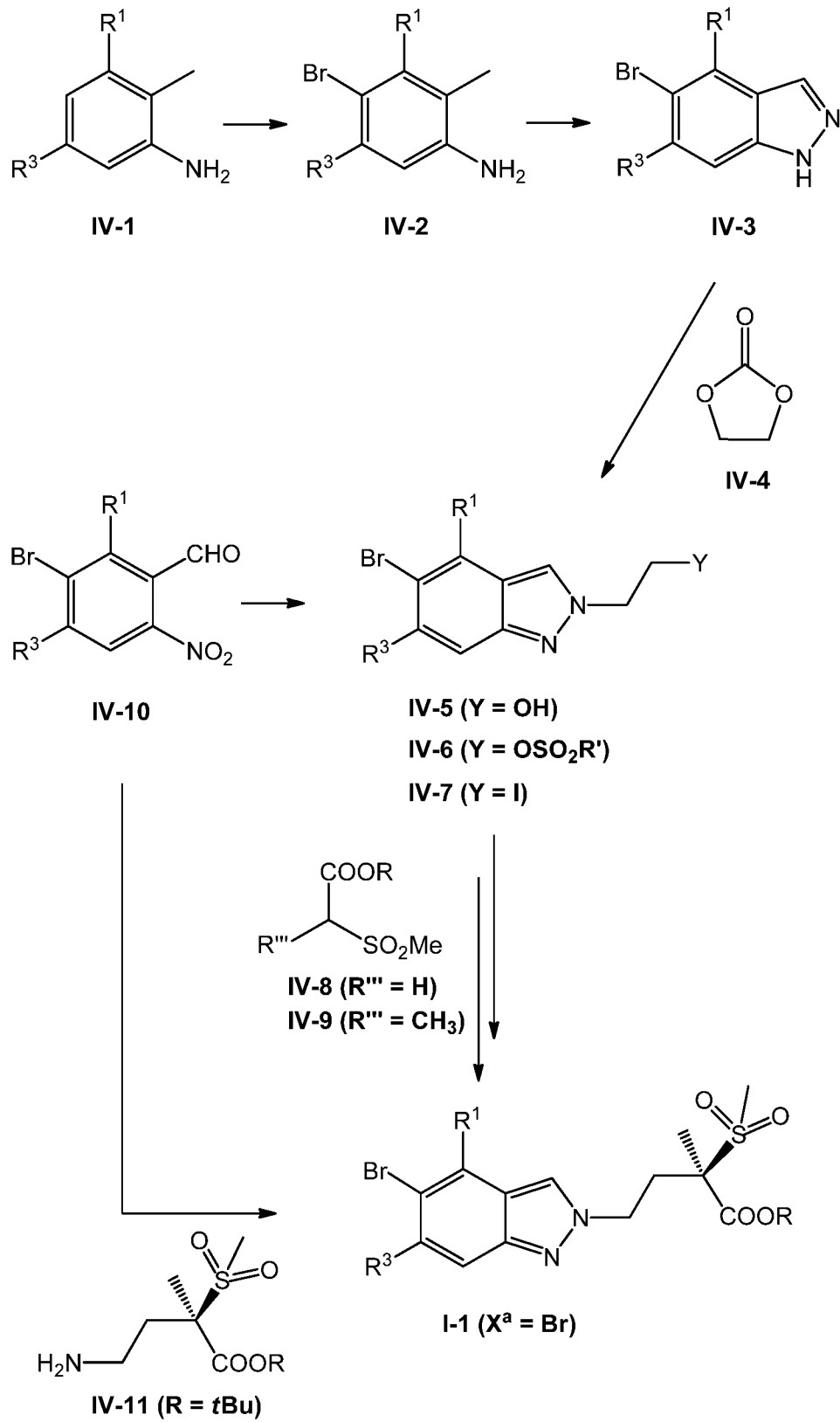
Los compuestos de fórmula IX en la que X^c representa yodo se pueden preparar mediante yodación de los compuestos correspondientes en donde X^c sería H con yodo en presencia de una base inorgánica como KOH.

- 25 *Compuestos de fórmula X:*

Los compuestos de fórmula X se pueden preparar en analogía al procedimiento que se describe en la sub-sección b) de la sección titulada "Preparación de los compuestos de fórmula II".

Otros productos intermedios de síntesis y materiales de partida:

- 30 Los compuestos de fórmula I-1 en la que X^a representa bromo se pueden preparar tal como se resume en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

En el Esquema 4, R¹ y R³ poseen los mismos significados que en fórmula I, R representa alquilo (C₁-C₅), alilo o bencilo e Y representa I, OH o OSO₂R' en donde R' representa Me, CF₃ o toliolo.

5 Los compuestos de fórmula IV-1 se pueden hacer reaccionar (Esquema 4) con NBS, lo cual proporciona los

derivados de fórmula IV-2. El último se puede hacer reaccionar tal como se describe en el documento WO 2012/037410 con NaNO_2 en presencia de AcOH , lo cual proporciona los derivados de indazol de fórmula IV-3. Los compuestos de fórmula IV-3 se pueden hacer reaccionar con 1,3-dioxolan-2-one (IV-4) en presencia de NaH , lo cual proporciona, después de la separación de los derivados isoméricos de 2-(1H-indazol-1-il)etanol, los compuestos de fórmula IV-5. En forma alternativa, los últimos compuestos se pueden obtener mediante la reacción de los compuestos de fórmula IV-10 con etanolamina en presencia de trialquilfosfito. Los compuestos de fórmula IV-5 se pueden transformar en forma secuencial en los derivados de las fórmulas IV-6 y IV-7 mediante el uso de las técnicas generales de reacción 7 y 8 respectivamente. Los compuestos de fórmula IV-7 se pueden hacer reaccionar ya sea con los derivados de 2-(metilsulfonyl)acetato de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) de fórmula IV-8 en presencia de NaH , seguido de la alquilación con MeI en presencia de NaH , o directamente con un derivado de 2-(metilsulfonyl)propanoato de fórmula IV-9 en presencia de NaH , lo cual proporciona los compuestos de fórmula I-1 en donde X^a representa bromo. Los compuestos de fórmula I-1 en donde R es *terc*-butilo se pueden obtener también mediante la reacción de los compuestos de fórmula IV-10 con la amina de fórmula IV-11 en presencia de trialquilfosfito. En forma eventual, el último se puede transformar en los compuestos de fórmula I-1 en donde X^a representa yodo mediante la reacción con NaI en presencia de CuI y *trans*-N,N-dimetilciclohexandiamina.

Los compuestos de fórmula II-1 en la que X^a representa un grupo etinilo se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I-1 en donde X^a representa bromo mediante la reacción con NaI en presencia de CuI y *trans*-N,N'-dimetilciclohexandiamina. Los compuestos resultantes de fórmula I-1 en donde X^a representa yodo se pueden hacer reaccionar con trimetilsililacetileno en presencia de CuI y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, seguido del tratamiento con una base inorgánica como K_2CO_3 en un disolvente alcohólico apropiado como MeOH , o mediante tratamiento con TBAF en THF.

Los compuestos de las fórmulas III-1, IV-1, IV-4, IV-8, IV-9 y IV-10 se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

El compuesto de fórmula IV-11 se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula I-4 en donde R representa *t*Bu mediante la sustitución nucleofílica con azida de sodio en DMF a una temperatura que varía entre t_a y 80°C y la subsiguiente reducción de la azida mediante el uso de hidrógeno en presencia de un catalizador como Pd/C en un disolvente como MeOH , EA o una mezcla de los mismos. En forma alternativa, la azida puede reducirse a la amina correspondiente de fórmula IV-11 mediante el uso de PPh_3 en un disolvente acuoso como THF a una temperatura entre t_a y 60°C . La amina quiral puede obtenerse a partir del bromuro quiral de fórmula I-4, o mediante la separación del producto intermedio de azida racémica o de la amina racémica mediante el uso de técnicas de HPLC quiral. El compuesto de fórmula I-4 en donde R representa *t*Bu se puede preparar en analogía con el procedimiento descrito en el documento WO 2011/073845 para el compuesto de fórmula I-4 en donde R representa Et.

Los compuestos de fórmula VIII en donde X^b representa bromo se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de fórmula VIII en donde X^b representa yodo se pueden obtener a partir de los correspondientes derivados de bromo mediante la reacción con NaI en presencia de una sal de cobre (I) y un ligando como *trans*-N,N'-dimetilciclohexa-1,2-diamina en un disolvente como dioxano a una temperatura que varía entre t_a y 100°C , o en un horno microondas a 150°C .

Las realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes Ejemplos, los cuales sirven para ilustrar la invención en más detalle sin limitar su alcance de ninguna manera.

Ejemplos

Todas las temperaturas se establecen en $^\circ\text{C}$. Excepto que se indique lo contrario, las reacciones ocurren a temperatura ambiente.

Las caracterizaciones analíticas de TLC se llevaron a cabo con placas de 0.2 mm: Merck, gel de sílice 60 F254. La elusión se lleva a cabo con EA, Hept, DCM, MeOH o sus mezclas. La detección se realizó con UV o con una solución de KMnO_4 (3 g), K_2CO_3 (20 g), NaOH al 5 % (3 ml) y H_2O (300 ml) con calentamiento posterior.

Las CC se llevaron a cabo mediante el uso de gel de sílice Brunswig 60A (0.032-0.63 mm), o mediante el uso de un sistema ISCO CombiFlash y cartuchos de SiO_2 pre envasados y la elusión se llevó a cabo con mezclas de Hept-EA o DCM- MeOH con un gradiente apropiado. Cuando los compuestos contenían una función ácida, se añadió 1 % de AcOH al/los eluyente/s. Cuando los compuestos contenían una función básica, se añadió NH_4OH ac. al 25 % a los eluyentes.

Los compuestos se caracterizaron mediante $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz) (Varian Oxford); o mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos δ se proporcionan en ppm en relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, p = quintuplete, hex = sextete, hep = septete, m = múltiplete, a = amplio; las constantes de acoplamiento J se proporcionan en Hz. En forma alternativa, los compuestos se caracterizaron mediante LC-MS (Sciex API 2000 con Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o una Agilent cuádrupolar MS 6140 con Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); mediante TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄); o mediante el punto de fusión.

Los datos analíticos de la LC-MS se obtuvieron mediante el uso de las siguientes respectivas condiciones:

• Datos de MS 1:

- Columna: Zorbax SB-Aq, 3,5 μm , 4,6 x 50 mm;
- Volumen de inyección: 1 μl ;
- 5 ◦Temperatura del horno de columna: 40 °C;
- Detección: UV 210 nm, ELSD y MS;
- Modo de ionización MS: ESI+;
- Eluyentes: A: H₂O + 0,04 % TFA; y B: MeCN;
- 10 ◦Velocidad de flujo: 4,5 ml/min;
- Gradiente: 5 % B a 95 % B (0,0 min - 1,0 min), 95 % B (1,0 min - 1,45 min).

• Datos de MS2:

- Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1 x 50 mm de Waters, termostatzado en Acquity UPLC Column Manager a 60 °C;
- Bomba: Waters Acquity Binary, Solvent Manager;
- 15 ◦MS: Dectector Waters SQ;
- DAD: Dectector Acquity UPLC PDA;
- ELSD: Acquity UPLC ELSD;
- Eluyentes: A: H₂O + 0,05 % TFA; y B: MeCN+ 0,045 % TFA;
- Procedimiento de elusión: gradiente: 2 % B a 98 % B durante 2,0 min;
- 20 ◦Velocidad de flujo: 1,0 ml/min;
- Detección: UV 214 nm y ELSD.

La cantidad de decimales proporcionados para el/los pico/s de [M+H⁺] correspondiente/s de cada compuesto sometido a ensayo depende de la precisión del dispositivo de LC-MS que se utilice.

- 25 Las purificaciones de la prep-HPLC se llevaron a cabo en un sistema Gilson HPLC, equipado con un procesador automático de muestras Gilson 215, bombas Gilson 333/334, sistema de detección Dionex MSQ Plus y un detector de UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD-3000), mediante el uso de las siguientes respectivas condiciones:

• Procedimiento 1:

- Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μm , 30 x 75 mm;
- Velocidad de flujo: 75 ml/min;
- 30 ◦Eluyentes: A: H₂O + 0,1 % HCOOH; B: MeCN + 0,1 % HCOOH;
- Gradiente: 90 % A a 5 % A (0,0 min - 4,0 min), 5 % A (4,0 min - 6,0 min).

• Procedimiento 2:

- Columna: Waters XBridge C18, 10 μm , 30 x 75 mm;
- Velocidad de flujo: 75 ml/min;
- 35 ◦Eluyentes: A: H₂O + 0,1 % HCOOH; B: MeCN + 0,1 % HCOOH;
- Gradiente: 70 % A a 5 % A (0,0 min - 3,5 min), 5 % A (3,5 min - 6,0 min).

• Procedimiento 3:

- Columna: Waters XBridge C18, 10 μm , 30x75 mm;
- Velocidad de flujo: 75 ml/min;
- 40 ◦Eluyentes: A: H₂O + 0,5 % de solución NH₄OH (25 %); B: MeCN;
- Gradiente: 90 % A a 5 % A (0,0 min - 4,0 min), 5 % A (4,0 min - 6,0 min).

Además, se llevaron a cabo HPLC quirales semi-preparativas mediante el uso de las siguientes condiciones.

Procedimiento A de HPLC quiral semi-preparativa:

- 45 La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralPak AS-H (20 x 250 mm, 5 μM) mediante el uso de las condiciones de mezcla de eluyente, velocidad de flujo y detección, indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen mediante elusión de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak AS-H (4,6 x 250 mm, 5 μM) mediante el uso de la misma mezcla de eluyente con la velocidad de flujo indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

50 Procedimiento B de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralPak AY-H (20 x 250 mm, 5 μM) mediante el uso de las condiciones de mezcla de eluyente, velocidad de flujo y detección, indicadas entre paréntesis

en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen mediante elusión de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak AY-H (4,6 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de la misma mezcla de eluyente con la velocidad de flujo indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

5 Procedimiento C de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralCel OD-H (20 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de las condiciones de mezcla de eluyente, velocidad de flujo y detección, indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen mediante elusión de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralCel OD-H (4,6 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de la misma mezcla de eluyente con la velocidad de flujo indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

Procedimiento D de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralCel OJ-H (20 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de las condiciones de mezcla de eluyente, velocidad de flujo y detección, indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen mediante elusión de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralCel OJ-H (4,6 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de la misma mezcla de eluyente con la velocidad de flujo indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

Procedimiento E de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralCel AD-H (20 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de las condiciones de mezcla de eluyente, velocidad de flujo y detección, indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen mediante elusión de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralCel AD-H (4,6 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de la misma mezcla de eluyente con la velocidad de flujo indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

Procedimiento F de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralPak IA (20 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de las condiciones de mezcla de eluyente, velocidad de flujo y detección, indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen mediante elusión de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak IA (4,6 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de la misma mezcla de eluyente con la velocidad de flujo indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

Procedimiento G de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralPak ASV (20 x 250 mm; 5 µM) mediante el uso de las condiciones de mezcla de eluyente, velocidad de flujo y detección, indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

PREPARACIONES:

Preparación A: (RS)-4-(5-bromo-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A.i. 2-(5-bromo-2H-indazol-2-il)etanol:

40 Variante I:

Una solución de 5-bromo-1H-indazol (10 g; comercial) en DMF (330 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató poco a poco con NaH (en 60 % de aceite mineral; 2,41 g). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la ta, se agitó de forma adicional a ta durante 1 h, se trató con carbonato de etileno (17,9 g) y se calentó durante 3 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con solución de NaHSO₄ ac. al 10 % (150 ml) y se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (5,4 g; rendimiento del 44 %).

45 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,95 (dd, J = 0,9, 1,9 Hz, 1H); 7,57 (td, J = 0,9, 9,1 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1H); 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,44 (t, J = 5,4 Hz, 2H); 3,85 (q, J = 5,4 Hz, 2H).

50 MS1 (ESI, m/z): 243,0 [M+H⁺] para C₉H₉N₂OBr; t_R = 0,65 min.

Variante II:

A una solución de 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (4,89 g; 21,3 mmol) en MeOH (53,9 ml) se añadió etanolamina (1,3 ml, 21,5 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó hasta secarse. El residuo se absorbió en P(OEt)₃ (36,5 ml) y la mezcla se sumergió en un baño de aceite calentado a 150 °C durante 20 min. Después de enfriar y concentrar hasta la sequedad, el residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el indazol del título como un sólido amarillo (2,12 g; rendimiento del 41 %).

Los datos de RMN son idénticos a los informados para el producto de la Variante I.

A.ii. Metansulfonato de 3-(5-bromo-2H-indazol-2-il)etilo:

Una solución del producto intermedio A.i (5,37 g) en DCM (80 ml) y TEA (4,5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con MsCl (1,94 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se dejó alcanzar a temperatura ambiente y se trató con solución de Na₂CO₃ sat. ac. (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ sat. ac., se secó sobre Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (3,3 g, rendimiento del 47 %).

MS1 (ESI, m/z): 320,9 [M+H⁺] para C₁₀H₁₁N₂O₃BrS; t_R = 0,76 min.

A.iii. 5-bromo-2-(3-yodoetil)-2H-indazol:

Se añadió una solución del producto intermedio A.ii (3,3 g) en 2-butanona (42 ml) y NaI (2,89 mg, 19,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y EA (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. de Na₂SO₃ (25 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (3,22 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,41 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 0,9, 1,9 Hz, 1H); 7,59 (td, J = 0,9, 9,1 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1); 4,76 (t, J = 5,4 Hz, 2H); 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 350,84 [M+H⁺] para C₉H₉N₂BrI; t_R = 0,86 min.

A.iv. 4-(5-bromo-2H-indazol-2-il)-2-(metilsulfonil)butanoato de (RS)-etilo:

A una suspensión de NaH (0,556 g; 13,9 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C se añadió lentamente acetato de etil metilsulfonilo (3 ml; 25 mmol). Se dejó entibiar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Una solución del producto intermedio A.iii (3,21 g; 9,17 mmol) en DMF (53 ml) se añadió por goteo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa de NaHSO₄ (25 ml) al 20 % y la mezcla se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta secarse. El producto bruto (6,33 g) se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (4,68 g), contaminado con el exceso de acetato de etilmetilsulfonil.

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,37 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,96 (dd, J = 0,9, 1,9 Hz, 1H); 7,57 (td, J = 0,9, 9,1 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1H); 4,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,96-4,08 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,55-2,63 (m, 2H); 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

A.v. 4-(5-bromo-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de (RS)-etilo:

Variante I:

Cs₂CO₃ (4,96 g; 15,2 mmol) se añadió a temperatura ambiente a una solución del producto intermedio A.iv (4,68 g; 12 mmol) en DMF (67,1 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió CH₃I (3 ml; 48,1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Después se añadieron más Cs₂CO₃ (1,96 g, 6,02 mmol) y CH₃I (0,751 ml; 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua (20 ml) y EA (40 ml). Se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo con EA (4 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (2,91 g, rendimiento del 60 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,41 (s, 1H); 7,96 (m, 1H); 7,57 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1H); 4,58-4,69 (m, 1H); 4,42-4,54 (m, 1H); 3,88-4,05 (m, 2H); 3,10 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 1H); 2,44 (superpuesto m, 1H); 1,58 (s, 3H); 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Variante II:

A una solución del producto intermedio A.iii (0,537 g; 1,53 mmol) y 2-(metilsulfonil)propanoato de etilo (0,303 g; 1,68 mmol) en DMF (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,997 g; 3,06 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua (30 ml) y se diluyeron las dos capas con EA (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron hasta secarse. El producto bruto se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,171 g, rendimiento del 28 %).

Los datos de RMN son idénticos a los informados para el producto de la Variante I.

A.vi. (RS)-4-(5-bromo-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A una solución enfriada en hielo del producto intermedio A.v (2,91 g; 7,23 mmol) en THF-MeOH-H₂O (2-2-1, 81 ml) se añadió LiOH.H₂O (1,19 g; 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Los disolventes se evaporaron in vacuo y el residuo se secó a un peso constante. El sólido resultante se absorbió en DMF (70 ml) y HOBT.H₂O (1,96 g, 14,5 mmol), TEA (3,2 ml; 23 mmol), NH₂-OTHP (1,72 g, 14,7 mmol) y EDC (2,72 g, 14,2 mmol) se añadieron de forma sucesiva. La suspensión después se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadieron más EDC (0,699 g, 3,65 mmol), NH₂-OTHP (0,86 g, 7,36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. Se añadieron agua (50 ml) y EA (70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (15 ml), NaHCO₃ sat. (15 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillento (2,17 g, rendimiento del 63 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,3 (s a, 1H); 8,39 (m, 1H); 7,92-7,96 (m, 1H); 7,55-7,60 (m, 1H); 7,30 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1H); 4,89-4,95 (m, 1H); 4,49-4,59 (m, 1H); 4,32-4,43 (m, 1H); 3,95-4,16 (m, 1H); 3,47-3,53 (m, 1H); 3,05 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,76-2,86 (m, 1H); 2,34-2,46 (m, 1H); 1,61-1,71 (m, 3H); 1,46-1,58 (m, 3H); 1,51 (s, 1,5H); 1,48 (s, 1,5H).

MS1 (ESI, m/z): 474,05 [M+H⁺] para C₁₈H₂₄N₃O₅BrS; t_R = 0,80 min.

Preparación B: (RS)-4-(5-bromo-6-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*B.i. 2-(5-bromo-6-fluoro-2H-indazol-2-il)etanol:*

A una solución de 5-bromo-4-fluoro-2-nitrobenzaldehído (2,0 g; 8,06 mmol; comercial) en MeOH (5 ml) se añadió etanolamina (0,61 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó hasta secarse. El residuo se absorbió en P(OEt)₃ (14 ml) y la mezcla se sumergió en un baño de aceite calentado a 150 °C durante 20 min. Después de enfriar y concentrar hasta la sequedad, el residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el indazol del título como un sólido amarillo (1,17 g, rendimiento del 56 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (s, 1H); 7,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 4,49-4,53 (m, 2H); 4,09-4,15 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 258,97 [M+H⁺] para C₉H₈N₂OBrF; t_R = 0,64 min.

B.ii. (RS)-4-(5-bromo-6-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A partir del producto intermedio B.i (1,3 g, 5,02 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapas A.ii a A.v, se obtuvo el compuesto del título como una espuma incolora (1,2 g; rendimientos: 95 % para la formación de mesilato, 96 % para la formación de yoduro, 93 % (Variante I) y 86 % (Variante II) para la alquilación, 60 % para la saponificación y 95 % para el acoplamiento de amidas con THPO-NH₂).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,4 (s a, 0,5H); 11,3 (s a, 0,5H); 8,44 (s a, 1H); 8,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,54-7,60 (m, 1H); 4,92-4,96 (m, 0,5H); 4,87-4,91 (m, 0,5H); 4,47-4,59 (m, 1H); 4,30-4,43 (m, 1H); 3,97-4,16 (m, 1H); 3,72 (m, 0,5H); 3,45-3,55 (m, 1H); 3,05 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,76-2,86 (m, 1H); 2,34-2,46 (m, 1H); 1,61-1,71 (m, 2H); 1,46-1,58 (m, 2H); 1,51 (s, 1,5H); 1,49 (s, 1,5H).

MS1 (ESI, m/z): 492,04 [M+H⁺] para C₁₈H₂₃N₃O₅BrFS; t_R = 0,81 min.

Preparación C: 4-(5-bromo-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-etilo:

A una suspensión enfriada en hielo de NaH (60 % en aceite mineral, 0,21 g, 5,12 mmol) en DMF (3,2 ml) se añadió lentamente una solución de 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (1 g; 4,65 mmol) en DMF (3,7 ml), manteniendo la IT por debajo de 6 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C; después se añadió 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-etilo (1,67 g; 5,81 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2012/137099) en solución en DMF (1,8 ml), manteniendo la IT por debajo de 3 °C. La mezcla se entibió a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHSO₄ ac. (15 %, 5 ml), agua (50 ml) y EA (25 ml). Se separaron las dos fases y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (gradiente Hept-EA) para obtener primero el regioisómero de 1-indazol (0,9 g, rendimiento del 46 %) y después el regioisómero del título (0,8 g, rendimiento del 39 %), aún contaminado con 20 % del regioisómero de 1-indazol.

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,68 (s, 1H); 7,35-7,45 (m, 2H); 4,65 (m, 1H); 4,49 (m, 1H); 3,85-4,06 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,86 (m, 1H); 2,47 (recubierto con DMSO; m, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 423,01 [M+H⁺] para C₁₅H₁₈N₂O₄BrFS; t_R = 0,86 min.

Preparación D: 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:

Una mezcla de bis(pinacolato)diboro (1,15 g; 4,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,248 g; 0,3 mmol) y KOAc (1,27 g; 13 mmol) se enjuagó con nitrógeno durante 15 min y se trató con una solución de 4-bromo-3-fluorotioanisol (1 g; 4,3 mmol; comercial) en dioxano (17 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (0,84 g, rendimiento del 73 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,61 (dd, J = 6,5, 7,9 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 1,7, 10,2 Hz, 1H); 2,47

(s, 3H); 1,34 (s, 12H).

MS1 (ESI, m/z): 269,2 [M+H⁺] para C₁₃H₁₈O₂BFS; t_R = 0,96 min.

Preparación E: (2RS)-4-(5-etinil-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

5 *E.i. Éster etílico del ácido (RS)-4-(5-Yodo-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-butírico:*

En un vial microondas se añadió una solución del producto intermedio A.v (0,592 g; 1,47 mmol) en 1,4-dioxano (2,4 ml), *trans*-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,026 ml; 0,165 mmol; 0,11 eq.), NaI (0,445 g, 2,94 mmol) y después Cul (0,029 g, 0,149 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 180 °C durante 20 min. Se añadió agua (10 ml) y EA (30 ml). La capa acuosa se extrajo una vez con EA (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,55 g; rendimiento del 74 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,37 (s a, 1H); 8,14 (s a, 1H); 7,43 (s a, 2H); 4,56-4,68 (m, 1H); 4,40-4,52 (m, 1H); 3,89-4,04 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,76-2,89 (m, 1H); 2,39-2,45 (superpuesto m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 451,0 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₂O₄IS; t_R = 0,85 min.

E.ii. 2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((trimetilsilil)etinil)-2H-indazol-2-il)butanoato de (RS)-etilo:

Cul (0,04 g, 0,22 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,08 g, 0,11 mmol) se introdujeron en un matraz de fondo circular de dos cuellos. Después del enjuague con nitrógeno durante 30 min, una solución del producto intermedio E.i (0,5 g; 1,11 mmol) en THF desgasificado (8 ml) se añadió seguido de trimetilsililacetileno (0,17 ml; 1,22 mmol). Se añadió TEA desgasificado (0,39 ml, 2,78 mmol) por goteo y la reacción continuó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta secarse y el residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como una goma marrón (0,43 g, rendimiento del 93 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,46 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 1,2, 8,9 Hz, 1H); 4,58-4,71 (m, 1H); 4,42-4,55 (m, 1H); 3,84-4,07 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,79-2,92 (m, 1H); 2,39-2,53 (superpuesto m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 0,24 (s, 9H).

MS (ESI, m/z): 421,2 [M+H⁺] para C₂₀H₂₈N₂O₄SSi; t_R = 0,96 min.

E.iii. 4-(5-etinil-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (RS)-etilo:

A una solución del producto intermedio E.ii (0,2 g; 0,48 mmol) en THF (1 ml) se añadió TBAF (1M en THF; 0,37 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó mediante CC (gradiente Hept-EA) para obtener el compuesto del título como una goma rosácea (0,1 g, rendimiento del 61 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,46 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,24 (dd, J = 1,2, 8,9 Hz, 1H); 4,59-4,71 (m, 1H); 4,42-4,55 (m, 1H); 4,04 (s, 1H); 3,86-4,07 (superpuesto m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,78-2,92 (m, 1H); 2,39-2,54 (superpuesto m, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 349,1 [M+H⁺] para C₁₇H₂₀N₂O₄S; t_R = 0,80 min.

35 *E.iv. (2RS)-4-(5-etinil-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

A partir del producto intermedio E.iii (0,1 g; 0,28 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.vi (saponificación y acoplamiento de amidas con THPO-NH₂), se obtuvo la amida del título como una espuma blanquecina (0,087 g; 75 % de rendimiento después de 2 etapas).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,4 (s, 1H); 8,44 (s a, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,56-7,62 (m, 1H); 7,23 (dd, J = 1,2, 8,9 Hz, 1H); 4,90-4,97 (m, 1H); 4,48-4,61 (m, 1H); 4,31-4,45 (m, 1H); 4,03-4,14 (superpuesto m, 1H); 4,03 (s, 1H); 3,46-3,56 (m, 1H); 3,06 (s, 3x 0,5H); 3,04 (s, 3x 0,5H); 2,76-2,90 (m, 1H); 2,34-2,48 (superpuesto m, 1H); 1,62-1,72 (m, 3H); 1,47-1,58 (m, 6H).

MS (ESI, m/z): 420,2 [M+H⁺] para C₂₀H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,77 min.

Preparación F: 4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-etilo:

45 *F.i. 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2H-indazol:*

Una mezcla de 5-bromo-1H-indazol (9,1 g, 46,2 mmol), ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico (8,24 g, 48,5 mmol), K₂CO₃ (21 g, 152 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3,2 g, 2,77 mmol) se enjuagó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió dioxano (255 ml) y agua (70 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 23 h. Después de enfriar, se añadió agua (100 ml) y EA (80 ml) y se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta secarse. El residuo se trituró en DCM (30 ml) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (4,08 g, rendimiento del 36 %). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante CC (Hept-EA con gradiente) para obtener más compuesto del título como un sólido amarillo claro (3,65 g, rendimiento del 33 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 13,0 (s a, 1H); 8,09 (s a, 1H); 7,83 (s a, 1H); 7,55-7,60 (m, 1H); 7,41-7,49 (m, 2H); 6,83-6,95 (m, 2H); 3,79 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 434,2 [M+H⁺] para C₁₄H₁₁N₂O_F; t_R = 0,84 min.

F.ii. 4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-etilo:

A partir del producto intermedio F.i (4,07 g; 15,1 mmol) y 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-etilo (5,22 g; 18,2 mmol, preparado como se describe en el documento WO 2012/137099) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación C, se obtuvo el compuesto del título como una goma incolora (2,03 g, rendimiento del 30 %). El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA con gradiente).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,46 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 7,34-7,40 (m, 1H); 6,97-6,85 (m, 2H); 4,60-4,71 (m, 1H); 4,44-4,57 (m, 1H); 3,92-4,08 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,13 (s, 3H); 2,81-2,93 (m, 1H); 2,37-2,53 (superpuesto m, 1H); 1,62 (s, 3H); 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 449,1 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₂O₅FS; t_R = 0,90 min.

El e.e. se determinó mediante HPLC quiral mediante el uso de una columna ChiralPak IA (4,6 x 250 mm, 5 μM) a una velocidad de flujo de 1,4 ml/min (Detección de UV a 210 nm), eluyendo con Hept-EtOH 1-9. Los tiempos de retención obtenidos para el racemato producido en conformidad a partir de 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de rac-etilo fueron respectivamente 5,6 y 10,8 min. El (R)-enantiómero del título fue el segundo compuesto de elusión. El e.e. fue > 99 %.

15 Preparación G: 3-(yodoetil)oxetan-3-ol:

A una solución de 3-etiniloxetan-3-ol (1,097 g; 11,2 mmol; comercial) en MeOH (50 ml) y 1M ac. KOH (28 ml) se añadió yodo (3,549 g; 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Se añadió agua (150 ml) y DCM (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (500 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (2,21 g, rendimiento del 88 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 4,60 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 4,45 (d, J = 6,5 Hz, 2H).

Preparación H: (R)-4-(5-yodo-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-N-[(RS)-(tetrahydro-piran-2-il)oxi]-butanamida:

H.i. Éster etílico del ácido (R)-4-(5-bromo-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-butírico:

A partir de 5-bromo-1H-indazol (2 g; 10,2 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación C, se obtuvo el (R)-enantiómero del título, después de la purificación mediante CC (DCM-EA), como una goma naranja (1,71 g, rendimiento del 42 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,42 (s, 1H); 7,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H); 4,57-4,70 (m, 1H); 4,42-4,55 (m, 1H); 3,86-4,08 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,71-2,91 (m, 1H); 2,40-2,55 (superpuesto m, 1H); 1,60 (s, 3 H); 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 403,0 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₂O₄BrS; t_R = 0,83 min.

H.ii. Éster etílico del ácido (R)-4-(5-yodo-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-butírico:

A partir del producto intermedio H.i (1,57 g; 3,91 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapa E.i, se obtuvo el yoduro del título como una goma amarilla (1,32 g, rendimiento del 75 %).

MS1 (ESI, m/z): 451,0 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₂O₄IS; t_R = 0,85 min.

H.iii. (R)-4-(5-yodo-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-N-[(RS)-(tetrahydro-piran-2-il)oxi]-butanamida:

A partir del producto intermedio H.ii (1 g; 2,22 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.vi (saponificación y acoplamiento de amidas con THPO-NH₂), se obtuvo el compuesto del título como un aceite espeso naranja (0,833 g; 75 % rendimiento después de 2 etapas).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,3 (s a, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,14 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 7,39-7,46 (m, 2H); 4,91 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,05 (s a, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,04 (s, 3x 0,5H); 3,02 (s, 3x 0,5H); 2,82 (m, 1H); 2,41 (superpuesto m, 1H); 1,60-1,71 (m, 3H); 1,45-1,57 (m, 3H); 1,49 (s, 3x 0,5H); 1,47 (s, 3x 0,5H).

MS1 (ESI, m/z): 522,1 [M+H⁺] durante C₁₈H₂₄N₃O₅IS; t_R = 0,81 min.

Preparación I: (R)-4-(5-yodo-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(2-(trimetilsilil)etoxi)butanamida:

A partir del producto intermedio H.ii (0,326 g; 0,72 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.vi (saponificación y acoplamiento de amidas con clorhidrato de O-(2-trimetilsililetil)hidroxilamina (comercial)), se obtuvo el compuesto del título como un aceite espeso naranja (0,36 g; 90 % rendimiento después de las 2 etapas).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,38 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,43-7,48 (m, 2H); 4,52-4,61 (m, 1H); 4,34-4,43 (m, 1H); 3,77-3,84 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,82-2,90 (m, 1H); 2,35-2,42 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,91-0,97 (m, 2H); 0,02 (s, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 538,1 [M+H⁺] para C₁₈H₂₈N₃O₄ISSi; t_R = 0,81 min.

Preparación J: (2R)-4-(5-etinil-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación H (0,502 g; 0,96 mmol) y trimetisilil acetileno (0,151 ml, 1,1 eq.) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapas E.ii y E.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), como una espuma blanquecina (0,3 g; rendimientos: 97 % para el acoplamiento de Sonogashira; 76 % para la escisión de sililo).

- 5 RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,42 (s a, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,24 (dd, J = 1,1, 8,9 Hz, 1H); 4,90-4,97 (m, 1H); 4,50-4,62 (m, 1H); 4,34-4,46 (m, 1H); 4,04 (s, 1H); 3,98-4,15 (superpuesto m, 1H); 3,46-3,57 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,72-2,91 (m, 1H); 2,34-2,53 (superpuesto m, 1H); 1,63-1,74 (m, 3H); 1,46-1,59 (superpuesto m, 3H); 1,53 (s, 1,5H); 1,50 (s, 1,5H).
MS (ESI, m/z): 420,0 [M+H⁺] para C₂₀H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,77 min.

10 **Preparación K: (2R)-4-(4-fluoro-5-yodo-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((RS)-(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

K.i. 4-(4-fluoro-5-yodo-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-etilo:

- 15 A una solución del compuesto de la Preparación C (0,49 g; 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (1,9 ml) se añadió *trans*-N-N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,07 ml, 0,47 mmol), NaI (0,35 g, 2,4 mmol) y CuI (0,045 g, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 180 °C durante 20 min. Se añadió agua (20 ml) y EA (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El producto bruto se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el producto del título como un sólido amarillento (0,21 g).

- 20 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,62 (s, 1H); 7,43-7,51 (m, 1H); 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,57-4,70 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 3,82-4,04 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,79-2,92 (m, 1H); 2,42-2,55 (superpuesto m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 469,01 [M+H⁺] para C₁₅H₁₈N₂O₄FIS; t_R = 0,87 min.

K.ii. (2S)-4-(4-fluoro-5-yodo-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((RS)-(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

- 25 A partir del producto intermedio K.i (0,197 g, 0,42 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.vi (saponificación y acoplamiento de amidas con THPO-NH₂), se obtuvo la amida del título como una espuma beige (0,197 g; 86 % rendimiento después de las 2 etapas).

- 30 RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,3 (s a, 1H); 8,58 (s, 1H); 7,44-7,50 (m, 1H); 7,27-7,33 (m, 1H); 4,90-4,94 (m, 0,5H); 4,85-4,88 (m, 0,5H); 4,49-4,60 (m, 1H); 4,33-4,46 (m, 1H); 3,96-4,13 (m, 1H); 3,41-3,54 (m, 1H); 3,05 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,76-2,91 (m, 1H); 2,34-2,44 (m, 1H); 1,61-1,71 (m, 2H); 1,42-1,58 (m, 5H).
MS1 (ESI, m/z): 540,1 [M+H⁺] para C₁₈H₂₃N₃O₅FIS; t_R = 0,84 min.

Preparación L: Clorhidrato de 3-(4-yodofenil)oxetan-3-amina:

L.i. N-(3-(4-yodofenil)oxetan-3-il)-2-metilpropan-2-sulfanamida:

- 35 BuLi (1,1M en hexanos, 11,4 ml) se añadió por goteo a una solución de 1,4-yodobenceno (4,36 g) en THF (50 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 1 h, una solución de 2-metil-N-oxetan-3-ilidenpropan-2-sulfanamida (1,64 g; comercial) en THF (10 ml) se añadió por goteo durante 30 min a -78 °C. La mezcla de reacción se entibió gradualmente a ta. Después de 1 h, se añadió NH₄Cl sat. y la capa acuosa se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (EA-Hept) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,751 g, rendimiento del 21 %).

- 40 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,35 (s, 1H); 4,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 4,90-4,94 (m, 1H); 4,85-4,88 (m, 1H); 4,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 1,11 (s, 9H).
MS1 (ESI, m/z): 379,97 [M+H⁺] para C₁₃H₁₈NO₂IS; t_R = 0,78 min.

L.ii. Clorhidrato de 3-(4-yodofenil)oxetan-3-amina:

- 45 A una solución del producto intermedio L.i (0,751 g, 1,98 mmol) en DCM (20 ml) se añadió una solución 4M de HCl en dioxano (1,06 ml). Después de agitar durante 30 min a ta, los sólidos se filtraron y se lavaron con Hex (3 ml) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,624 g, rendimiento del 100 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,14-9,30 (m, 3H); 7,82-7,90 (m, 2H); 7,34-7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,80-5,00 (m, 4H).
MS1 (ESI, m/z): 299,89 [M+Na⁺] para C₉H₁₀NOI; t_R = 0,50 min.

Preparación M: 3-(4-yodofenil)-N,N-dimetiloxetan-3-amina:

- 50 A una solución del compuesto de la Preparación L (0,2 g; 0,642 mmol) en DCM (8 ml) se añadió una solución ac. de formaldehído (37 %; 0,15 ml; 1,93 mmol), NaBH(OAc)₃ (0,816 g; 3,85 mmol) y sulfato de sodio (0,03 g). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua (15 ml) y DCM (25 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secar para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,188 g).

- 55 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,63-4,67 (m, 4H); 1,87 (s, 6H).
MS1 (ESI, m/z): 304,1 [M+H⁺] para C₁₁H₁₄NOI; t_R = 0,54 min.

Preparación N: Acetato de ((1S*,2S*)-2-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:

N.i.a Acetato de ((1S,2S*)-2-(2,2-dibromovinil)ciclopropil)metilo y N.i.b. rac-[(1S*,2S*)-2-(2,2-dibromo-vinil)-ciclopropil]-metanol:*

- 5 A una solución de CBr₄ (30,0 g, 88,9 mmol) en DCM (60 ml) enfriada a -20 °C, se añadió por goteo durante 45 min una solución de PPh₃ (45,8 g, 175 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se mantuvo agitada a esta temperatura durante 30 min y después se enfrió a -78 °C. Una solución de acetato de ((1S*,2S*)-2-formilciclopropil)metilo (6,18 g, 43,5 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2012/154204) en DCM (80 ml) se añadió por goteo durante 45 min, manteniendo la IT por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y se dejó entibiar a ta durante 1 h. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó mediante CC (EA-Hept) para obtener el acetato del título como un aceite claro (4,84 g, rendimiento del 37 %) y después el alcohol del título como un aceite claro (2,2 g, rendimiento del 20 %).

Para el producto intermedio N.i.a:

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 3,97 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,61 (m, 1H); 1,33 (m, 1H); 0,78-0,92 (m, 2H).
MS1 (ESI, m/z) : 295,0 [M+H⁺] para C₈H₁₀O₂Br₂; t_R = 0,87 min.

Para el producto intermedio N.i.b:

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 3,47-3,61 (m, 2H); 1,61-1,53 (m, 1H); 1,43 (m, 1H); 1,22-1,34 (m, 1H); 0,74-0,89 (m, 2H).

N.ii. Acetato de ((1S,2S*)-2-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:*

- 20 A una solución del producto intermedio N.i.a (0,5 g; 1,68 mmol) en THF (9,5 ml) se añadió trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (2,98 g; 9,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (EA-Hept) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (0,24 g, rendimiento del 68 %).
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,97 (dd, J = 6,5, 11,7 Hz, 1H); 3,84 (dd, J = 7,5, 11,7 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 1H).

Preparación O: Éster terc-butílico del ácido (R)-4-(5-bromo-6-fluoro-indazol-2-il)-2-metilsulfonyl-2-metil-butírico:

O.i. Éster terc-butílico del ácido (RS)-4-bromo-2-metilsulfonyl-2-metil-butírico:

- 30 A un matraz de fondo circular de dos cuellos que contiene una suspensión enfriada con hielo de 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo (87,8 g, 0,422 mol) en DMF (0,6 L) se añadió poco a poco NaH (60 % en dispersión de aceite, 21,6 g, 0,54 mol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min y a ta durante 25 min. Se añadió 1,2-dibromoetano (0,111 l, 1,28 mol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua (600 ml) y EA (600 ml) y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EA (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA con gradiente) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (80,8 g, rendimiento del 60 %).
- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,49 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,73 (m, 1H); 2,50 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,51 (s, 9H).

O.ii. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-bromo-2-metilsulfonyl-2-metil-butírico:

- 40 El producto intermedio O.i (4 g) se separó mediante el Procedimiento A de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-EtOH 9-1; velocidad de flujo: 16 ml/min; Detección de UV a 220 nM); los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 0,8 ml/min) fueron 9,3 y 10,7 min. El (R)-enantiómero del título, identificado como el segundo compuesto de elusión, se obtuvo como un aceite incoloro (1,68 g).

O.iii. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-azido-2-metilsulfonyl-2-metil-butírico:

- 45 Una mezcla del producto intermedio O.ii (1,59 g; 5,04 mmol) y NaN₃ (0,83 g; 12,6 mmol) en DMF (45 ml) se calentó a 80 °C durante 2,5 h. Se añadió agua (150 ml) y EA (50 ml) y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse para obtener la azida del título como un aceite incoloro (1,4 g, rendimiento del 100 %).
- 50 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 3,58 (m, 1H); 3,29 (superpuesto m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,42 (m, recubierto con DMSO, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,43 (s, 3H).

Se eluyó una muestra analítica en una columna Daicel ChiralPak AS-H (4,6 x 250 mm, 5 μM) a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min, usando Hept/EtOH/DEA 9:1:0,005 como fase móvil y Detección de UV a 210 nM. Los respectivos

tiempos de retención para una muestra racémica fueron 10,6 y 12,1 min. El (R)-enantiómero del título fue el segundo compuesto de elusión (e.e.: 98,4 %).

O.iv. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-amino-2-metilsulfonil-2-metil-butírico:

5 A una solución del producto intermedio O.iii (1,39 g; 5,01 mmol) en THF (50,1 ml) se añadió PPh₃ (1,99 g; 7,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 30 min. a 60 °C antes de añadir agua (10,4 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Los volátiles se extrajeron bajo presión reducida y el residuo ac. se diluyó con DCM-MeOH (9:1; 25 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con DCM-MeOH (9:1; 2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH que contenía un gradiente de NH₄OH) ac. para obtener el
10 compuesto del título como un sólido blanco (1,25 g, rendimiento del 99 %).
RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 3,06 (s, 3H); 2,63-2,75 (m, 1H); 2,40-2,53 (m, recubierto con DMSO, 1H); 2,16-2,28 (m, 1H); 1,74-1,85 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,40 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 252,1 [M+H⁺] para C₁₀H₂₁NO₄S; t_R = 0,47 min.

O.v. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-(5-bromo-6-fluoro-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-butírico:

15 A partir de 5-bromo-4-fluoro-2-nitrobenzaldehído (0,6 g; 2,42 mmol; comercial) y el producto intermedio O.iv (0,64 g; 2,54 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.i, Variante II, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (gradiente Hept-EA), como un aceite amarillento (1,1 g, rendimiento del 100 %).
20 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,51 (s, 1H); 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 10,1 Hz, 1H); 4,56-4,68 (m, 1H); 4,37-4,50 (m, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,70-2,84 (m, 1H); 2,38-2,58 (m, recubierto con DMSO, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,39 (s, 9H).
MS (ESI, m/z): 450,9 [M+H⁺] para C₁₇H₂₂N₂O₄BrFS; t_R = 0,91 min.

Preparación P: rac-terc-butyl-((1R*,2R*)-2-yodoetilnil-ciclopropilmetoxi)-dimetil-silano:

P.i. rac-terc-butyl-[(1S,2S*)-2-(2,2-dibromo-vinil)-ciclopropilmetoxi]-dimetil-silano:*

25 A una mezcla del producto intermedio N.i.b (1,52 g, 5,96 mmol) en THF (14 ml) se añadió imidazol (0,823 g, 12,1 mmol) y TBDMS-Cl (1,4 g, 9,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) y EA (40 ml) y se decantaron las dos capas. La capa orgánica se extrajo con EA (2 x 30 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta secar para obtener el producto bruto. El bruto se purificó mediante CC (gradiente Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,56 g, rendimiento del 71 %).
30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 3,58 (d, J = 5,5 Hz, 3H); 1,55 (m, 1H); 1,19 (m, 1H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (superpuesto m, 1H); 0,69 (m, 1H); 0,04 (s, 6H).

P.ii. Rac-terc-butyl-((1R,2R*)-2-yodoetilnil-ciclopropilmetoxi)-dimetil-silano:*

35 A una solución del producto intermedio P.i (1,56 g, 4,22 mmol) en THF (20 ml) enfriada a -74 °C se añadió, por goteo durante 25 min, BuLi (1,97M en hexanos; 4,29 ml; 8,45 mmol), manteniendo la IT por debajo de -70 °C. Después de agitar durante 1 h, la solución se entibió a 0 °C y se añadió yodo (1,76 g, 6,97 mmol) en solución en THF (14,2 ml) por goteo durante 47 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de Na₂S₂O₃ sat. (50 ml). Se separaron las dos fases. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄ y se concentraron hasta secarse para obtener el
40 compuesto deseado como un aceite amarillo (1,61 g, rendimiento cuantitativo).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,58 (d, J = 4,7 Hz, 2H); 1,24-1,44 (m, 2H); 0,86 (s, 9H); 0,86 (superpuesto m, 1H); 0,78 (superpuesto m, 1H); 0,04 (s, 6H).

Preparación Q: (4-etinil-3-fluorofenil)metanol:

45 A partir de (3-fluoro-4-yodofenil)metanol (0,510 g; 2,0 mmol; comercial) y trimetisilil acetileno (0,31 ml, 1,1 eq.) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapas E.ii y E.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC(DCM-MeOH), como un aceite incoloro (0,23 g; rendimientos: 96 % para el acoplamiento de Sonogashira y 79 % para la escisión de sililo).
RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,18-7,24 (m, 1H); 7,12-7,17 (m, 1H); 5,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,53 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,45 (s, 1H).

50 **Preparación R: (R)-4-(5-etinil-6-fluoro-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-N-[(R)-(tetrahidro-piran-2-il)oxi]-butanamida:**

R.i. Ácido (R)-4-(5-bromo-6-fluoro-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-butírico:

A una mezcla del compuesto de la Preparación O (0,586 g, 1,3 mmol) con 4N HCl en dioxano (7 ml) se añadió agua (0,26 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró hasta secarse y se co-evaporó con éter dietílico (3 x 15 ml) para obtener el ácido del título como un sólido beige (0,52 g; rendimiento cuantitativo).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,50 (s, 1H); 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 4,57-4,70 (m, 1H); 4,41-4,53 (m, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,71-2,83 (m, 1H); 2,38-2,56 (superpuesto m, 1H); 1,56 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 395,01 [M+H⁺] para C₁₃H₁₄N₂O₄BrFS; t_R = 0,73 min.

R.ii. (R)-4-(5-bromo-6-fluoro-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-N-[(RS)-(tetrahidro-piran-2-il)oxi]-butanamida:

5 A una solución del producto intermedio R.i (0,52 g, 0,56 mmol) en DMF (12 ml) se añadieron de forma sucesiva HOBT (0,411 g, 3,04 mmol), TEA (0,64 ml, 4,63 mmol), THP-ONH₂ (0,387 g, 3,3 mmol) y EDC (0,583 g, 3,04 mmol). La suspensión después se agitó a ta durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y EA (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), NaHSO₄ ac. (5 % p/p, 30 ml), NaHCO₃ sat. (50 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título como una goma amarilla (0,43 g, rendimiento del 66 %).

10 RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de isómeros): 11,41 (s a, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 10,2 Hz, 1H); 4,96 (s a, 0,5H); 4,91 (s a, 0,5H); 4,48-4,63 (m, 1H); 4,31-4,45 (m, 1H); 3,97-4,16 (m, 1H); 3,40-3,57 (m, 1H); 3,07 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,75-2,91 (m, 1H); 2,34-2,58 (superpuesto m, 1H); 1,63-1,77 (m, 3H); 1,53 (s, 1,5H); 1,38-1,62 (superpuesto m, 3H); 1,51 (s, 1,5H).

15 MS1 (ESI, m/z): 491,9 [M+H⁺] para C₁₈H₂₃N₃O₅BrFS; t_R = 0,81 min.

R.iii. (R)-4-(5-etinil-6-fluoro-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-N-[(RS)-(tetrahidro-piran-2-il)oxi]-butanamida:

20 En un matraz de 7 ml, se introdujeron sucesivamente el producto intermedio R.ii (0,42 g; 0,85 mmol), bis(tri-terc-butilfosfin)paladio (0,037 g; 0,07 mmol), fluoruro de cesio (0,258 g; 1,71 mmol), dioxano desgasificado (0,77 ml) y etiniltri-n-butiltin (0,52 ml; 1,71 mmol). La solución se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se concentró hasta secarse y se purificó mediante CC (Hept-EA con gradiente) para obtener el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,106 g, rendimiento del 28 %).

25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de isómeros): 11,37-11,45 (m, 1H); 8,50 (s a, 1H); 8,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,40-7,49 (m, 1H); 4,90-4,97 (m, 1H); 4,48-4,62 (m, 1H); 4,31-4,45 (superpuesto m, 1H); 4,33 (s, 1H); 3,98-4,15 (m, 1H); 3,47-3,57 (m, 1H); 3,07 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,73-2,92 (m, 1H); 2,34-2,54 (superpuesto m, 1H); 1,62-1,74 (m, 3H); 1,46-1,60 (superpuesto m, 3H); 1,54 (s, 1,5H); 1,52 (s, 1,5H).

MS1 (ESI, m/z): 438,0 [M+H⁺] durante C₂₀H₂₄N₃O₅FS; t_R = 0,79 min.

Preparación S: 3-(yodoetil)tieta-3-ol:

S.i. 3-((trimetilsilil)etil)tieta-3-ol:

30 A una solución de TMS-acetileno (2,1 ml; 14,8 mmol) en THF (33 ml), enfriada a -78 °C, se añadió por goteo BuLi (1,97M; 8,5 ml; 16,7 mmol) durante 20 min, manteniendo la IT por debajo de -68 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 min, después se dejó entibiar a -20 °C y se enfrió nuevamente a -76 °C. Después se añadió una solución de 3-tietanona (1,02 g; 11,3 mmol, comercial) en THF (4,2 ml) por goteo durante 10 min (IT por debajo de -69 °C) y la mezcla de reacción se agitó durante 80 min antes de entibiarla a ta. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de salmuera (30 ml) y se extrajo dos veces con EA (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para obtener un sólido marrón (1,91 g, rendimiento del 91 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,50 (s, 4H); 2,67 (s a, 1H); 0,19 (s, 9H).

S.ii. 3-etiniltieta-3-ol:

40 A partir del producto intermedio S.i (1,91 g, 10,3 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapa E.iii, se obtuvo el alquino del título como un aceite amarillento (1,07 g; rendimiento del 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,44-3,58 (m, 4H); 2,71 (s a, 1H); 2,64 (s, 1H).

S.iii. 3-(yodoetil)tieta-3-ol:

45 A partir del producto intermedio S.ii (1,07 g; 9,38 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (1,83 g; rendimiento del 81 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,43-3,57 (m, 4H); 2,71 (s a, 1H).

Preparación T: (1-(4-etinilfenil)ciclopropil)metanol:

50 A partir de (1-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol (0,660 g; 2,4 mmol; comercial) y TMS-acetileno (0,51 ml; 1,5 eq.) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapas E.ii y E.iii (Acoplamiento de Sonogashira: rendimiento del 96 %; escisión de sililo: rendimiento del 39 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como agujas amarillentas (0,167 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,53 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 0,81-0,92 (m, 2H), 0,67-0,79 (m, 2H).

Preparación U: Acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetil)ciclopropil)metilo y acetato de ((1R,2R)-2-(bromoetil)ciclopropil)metilo:

El producto racémico de la Preparación N (1,75 g) se separó mediante el Procedimiento B de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-EtOH 9-1; velocidad de flujo: 20 ml/min, Detección de UV a 223 nM); los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 0,8 ml/min) fueron 5,9 y 8,7 min. Los enantiómeros del título se obtuvieron como aceites claros (0,64 g cada uno).

5 Primer enantiómero de elusión, configurado (1S,2S):

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,97 (dd, J = 6,5, 11,7 Hz, 1H); 3,84 (dd, J = 7,5, 11,7 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 1H). [α]_D = +96° (c = 1,03; MeOH).

Segundo enantiómero de elusión, configurado (1R,2R):

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,97 (dd, J = 6,5, 11,7 Hz, 1H); 3,84 (dd, J = 7,5, 11,7 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 1H). [α]_D = -94° (c = 1,01; MeOH).

15 Las respectivas configuraciones absolutas de estos compuestos se han determinado a través de la *transformación* del segundo enantiómero de elusión en los correspondientes (S) y (R) ésteres de α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo y el análisis subsiguiente de sus espectros RMN descritos por Tsuda y col. en Chem. Pharm. Bull.(2003), 51, 448-451.

Preparación V: (4-yodo-2-metilbut-3-in-2-il)carbamato de terc-butilo:

A partir de (2-metilbut-3-in-2-il)carbamato de terc-butilo (1,02 g; 5,6 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (1,49 g; rendimiento del 86 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,64 (s, 1H); 1,55 (s, 6H); 1,46 (s, 9H).

Preparación W: ((1R,2R)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol y ((1S,2S)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol:

25 Rac-(*trans*-2-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol (0,956 g; preparado como se describe en el documento WO 2005/103032) se separó mediante el Procedimiento F de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-EtOH 3-1; velocidad de flujo: 16 ml/min, Detección de UV a 210 nM); los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 0,8 ml/min) fueron 5,7 y 7,1 min. Los enantiómeros del título se obtuvieron como polvos blancos (0,45 g cada uno).

Primer enantiómero de elusión, configurado (1R,2R):

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,56 (s a, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,23 (m, 1H); 0,75-0,90 (m, 2H). [α]_D = -61°(c = 1,04, MeOH).

30 Segundo enantiómero de elusión, configurado (1S,2S):

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,56 (s a, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,23 (m, 1H); 0,75-0,90 (m, 2H). [α]_D = +62°(c = 1,04, MeOH).

35 Las respectivas configuraciones absolutas de estos compuestos se han determinado a través de la *transformación* del segundo enantiómero de elusión en los correspondientes (S) y (R) ésteres de α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo y el análisis subsiguiente de sus espectros RMN tal como se describe en Tsuda y col. en Chem. Pharm. Bull. (2003), 51, 448-451.

Preparación X: (3-(4-yodofenil)oxetan-3-il)metanol:

40 A partir de (3-(4-bromofenil)oxetan-3-il)metanol (0,24 g; 0,98 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapa E.i, se obtuvo el yoduro del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido blanquecino (0,27 g, rendimiento del 94 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,69 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 5,10 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,60,4,73 (m, 4H); 3,69 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Preparación Y: N-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-hidroxiacetamida:

45 A partir de acetato de 2-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetilo (1,0 g; 3,45 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapa E.i, se obtuvo el yoduro del título en mezcla con el correspondiente acetato. La mezcla se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió K₂CO₃ (2,5 g; 17,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. Se añadió EA (100 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (0,8 g; rendimiento del 79 %).

50 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,66-7,78 (m, 2H); 7,51-7,57 (m, 1H); 5,85 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

Preparación Z: (RS)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4-yodo-2-metilbut-3-in-2-ol:

A partir de (RS)-2-metilbut-3-ino-1,2-diol (1,031 g; 10,3 mmol; preparado como informaron Knight y Qing en Tetrahedron Lett. (2009), 50(26), 3534-3537) y TBDPS-Cl (3,95 ml; 15,4 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga con la Preparación P, etapa P.i. (añadiendo una cantidad catalítica de DMAP; rendimiento del 90 %) y Preparación G (rendimiento del 100 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM), como un aceite incoloro (0,77 g).
 5 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,62-7,71 (m, 4H); 7,36-7,50 (m, 6H); 5,52 (s, 1H); 3,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 3,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 1,39 (s, 3H); 1,02 (s, 9H).

Preparación AA: (3-(yodoetil)oxetan-3-il)carbamato de terc-butilo:

10 AA.i. (3-((trimetilsilil)etil)oxetan-3-il)carbamato de terc-butilo:

A una solución de clorhidrato de 3-((trimetilsilil)etil)oxetan-3-amina (0,123 g; 0,6 mmol; comercial) en DCM (3 ml) se añadieron TEA (0,18 ml; 1,29 mmol) y Boc₂O (0,272 g; 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. Boc₂O (0,272 g; 1,25 mmol) se añadió nuevamente y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se añadió NaHCO₃ sat. ac. (5 ml). Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título, levemente contaminado por Boc₂O, como una goma blanca (0,312 g).
 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,72-4,81 (m, 4H); 3,05 (s a, 1H); 1,47 (s, 9H); 0,18 (s, 9H).

AA.ii. (3-etiniloxetan-3-il)carbamato de terc-butilo:

20 A una solución del producto intermedio AA.i (0,211 g; 0,783 mmol) en MeOH (1,6 ml) se añadió K₂CO₃ (0,162 g; 1,17 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo dos veces con DCM (2 x 10 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse. El bruto se purificó mediante CC (PE-EA) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,173 g).
 25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 5,02 (s a, 1H); 4,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H); 4,73 (d, J = 6,2 Hz, 2H); 2,57 (s, 1H); 1,47 (s, 9H).

AA.iii. (3-(yodoetil)oxetan-3-il)carbamato de terc-butilo:

A partir del producto intermedio AA.ii (bruto; 0,154 g; 0,783 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación P, etapa P.ii, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (0,234 g; rendimiento del 92 %).
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 5,02 (s a, 1H); 4,81-4,85 (m, 2H); 4,70-4,75 (m, 2H); 1,47 (s, 9H).

Preparación AB: Acetato de 2-oxo-2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etilo:*AB.i. Acetato de 2-((4-yodofenil)amino)-2-oxoetilo:*

A una solución de 4-yodoanilina (2,15 g; 9,82 mmol; comercial) en DCM (25 ml) se añadió por goteo acetoxiacetilcloruro (1,16 ml; 10,8 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó durante 1,5 h a ta. Se añadió agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título como un sólido púrpura claro (3,12 g, rendimiento del 100 %).
 35 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,18 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,64 (s, 2H); 2,12 (s, 3H).
 MS1 (ESI, m/z): 318,8 [M+H⁺] para C₁₀H₁₀NO₃; t_R = 0,76 min.

AB.ii. Acetato de 2-oxo-2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etilo:

40 A partir del producto intermedio AB.i (1,0 g; 3,15 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación D, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite marrón (0,43 g; rendimiento del 43 %).
 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,20 (s, 1H); 7,57-7,64 (m, 4H); 4,63-4,68 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,29 (s, 12H).
 MS1 (ESI, m/z): 320,0 [M+H⁺] para C₁₆H₂₂NO₅B; t_R = 0,82 min.

Preparación AC: 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etan-1-ol:*AC.i. 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetato de etilo:*

A partir de 2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)acetato de etilo (1,0 g; 3,61 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación D, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite amarillo (0,816 g, rendimiento del 70 %).
 50 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,53-7,57 (m, 1H); 6,75-6,81 (m, 2H); 4,86 (s, 2H); 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,28 (s, 12H); 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
 MS1 (ESI, m/z): 324,9 [M+H⁺] para C₁₆H₂₂NO₅BF; t_R = 0,93 min.

AC.ii. 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etan-1-ol:

NaBH₄ (0,14 g; 3,76 mmol) se añadió poco a poco a una solución de etanol (4,5 ml) enfriada con hielo del producto intermedio AC.i (0,81 g; 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron acetona (0,37 ml), EA (5 ml) y agua (10 ml) en forma secuencial a ta. Los disolventes se destilaron bajo presión reducida. EA (20 ml) se añadió al residuo resultante. Esta fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (gradiente DCM-MeOH) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,48 g; rendimiento del 68 %).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,52-7,57 (m, 1H); 6,79 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H); 6,74 (dd, J = 2,2, 11,5 Hz, 1H); 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,00-4,05 (m, 2H); 3,68-3,73 (m, 2H); 1,28 (s, 12H).

10 Preparación AD: ((1-(bromoetil)ciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

A una mezcla de bromuro de (dibromometil)trifenilfosfonio (8,527 g; 16,6 mmol, preparado como se describe en Fuerst y col., J. Org. Chem. (2013), 78(17), 8748-8758) y THF (40 ml) se añadió una solución de tBuOK (1M en THF; 16,6 ml; 16,6 mmol). La solución se agitó durante 3 min a ta, después se enfrió a 0 °C. Una solución de 1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropancarbaldehído (2,2 g; 6,62 mmol; preparada como se describe en el documento WO 2010/135536) en THF (23 ml) se añadió por goteo. La reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y tBuOK (1M en THF; 29,1 ml; 29,1 mmol) se añadió rápidamente y se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (150 ml). La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (2,052 g, rendimiento del 75 %).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,59-7,70 (m, 4H); 7,37-7,53 (m, 6H); 3,56 (s, 2H); 1,01 (s, 9H); 0,82-0,89 (m, 2H); 0,71-0,76 (m, 2H).

Preparación AE: ((3-(bromoetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:*AE.i. Biciclo[1,1,1]pentan-1,3-diildimetanol:*

A una solución de biciclo[1,1,1]pentan-1,3-dicarboxilato de dimetilo (1,74 g; 9,45 mmol; comercial) en THF (12 ml), enfriada a 0 °C se añadió por goteo LiAlH₄ (2,4M en THF; 5,29 ml; 12,7 mmol) durante 45 min manteniendo la IT por debajo de 15 °C. La suspensión se agitó a ta durante 3 h. La mezcla cruda se enfrió a 0 °C y se neutralizó cuidadosamente de forma sucesiva con agua (0,48 ml), una solución de NaOH al 15 % (0,48 ml) y agua (1,44 ml). La mezcla se agitó a ta durante 35 min. Después se añadieron THF (17 ml) y MgSO₄ y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de filtrarse y concentrarse hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,2 g; rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 4,40 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,35 (d, J = 5,6 Hz, 4H); 1,46 (s, 6H).

AE.ii. (3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)metanol:

A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral; 0,23 g; 5,67 mmol) en THF (4,5 ml) se añadió lentamente a ta una solución del producto intermedio AE.i (0,66 g; 5,16 mmol) en THF (3,3 ml) manteniendo la IT por debajo de 27 °C. Después de 1 h de agitación, se añadió una solución de TBDPS-Cl (1,36 ml; 5,16 mmol) en THF (2,8 ml) por goteo durante 15 min. La solución se agitó durante 4 h y después se diluyó en Et₂O (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,49 g; rendimiento del 26 %).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,56-7,64 (m, 4H); 7,39-7,50 (m, 6H); 4,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 3,64 (s, 2H); 3,36 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 1,49 (s, 6H); 1,01 (s, 9H).

AE.iii. 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)biciclo[1,1,1]pentan-1-carbaldehído:

A una solución del producto intermedio AE.ii (1,09 g; 2,98 mmol) en DCM (6,9 ml) enfriada a -10 °C, se añadió DIPEA (1,59 ml; 9,31 mmol) durante 15 min. Una solución de complejo Pyr.SO₃ (45 %; 1,44 g; 4,07 mmol) en DMSO (4,03 ml) después se añadió por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C y 1 h a ta. La mezcla de reacción se dividió entre agua (35 ml) y DCM (20 ml). Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 10 ml) y después se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,94 g, rendimiento del 87 %).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,53 (s, 1H); 7,57-7,62 (m, 4H); 7,41-7,49 (m, 6H); 3,68 (s, 2H); 1,86 (s, 6H); 1,01 (s, 9H).

AE.iv. Terc-butil((3-(2,2-dibromovinil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)metoxi)difenilsilano:

A partir del producto intermedio AE.iii (0,94 g; 2,58 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación N, etapa N.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite amarillo (1,2 g; rendimiento del 89 %).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,57-7,61 (m, 4H); 7,41-7,49 (m, 6H); 6,74 (s, 1H); 3,64 (s, 2H); 1,90 (s, 6H); 1,01

(s, 9H).

AE.v. ((3-(bromoetilil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

Una solución del producto intermedio AE.iv (0,45 g; 0,86 mmol) en THF (2 ml) enfriada a -78 °C se trató con una solución de tBuOK (1M; 3,8 ml; 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C después se diluyó con salmuera (8 ml) y se dejó alcanzar ta. Se añadió Et₂O (15 ml). La fase acuosa se extrajo con Et₂O (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (0,37 g, rendimiento del 97 %).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,55-7,60 (m, 4H); 7,41-7,49 (m, 6H); 3,60 (s, 2H); 1,91 (s, 6H); 1,00 (s, 9H).

10 Preparación AF: (S)-2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:

Una suspensión de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,5 g; 2,1 mmol; comercial), 4-metilbencensulfonato de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (0,6 g; 2,1 mmol; comercial) y K₂CO₃ (0,58 g; 4,2 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo que se cristalizó en reposo (0,38 g; rendimiento del 51 %).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,52-7,58 (m, 1H); 6,75-6,83 (m, 2H); 4,37-4,44 (m, 1H); 4,06-4,11 (m, 2H); 3,99-4,04 (m, 1H); 3,74 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,28 (s, 12H).

MS1 (ESI, m/z): 353,1 [M+H⁺] para C₁₈H₂₆O₅BF; t_R = 0,95 min.

Preparación AG: Ácido (4-(((1S*,2S*)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etnil)fenil)borónico:

AG.i. (1S*,2S*)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropan-1-carbaldehído:

A partir de *trans*-1,2-ciclopropan-1,2-dicarboxilato de dietilo (24,96 g; 130 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AE, etapas AE.i a AE.iii (reducción: rendimiento del 100 %; protección de sililo: rendimiento del 67 %; y oxidación de Swern: rendimiento del 76 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,07 (s, 0,5 H), 9,06 (s, 0,5H); 7,65-7,69 (m, 4H); 7,40-7,49 (m, 6H); 3,76-3,81 (m, 1H); 3,64-3,69 (m, 1H); 1,83-1,89 (m, 1H); 1,73-1,80 (m, 1H); 1,25-1,30 (m, 1H); 1,10-1,15 (m, 1H); 1,06-1,08 (m, 9H).

30 AG.ii. Terc-butil(((1S*,2S*)-2-etnilciclopropil)metoxi)difenilsilano:

Una suspensión del producto intermedio AG.i (1,890 g; 5,58 mmol) y K₂CO₃ (1,543 g; 11,2 mmol) en MeOH (50 ml) se trató por goteo con 1-diazo-2-oxopropifosfonato de dimetilo (1,180 g; 6,14 mmol; comercial). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h antes de concentrarse hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (40 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,65 g; rendimiento del 88 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,65-7,70 (m, 4H); 7,39-7,47 (m, 6H); 3,65-3,73 (m, 1H); 3,58-3,64 (m, 1H); 1,79-1,85 (m, 1H); 1,39-1,47 (m, 1H); 1,20-1,27 (m, 1H); 1,04-1,10 (m, 9H); 0,84-0,89 (m, 1H); 0,78-0,84 (m, 1H).

AG.iii. Ácido (4-(((1S*,2S*)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etnil)fenil)borónico:

Una mezcla de ácido 4-yodofenilborónico (1,214 g; 4,9 mmol; comercial) y Pd(PPh₃)₄ (0,085 g; 0,0735 mmol) en pirrolidina (10,1 ml; 123 mmol) se desgasificó. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con el producto intermedio AG.ii (1,64 g; 4,9 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche y se concentró hasta secarse. El residuo se diluyó con agua (80 ml) y EA (100 ml). La fase acuosa se acidificó con 1N HCl a pH = 3 y se extrajo con EA (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como una espuma amarilla (1,1 g; rendimiento del 49 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,11-8,18 (m, 2H); 7,68-7,74 (m, 4H); 7,49-7,55 (m, 2H); 7,39-7,49 (m, 6H); 3,63-3,82 (m, 2H); 1,53-1,60 (m, 1H); 1,44-1,52 (m, 1H); 1,09 (s, 9H); 0,91-1,04 (m, 2H).

Preparación AH: ((3R,6S)-6-(bromoetilil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo:

A partir de ((3R,6S)-6-formiltetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (3,1 g; 13,6 mmol, preparado como se describe en Surivet y col., J. Med. Chem. (2013), 56, 7396-7415) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación N, etapa N.i (rendimiento del 68 %) y Preparación AE, etapa AE.v (rendimiento del 97 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido blanco (2,7 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,13 (dd, J = 2,7, 10,1 Hz, 1H); 3,76 (dd, J = 3,0, 10,5 Hz, 1H); 3,59-3,63 (m, 1H); 3,00-3,05 (m, 1H); 1,87-1,93 (m, 1H); 1,80-1,86 (m, 1H); 1,75-1,79 (m, 1H); 1,52-1,61 (m,

1H); 1,38 (s, 9H).

Preparación AI: ((1-(4-etinilfenil)ciclopropil)metil) fosfato de di-terc-butilo:

A una solución del compuesto de la Preparación T (0,051 g; 0,3 mmol) en THF (1,8 ml) a 0 °C se añadieron tetrazol (0,45M en MeCN; 0,12 ml; 1,38 mmol) y diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (0,36 ml; 1,14 mmol; comercial). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante la noche. Se añadieron tetrazol (0,45M en MeCN; 0,04 ml; 0,46 mmol) y diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (0,12 ml; 0,38 mmol) y se buscó agitar a ta durante la noche. Se añadió tetrazol (0,45M en MeCN; 0,08 ml; 0,92 mmol) y diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (0,24 ml; 0,76 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 días. Después se añadió tetrazol (0,45M en MeCN; 0,04 ml; 0,46 mmol) y diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (0,12 ml; 0,38 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una semana. La mezcla se enfrió a 0 °C y H₂O₂ (35 %; 3,2 ml) se añadió lentamente durante 30 min. La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró hasta secarse. Después de la purificación del residuo mediante CC (Hept-EA), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,067 g; rendimiento del 62 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,43 (m, 2H); 7,29-7,32 (m, 2H); 4,02 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 3,04 (s, 1H); 1,40 (s, 18H); 0,98-1,01 (m, 2H); 0,91-0,94 (m, 2H).

Preparación AJ: Dimetilglicinato de (1-(4-etinilfenil)ciclopropil)metilo:

A una solución del compuesto de la Preparación T (0,20 g; 1,18 mmol) en DCM (13 ml) se añadieron N,N-dimetilglicina (0,13 g; 1,18 mmol), EDC (0,31 g; 1,6 mmol) y DMAP (0,19 g; 1,53 mmol). La reacción se agitó a ta durante 27 h. Una solución de NaHCO₃ ac. (5 %; 5 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (0,23 g; rendimiento del 76 %).

RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 7,37-7,41 (m, 2H); 7,26-7,30 (m, 2H); 4,21 (s, 2H); 4,13 (s, 1H); 3,10 (s, 2H); 2,17 (s, 6H); 0,97-1,01 (m, 2H); 0,90-0,94 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 258,07 [M+H⁺] para C₁₆H₁₉NO₂; t_R = 0,63 min.

Preparación AK: (3aR,5S,6aS)-5-(bromoetil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol:

A partir de (3aR,5S,6aS)-5-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol (2,06 g; 6,32 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2013/170030) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación AE, etapa AE.v, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (1,37 g, rendimiento del 88 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,60-4,63 (m, 2H); 2,85-2,93 (m, 1H); 2,12-2,17 (m, 2H); 1,51-1,60 (superpuesto m, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,26 (s, 3H).

Preparación AL: (1-(yodoetil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo:

A partir de 1-etinilciclopropilcarbamato de terc-butilo (0,855 g; 4,88 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G (rendimiento del 91 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (1,36 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,85-5,16 (s a, 1H); 1,49 (s, 9H); 1,18-1,24 (m, 2H); 1,05-1,11 (m, 2H).

Preparación AM: (1S,3R)-3-(hidroximetil)-1-(3-yodoprop-2-in-1-il)ciclobutan-1-ol:

AM.i. (1S,3R)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)ciclobutan-1-ol:

A una solución de 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclobutan-1-ona (2 g; 3,54 mmol; preparada como se describe en el documento WO 2006/063281) en THF seco (5,9 ml) a ta bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de trimetil(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-in-1-il)silano (1,27 g; 5,32 mmol; comercial) en THF seco (5,9 ml) seguido de ZnEt₂ (15 % en tolueno; 0,73 ml; 1,06 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadió agua (10 ml), cuidadosamente seguido de HCl ac. (6M; 0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con EA (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el producto deseado impuro como un aceite incoloro (2 g; rendimiento cuantitativo).

RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 7,59-7,63 (m, 4H); 7,41-7,49 (m, 6H); 5,09 (s, 1H); 3,62 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 2,31 (s, 2H); 1,88-1,99 (m, 3H); 1,22-1,31 (m, 2H); 1,00 (s, 9H); 0,07 (s, 9 H).

MS1 (ESI, m/z): 451,0 [M+H⁺] para C₂₇H₃₈O₂Si₂; t_R = 1,14 min.

AM.ii. (1S,3R)-3-(hidroximetil)-1-(3-yodoprop-2-in-1-il)ciclobutan-1-ol:

A partir del producto intermedio AM.i (bruto; 2 g; 1,77 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación E, etapa E.iii (rendimiento del 72 %) y Preparación G (rendimiento del 48 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite amarillo (0,4 g) que se

cristalizó.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,69 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 2,71 (s, 2H); 2,29-2,35 (m, 2H); 2,15 (m, 1H); 1,89-1,95 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 266,95 [M+H⁺] para C₈H₁₁O₂; t_R = 0,52 min.

5 **Preparación AN: (((1S,2S)-2-(bromoetnil)-2-metilciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:**

AN.i. Acetato de ((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)metilo:

A una solución de acetato de ((1R,2R)-2-formil-1-metilciclopropil)metilo (0,925 g; 5,92 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2012/154204) en MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (0,297 g; 7,7 mmol) poco a poco a 0 °C. La reacción se agitó durante 80 min a 0 °C después durante 30 min a ta. Se añadió agua (10 ml) y DCM (40 ml) y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con DCM-MeOH 9-1 (2 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,968 g; rendimiento cuantitativo).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,82 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,74-3,80 (m, 1H); 3,49-3,56 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,09-1,15 (m, 1H); 0,70-0,76 (m, 1H); 0,27-0,31 (m, 1H).

15 AN.ii. Acetato de ((1R,2R)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metilciclopropil)metilo:

A partir del producto intermedio AN.i (0,94 g; 5,92 mmol) y TBDPSCI (1,6 ml; 6,03 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación P, etapa P.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite incoloro (2,29 g; rendimiento del 97 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,66-7,70 (m, 4H); 7,35-7,45 (m, 6H); 3,84 (s, 2H); 3,82-3,88 (superpuesto m, 1H); 3,46-3,55 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,03-1,11 (superpuesto m, 1H); 0,59-0,65 (m, 1H); 0,14-0,19 (m, 1H).

MS1 (ESI, m/z): 397,01 [M+H⁺] para C₂₄H₃₂O₃Si; t_R = 1,13 min.

AN.iii. ((1R,2R)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metilciclopropil)metanol:

A una solución del producto intermedio AN.ii (2,29 g; 5,77 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió K₂CO₃ (1,59 g; 11,5 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre agua (30 ml) y DCM (40 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM-MeOH 9-1 (40 ml) y EA-MeOH 9-1 (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,59 g; rendimiento del 78 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,66-7,72 (m, 4H); 7,36-7,45 (m, 6H); 3,86 (dd, J = 5,8, 11,1 Hz, 1H); 3,49 (dd, J = 8,7, 11,1 Hz, 1H); 3,38 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 3,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 1,16 (s, 3H); 1,05 (s, 9H); 0,95-1,02 (m, 1H); 0,55 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 1H); 0,12-0,16 (m, 1H).

AN.iv. (((1R,2R)-2-(bromoetnil)-2-metilciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

A partir del producto intermedio AN.iii (1,59 g; 4,5 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AE, etapa AE.iii (rendimiento del 92 %), Preparación N, etapa N.i (rendimiento del 85 %) y Preparación AE, etapa AE.v (rendimiento del 98 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (1,48 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,65-7,72 (m, 4H); 7,36-7,46 (m, 6H); 3,79 (dd, J = 5,6, 11,5 Hz, 1H); 3,49 (dd, J = 8,4, 11,5 Hz, 1H); 1,43-1,51 (m, 1H); 1,25 (s, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,02 (dd, J = 4,7, 9,1 Hz, 1H); 0,37 (dd, J = 4,7, 6,4 Hz, 1H).

Preparación AO: terc-butil((3-(yodoetnil)oxetan-3-il)metoxi)difenilsilano:

AO.i. 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)oxetan-3-carbaldehído:

A partir de oxetan-3,3-diildimetanol (5 g; 42,3 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AE, etapas AE.i (rendimiento del 95 %) y AE.ii (rendimiento del 90 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite incoloro (12,87 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,82 (s, 1H); 7,59-7,62 (m, 4H); 7,44-7,50 (m, 6H); 4,66 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,43 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 0,98 (s, 9H).

AO.ii. Terc-butil((3-(yodoetnil)oxetan-3-il)metoxi)difenilsilano:

A partir del producto intermedio AO.i (2 g; 5,64 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AG, etapa AG.ii (rendimiento del 87 %) y Preparación G (rendimiento del 41 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un aceite incoloro (0,94 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,64-7,72 (m, 4H); 7,42-7,54 (m, 6H); 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 3,90 (s, 2H); 1,03 (s, 9H).

Preparación AP: Acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetnil)-1-metilciclopropil)metilo:

AP.i. Acetato de (R,E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilalilo:

A una solución de (R,E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilprop-2-in-1-ol (1,4 g; 8,1 mmol; preparada como se informa en Smith III y col., Tetrahedron (2009), 65(33), 6470-6488) en THF (48 ml) se añadió TEA (2,8 ml; 20,1 mmol). Después se añadió AcCl (1,2 ml; 16,5 mmol) por goteo durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se extrajo bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CC (PE-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,64 g; rendimiento del 94 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 5,48-5,51 (m, 1H); 4,79-4,84 (m, 1H); 4,44-4,52 (m, 2H); 4,07-4,11 (m, 1H); 3,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,75 (d, J = 1,3 Hz, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,40 (s, 3H).

AP.ii. Acetato de ((1S,2S)-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-metilciclopropil)metilo:

A una solución agitada en forma mecánica del producto intermedio AP.i (1,64 g; 7,65 mmol) en tolueno (102 ml), enfriada a -25 °C, se añadió por goteo ZnEt₂ (15 % en tolueno; 34,5 ml; 38,3 mmol) durante 20 min, manteniendo la IT por debajo de -20 °C. Después se añadió diyodometano (6,5 ml; 79,9 mmol) por goteo durante 10 min, manteniendo la IT por debajo de -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h, después se dejó entibiar lentamente hasta ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NH₄Cl sat. ac. (33 ml) y se extrajo con Et₂O (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ sat. ac. (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Después de la evaporación del filtrado bajo presión reducida, se obtuvo un aceite amarillo (22,4 g). El producto bruto se purificó mediante CC (PE-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,4 g; rendimiento del 80 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,09 (dd, J = 5,9, 7,9 Hz, 1H); 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,77 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,70-3,76 (superpuesto m, 1H); 3,61-3,66 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 0,85-0,95 (m, 2H); 0,56 (t, J = 5,0 Hz, 1H).

AP.iii. Acetato de ((1S,2S)-2-((R)-1,2-dihidroxietyl)-1-metilciclopropil)metilo:

Una mezcla del producto intermedio AP.ii (1,4 g; 6,1 mmol) en AcOH (80 %; 14 ml) se agitó a ta durante 23 h. La mezcla se añadió a NaHCO₃ sat. ac. (100 ml; pH 6-7) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se co-evaporó con ciclohexano. El bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1 g; rendimiento del 87 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,74 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,68 (dd, J = 3,4, 11,2 Hz, 1H); 3,57 (dd, J = 7,4, 11,2 Hz, 1H); 3,33-3,39 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 0,89 (td, J = 5,7, 9,0 Hz, 1H); 0,80 (dd, J = 4,9, 8,8 Hz, 1H); 0,48 (t, J = 5,3 Hz, 1H).

AP.iv. Acetato de ((1S,2S)-2-formil-1-metilciclopropil)metilo:

A una solución del producto intermedio AP.iii (1 g; 5,3 mmol) en THF (16,5 ml), agua (3,4 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (1,6 ml), enfriada a 0 °C, se añadió NaIO₄ (1,48 g; 6,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se filtró y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,81 g; rendimiento del 98 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 4,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 3,85 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,92-1,97 (m, 1H); 1,39 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,21 (dd, J = 5,0, 8,3 Hz, 1H).

AP.v. Acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetil)-1-metilciclopropil)metilo:

A partir del producto intermedio AP.iv (0,81 g; 5,19 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación N, etapas N.i (rendimiento del 81 %) y N.ii (rendimiento del 62 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (PE/TBME), como un aceite incoloro (0,6 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,89 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 3,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,39 (dd, J = 5,5, 8,9 Hz, 1H); 1,27 (s, 3H); 0,94 (dd, J = 4,8, 8,9 Hz, 1H); 0,65 (t, J = 5,1 Hz, 1H).

Preparación AQ: (2-((3-(yodoetil)ciclopropil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:*AQ.i. 3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)acetamido)ciclopentan-1-carboxilato de metilo:*

A una solución de clorhidrato de metil 3-aminociclopentan carboxilato (0,87 g; 4,58 mmol; comercial) en DMF (17 ml) se añadieron de forma sucesiva HOBT (1,29 g; 9,26 mmol), TEA (2,2 ml; 15,8 mmol); Boc-Gly-OH (0,845 g; 4,82 mmol; comercial) y EDC (1,58 g; 8,14 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DMF (6 ml) y la suspensión se agitó a ta durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se dividió entre agua (20 ml) y EA (40 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), NaHSO₄ ac. (15 %; 20 ml), NaHCO₃ sat. ac. (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,41 g; rendimiento cuantitativo).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,86 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,47 (d, J = 6,1 Hz,

2H); 2,76-2,85 (m, 1H); 2,08-2,16 (m, 1H); 1,77-1,87 (m, 3H); 1,54-1,62 (m, 1H); 1,41-1,48 (m, 1H); 1,33-1,39 (superpuesto m, 1H); 1,37 (s, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 301,05 [M+H⁺] para C₁₄H₂₄N₂O₅; t_R = 0,67 min.

AQ.ii. (2-((3-(hidroximetil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:

- 5 A una solución del producto intermedio AQ.i (1,38 g; 4,58 mmol) en THF (9 ml) se añadió DIBAH (1M en tolueno; 19 ml) a 0 °C durante 1,5 h, manteniendo la IT por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición lenta de agua (11 ml) durante 10 min. Después de 2 h de agitación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (0,604 g; rendimiento del 48 %).

10 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,82 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,50 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 3,91-4,06 (m, 1H); 3,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,28-3,32 (m, 2H); 1,90-2,02 (m, 2H); 1,72-1,81 (m, 1H); 1,56-1,64 (m, 1H); 1,31-1,44 (superpuesto m, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,01-1,11 (m, 1H).

MS1 (ESI, m/z): 273,07 [M+H⁺] para C₁₃H₂₄N₂O₄; t_R = 0,56 min.

- 15 **AQ.iii. (2-((3-formilciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:**

A partir del producto intermedio AQ.ii (0,604 g; 2,22 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación AE, etapa AE.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), como un aceite amarillo (0,483 g; rendimiento del 81 %).

MS1 (ESI, m/z): 271,09 [M+H⁺] para C₁₃H₂₂N₂O₄; t_R = 0,59 min.

- 20 **AQ.iv. (2-((3-(yodoetil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:**

A partir del producto intermedio AQ.iii (0,483 g; 1,79 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AG, etapa AG.ii (rendimiento del 87 %) y Preparación G (rendimiento del 90 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), como una espuma amarilla (0,55 g; mezcla 1-1 cis-trans).

- 25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,13-6,20 (m, 0,5H); 6,01-6,08 (m, 0,5H); 5,08 (s a, 1H); 4,26-4,41 (m, 1H); 3,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 3,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 2,88-3,00 (m, 1H); 2,26-2,33 (m, 0,5H); 2,16-2,24 (m, 0,5H); 1,99-2,12 (m, 0,5H); 1,90-1,98 (m, 0,5H); 1,67-1,88 (m, 2H); 1,54-1,66 (superpuesto m, 1H); 1,36-1,49 (superpuesto m, 1H); 1,47 (s, 4,5H); 1,45 (s, 4,5H).

MS1 (ESI, m/z): 392,88 [M+H⁺] para C₁₄H₂₁N₂O₃; t_R = 0,80 min.

- 30 **Preparación AR: (S)-4-((1R,2R)-2-(bromoetil)ciclopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano:**

A partir de (1R,2R)-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)ciclopropan-1-carbaldehído (1 g; 5,88 mmol; preparado como se describe en Mohapatra y col., Tetrahedron Lett.(2012), 53(49), 6718-6720) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación N, etapa N.i (rendimiento del 79 %) y Preparación AE, etapa AE.v (rendimiento del 92 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (PE-TBME), como un aceite amarillo (1,05 g).

- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,08-4,13 (m, 1H); 3,72-3,77 (m, 1H); 3,63-3,68 (m, 1H); 1,41 (s, 3H); 1,20-1,35 (superpuesto m, 2H); 1,32 (s, 3H); 0,83-1,00 (m, 2H).

Preparación AS: (((1R,2R)-2-(yodoetil)ciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo:

- 40 A partir de (((1R,2R)-2-formilciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo (0,56 g; 2,81 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AG, etapa AG.ii (rendimiento cuantitativo) y Preparación G (rendimiento del 87 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (0,746 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,64 (s a, 1H); 3,08-3,17 (m, 1H); 2,90-2,97 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,30-1,38 (m, 1H); 1,24-1,30 (m, 1H); 0,90-0,95 (m, 1H); 0,68-0,74 (m, 1H).

Preparación AT: ((1-(bromoetil)ciclobutil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

- 45 A partir de ciclobutan-1,1-diildimetanol (3,03 g; 24,8 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AE, etapas AE.ii (rendimiento del 98 %) y AE.iii (rendimiento del 86 %), Preparación N, etapa N.i (rendimiento del 93 %) y Preparación AE, etapa AE.v (rendimiento cuantitativo), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (4,79 g).

- 50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,70-7,74 (m 4H); 7,40-7,48 (m, 6H); 3,67 (s, 2H); 2,18-2,29 (m, 4H); 2,00-2,08 (m, 1H); 1,86-1,95 (m, 1H); 1,11 (s, 9H).

Preparación AU: (((1R,2R)-2-(bromoetil)-2-fluorociclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

AU.i. ((1R,2R)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropil)metanol:

A una solución de (1R,2R)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropan-1-carboxilato de etilo (0,5 g; 1,25 mmol; preparado como se describe en Sakagami y col., Bioorg. Med. Chem. (2008), 16(8), 4359-4366) en THF

(9 ml), enfriada a -78 °C, se añadió por goteo LiBH₄ (2M en THF; 2,2 ml; 4,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar a *ta* y se agitó a *ta* durante 24 h. Se añadió cuidadosamente MeOH (2 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 20 min, se concentró hasta secarse y se dividió entre agua (10 ml) y DCM (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Después de la concentración del filtrado hasta secarse, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,429 g; rendimiento del 96 %).

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,66-7,72 (m, 4H); 7,36-7,45 (m, 6H); 3,89 (ddd, J = 1,6, 6,0, 11,0 Hz, 1H); 3,80-3,83 (m, 1H); 3,70-3,78 (m, 2H); 1,74 (t, J = 6,4 Hz, 1H); 1,24-1,33 (m, 1H); 1,05 (s, 9H); 0,79-0,88 (m, 2H).
MS1 (ESI, m/z): 358,95 [M+H⁺] para C₂₁H₂₇O₂FSi; t_R = 1,01 min.

10 **AU.ii. (((1R,2R)-2-(bromoetnil)-2-fluorociclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:**

A partir del producto intermedio AU.i (2,04 g; 5,7 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AE, etapa AE.iii (rendimiento del 83 %), Preparación N, etapa N.i (rendimiento del 17 %) y Preparación AE, etapa AE.v (rendimiento del 99 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón (0,351 g).

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,66-7,70 (m 4H); 7,36-7,45 (m, 6H); 3,84 (ddd, J = 1,6, 5,8, 11,3 Hz, 1H); 3,71 (ddd, J = 1,1, 8,0, 11,3 Hz, 1H); 1,56-1,64 (m, 1H); 1,14-1,20 (m, 1H); 1,06 (s, 9H); 0,98-1,04 (m, 1H).

Preparación AV: 3-yodo-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina:

A partir de N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (1 g; 12 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (0,746 g; rendimiento del 56 %).

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,45 (s, 2H); 2,33 (s, 6H).

Preparación AW: 4-(yodoetnil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

A partir de 4-etnilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,952 g; 4,55 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (1,51 g; rendimiento del 99 %).

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,62-3,74 (m, 2H); 3,14-3,23 (m, 2H); 2,70-2,78 (m, 1H); 1,72-1,80 (m, 2H); 1,55-1,63 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).
MS1 (ESI, m/z): 335,85 [M+H⁺] para C₁₂H₁₈NO₂; t_R = 0,93 min.

Preparación AX: Acetato de ((1R,2R)-2-(bromoetnil)-1-fluorociclopropil)metilo:

AX.i. Acetato de ((1R,2R)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropil)metilo:

30 A partir del producto intermedio AU.i (2,12 g; 5,91 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación AP, etapa AP.i, el producto bruto se obtuvo como un aceite amarillo (2,3 g).
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,66-7,71 (m, 4H); 7,36-7,45 (m, 6H); 4,27-4,35 (m, 2H); 3,90 (ddd, J = 1,6, 5,8, 11,0 Hz, 1H); 3,69 (ddd, J = 1,2, 8,3, 11,0 Hz, 1H); 2,11 (s, 3H); 1,31-1,40 (m, 1H); 1,06 (s, 9H); 0,80-0,94 (m, 2H).
35 MS1 (ESI, m/z): 400,98 [M+H⁺] para C₁₂H₁₈NO₂; t_R = 1,09 min.

AX.ii. Acetato de ((1R,2R)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)metilo:

A una solución del producto intermedio AX.i (2,16 g; 5,39 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF (1M en THF; 7 ml). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para obtener el alcohol del título como un aceite amarillo (0,726 g; rendimiento del 83 %).

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,27-4,41 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 2,13 (s, 3H); 1,51 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,98-1,06 (m, 2H).

AX.iii. Acetato de ((1R,2R)-2-(bromoetnil)-1-fluorociclopropil)metilo:

A partir del producto intermedio AX.ii (0,725 g; 4,46 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AE, etapa AE.iii (rendimiento del 100 %), Preparación N, etapa N.i (rendimiento del 52 %) y Preparación AE, etapa AE.v (rendimiento del 57 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,351 g).

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,21 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H); 4,32-4,38 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,90-1,98 (m, 1H); 1,22-1,35 (m, 2H).

Preparación AY: 2-hidroxi-1-(4-(yodoetnil)piperidin-1-il)etan-1-ona:

50 *AY.i. 1-(4-etnilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-1-ona:*

A una solución de clorhidrato de 4-etnilpiperidina (0,720 g; 4,94 mmol; comercial) en MeCN (9,5 ml) y DMF (4,5 ml) se añadió TEA (3 ml; 21,5 mmol), EDC (1,17 g; 5,97 mmol), HOBT (0,935 g, 6,71 mmol) y ácido glicólico (0,425 g; 5,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 20 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El

residuo se diluyó con agua (15 ml) y EA (15 ml). Se separaron las dos fases y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,569 g).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,44 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,05 (d, J = 5,3 Hz, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,05-3,18 (m, 2H); 2,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 2,65 (m, 1H); 1,66-1,81 (m, 2H); 1,31-1,53 (m, 2H).

AY.ii. *2-hidroxi-1-(4-(yodoetil)piriperidin-1-il)etan-1-ona*:

A partir del producto intermedio AY.i (0,255 g; 1,52 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (0,400 g; rendimiento del 90 %).

10 MS1 (ESI, m/z): 293,84 [M+H⁺] para C₉H₁₂NO₂; t_R = 0,63 min.

Preparación AZ: 3-(3-yodoprop-2-in-1-il)oxetan-3-ol:

Un matraz cargado con ZnBr₂ (1,08 g, 4,80 mmol) y virutas de Mg (5,85 g) se calentó con agitación al vacío a 150 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. Se añadió Et₂O (90 ml) y unas pocas gotas de 1,2-dibromoetano. Después se añadió bromuro de propargilo (9 ml; 118,78 mmol) en Et₂O (70 ml) por goteo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. En un matraz separado se introdujeron 3-oxetanona (3,15 g; 43,71 mmol) y THF (420 ml). La solución de reactivo de Grignard (127 ml; 65,56 mmol), canulada en un embudo de adición graduado, se añadió por goteo. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se diluyó con NH₄Cl sat.ac. y Hex (100 ml). Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con Hex (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. A partir del producto intermedio bruto así obtenido (4,33 g; 38,63 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (3,01 g; rendimiento del 33 %).

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 4,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 2,98 (s, 2H); 2,55 (s, 1H).

Preparación BA: 2-hidroxi-1-(3-(yodoetil)azetidín-1-il)etan-1-ona:

BA.i. *Clorhidrato de 3-etinilazetidina*:

25 Una solución de 3-etinilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,34 g; 7,37 mmol) en 4N HCl en dioxano (19 ml) se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,865 g; rendimiento cuantitativo).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 10,09 (s a, 1H); 9,80 (s a, 1H); 4,13-4,28 (m, 4H); 3,77 (m, 1H); 2,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

30 BA.ii. *2-hidroxi-1-(3-(yodoetil)azetidín-1-il)etan-1-ona*:

A partir del producto intermedio BA.i (0,865 g; 7,37 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación AY, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (0,142 g; rendimiento del 31 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,26-4,38 (m, 2H); 4,07-4,18 (m, 2H); 3,97-4,06 (m, 2H); 3,67 (m, 1H); 3,02 (s a, 1H).

MS1 (ESI, m/z): 265,86 [M+H⁺] para C₇H₈NO₂; t_R = 0,71 min.

35 **Preparación BB: (5-yodo-2-metilpent-4-in-2-il)carbamato de terc-butilo:**

A partir de (2-metil-4-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,51 g; 2,57 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación AG, etapa AG.ii (rendimiento del 93 %) y Preparación G (rendimiento del 96 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillento bruto (0,74 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,59 (s, 1H); 2,80 (s, 2H); 1,48 (s, 9H); 1,35 (s, 6H).

40 **Preparación BC: (2-(4-(yodoetil)piriperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:**

A partir de (2-(4-etinilpiriperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (1,14 g; 4,29 mmol, preparado como se describe en el documento WO 03/051797) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillento bruto (1,56 g; rendimiento del 93 %).

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,70 (M, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,74-3,76 (m, 2H); 3,55 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 1,68-1,80 (m, 2H); 1,38-1,50 (m, 2H); 1,37 (s, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 392,87 [M+H⁺] para C₁₄H₂₁N₂O₃; t_R = 0,82 min.

Preparación BD: (2-(3-(bromoetil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:

BD.i. *(2-(3-etinilazetidín-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo*:

50 A partir del producto intermedio BA.i (0,406 g; 3,45 mmol) y Boc-Gly-OH (0,641 g; 3,66 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación AY, etapa AY.i, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillento que se cristalizó en reposo (0,535 g; rendimiento del 65 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 5,24 (s, 1H); 4,36 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 4,29 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 4,13 (m, 1H); 4,05 (dd, J = 6,4, 9,3 Hz, 1H); 3,71-3,75 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 2,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 1,44 (s, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 239,13 [M+H⁺] para C₁₂H₁₈N₂O₃; t_R = 0,63 min.

BD.ii. (2-(3-(bromoetil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:

A una solución agitada del producto intermedio BD.i (0,206 g; 0,87 mmol) y NBS (0,185 g; 1,04 mmol) en acetona (3,4 ml) se añadió AgNO₃ (0,15 g; 0,09 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Después de la filtración y evaporación del disolvente bajo presión reducida, el bruto (0,44 g) se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,214 g; rendimiento del 78 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 5,24 (s a, 1H); 4,34 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 4,27 (t, J = 9,2 Hz, 1H); 4,14 (m, 1H); 4,04 (dd, J = 6,3, 9,3 Hz, 1H); 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 3,47 (m, 1H); 1,44 (s, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 318,89 [M+H⁺] para C₁₂H₁₇N₂O₃Br; t_R = 0,73 min.

10 Preparación BE: (1-(3-(yodoetil)azetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo:

BE.i. (1-(3-etinilazetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo:

A partir del producto intermedio BA.i (0,235 g; 2 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (0,429 g; 2,11 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación AY, etapa AY.i, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,29 g; rendimiento del 54 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,93 (s a, 1H); 3,94-4,60 (m, 4H); 3,32-3,40 (m, 1H); 2,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 1,58 (s, 3H); 1,40-1,52 (m, 12H).

MS1 (ESI, m/z): 267,1 [M+H⁺] para C₁₄H₂₂N₂O₃; t_R = 0,67 min.

BE.ii. (1-(3-(yodoetil)azetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo:

A partir del producto intermedio BE.i (0,288 g; 1,05 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,367 g; rendimiento 88 %).

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,84-5,01 (s a, 1H); 3,94-4,55 (m, 4H); 3,46-3,53 (m, 1H); 1,40-1,51 (m, 15H).

MS1 (ESI, m/z): 392,7 [M+H⁺] para C₁₄H₂₁N₂O₃I; t_R = 0,76 min.

Ejemplos de referencia:

25 Ejemplo de Referencia 1: Sal del ácido fórmico de (RS)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-{5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-indazol-2-il}-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación A (0,088 g; 0,19 mmol) y 4-[3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil]morfolina (0,068 g; 0,19 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii (acoplamiento de Suzuki: rendimiento del 33 %; desprotección mediante el uso de TFA ac. (50 %, 0,5 ml) en lugar de PPTS/MeOH: rendimiento del 39 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma blanquecina (0,013 g).

30 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,61 (s a, 1H); 9,24 (s a, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,58-7,67 (m, 3H); 7,52 (dd, J = 1,7, 9,1 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,29-4,40 (m, 1H); 4,06-4,13 (m, 2H); 3,94-4,03 (m, 2H); 3,57-3,69 (m, 2H); 3,35-3,52 (m, 4H); 3,05-3,17 (superpuesto m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 2,08-2,19 (m, 2H); 1,50 (s, 3H).

35 MS1 (ESI, m/z): 531,2 [M+H⁺] para C₂₇H₃₆N₄O₈S; t_R = 0,55 min.

Ejemplo de Referencia 2: Sal del ácido fórmico de (RS)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-{5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-indazol-2-il}-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación A (0,087 g, 0,18 mmol) y 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]morfolina (0,064 g, 0,19 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma blanquecina (0,025 g; acoplamiento de Suzuki: rendimiento del 35 %; desprotección mediante el uso de TFA ac. (50 %, 0,5 ml) en lugar de PPTS/MeOH: rendimiento del 77 %).

40 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,96 (s a, 1H); 9,25 (s a, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,62-7,68 (m, 3H); 7,52 (dd, J = 1,7, 9,1 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,29-4,40 (m, 3H); 3,33-3,77 (m, 8H); 3,05-3,17 (superpuesto m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

45 MS1 (ESI, m/z): 517,2 [M+H⁺] para C₂₆H₃₄N₄O₈S; t_R = 0,53 min.

Ejemplo de Referencia 3: Sal del ácido fórmico de (RS)-4-{5-[2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-indazol-2-il}-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación A (0,097 g, 0,2 mmol) y 4-[2-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-morfolina (0,075 g, 0,21 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma blanquecina (0,025 g; acoplamiento de Suzuki: rendimiento del 63 %; desprotección mediante el uso de TFA ac. (50 %, 0,5 ml) en lugar de PPTS/MeOH: rendimiento del 42 %).

50 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,96 (s a, 1H); 9,28 (s a, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H);

7,51 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 7,33-7,38 (m, 1H); 6,91-7,06 (m, 2H); 4,48-4,61 (m, 1H); 4,31-4,45 (m, 3H); 3,35-3,82 (m, 8H); 3,06-3,18 (superpuesto m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,89 (m, 1H); 2,35-2,45 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 535,1 [M+H⁺] para C₂₆H₃₃N₄O₈FS; t_R = 0,55 min.

Ejemplo de Referencia 4: (RS)-4-(5-but-2-iniloxi-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

5 *RE4.i. Rac-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol-5-ol:*

A una solución de 1H-indazol-5-ol (2,0 g; comercial) en THF (20 ml) y DCM (20 ml) se añadieron 3,4-dihidro-2H-piran (1,4 ml) en DCM (4 ml) y MsOH (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHSO₄ ac. al 10 %. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. Después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), se obtuvo el compuesto del título como un aceite rojizo no puro (2,74 g, rendimiento del 84 %), aún contaminado con un compuesto desconocido.

10 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,11 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,42-7,46 (m, 1H); 6,78-6,87 (m, 2H); 5,61 (dd, J = 2,5, 9,5 Hz, 1H); 3,89-3,97 (m, 1H); 3,61-3,74 (m, 1H); 1,86-2,04 (m, 2H); 1,63-1,80 (m, 2H); 1,50-1,60 (m, 2H).

15 *RE4.ii. (RS)-5-but-2-iniloxi-2-(tetrahidro-piran-2-il)-2H-indazol y (RS)-5-but-2-iniloxi-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol:*

Una suspensión del producto intermedio RE4.i (2,7 g, 12,6 mmol), K₂CO₃ (2,1 g, 15,3 mmol) y 1-bromo-2-butino (1,1 ml, 12,6 mmol) en acetona (10 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó bajo presión reducida y se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (1,95 g, rendimiento del 57 %).

20 MS1 (ESI, m/z): 271,1 [M+H⁺] para C₁₆H₁₈N₂O₂; t_R = 0,87 min.

RE4.iii. 5-but-2-iniloxi-1H-indazol:

Una solución del producto intermedio RE4.ii (1,95 g) en DCM (56 ml) y TFA (14 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se absorbió en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (para ajustar el pH a 7). La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el compuesto del título como un aceite marrón (2,20 g).

25 MS1 (ESI, m/z): 187,3 [M+H⁺] para C₁₁H₁₀N₂O; t_R = 0,73 min.

RE4.iv. 2-(5-but-2-iniloxi-indazol-1-il)-etanol:

A partir del producto intermedio RE4.iii (2,25 g) y carbonato de etileno (2,13 g) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.i, Variante I, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), en mezcla 1-1 con el regioisómero de 1-indazol (aceite marrón; 1,11 g; rendimiento del 40 %).

30 MS1 (ESI, m/z): 231,2 [M+H⁺] para C₁₃H₁₄N₂O₂; t_R = 0,66 min y 0,69 min (2 regioisómeros).

RE4.v. Éster 2-(5-but-2-iniloxi-indazol-2-il)-etílico del ácido metansulfónico:

A partir del producto intermedio RE4.iv (1,11 g) y MsCl (0,49 ml) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), en mezcla con algún derivado de 1-indazol (aceite amarillo; 0,37 g; rendimiento del 25 %).

35 MS1 (ESI, m/z): 308,9 [M+H⁺] para C₁₄H₁₆N₂O₄S; t_R = 0,76 min.

RE4.vi. 5-but-2-iniloxi-2-(2-yodo-etil)-2H-indazol:

A partir del producto intermedio RE4.v (0,37 g) y NaI (0,32 g) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), en mezcla con algún regioisómero de 1-indazol (aceite amarillo; 0,24 g; rendimiento del 58 %).

40 MS1 (ESI, m/z): 340,8 [M+H⁺] para C₁₃H₁₃N₂OI; t_R = 0,85 min.

RE4.vii. Éster etílico del ácido (RS)-4-(5-but-2-iniloxi-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-butanoico:

A partir del producto intermedio RE4.vi (0,24 g) y éster etílico del ácido 2-(metilsulfonil)-propanoico (0,14 g; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación A, etapa A.v, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), en mezcla con algún derivado de 1-indazol (aceite amarillo; 0,137 g; rendimiento del 50 %).

45 MS1 (ESI, m/z): 393,2 [M+H⁺] para C₁₉H₂₄N₂O₅S; t_R = 0,82 min.

RE4.viii. (RS)-4-(5-but-2-iniloxi-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del producto intermedio RE4.vii (0,137 g) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación A, etapa A.vi (rendimiento del 35 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 62 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido incoloro

50

(0,03 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s a, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,90 (dd, J = 2,4 Hz, 1H); 4,67-4,71 (m, 2H); 4,40-4,52 (m, 1H); 4,22-4,33 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,74-2,85 (m, 1H); 2,30-2,40 (m, 1H); 1,82 (t, J = 2,3 Hz, 3H); 1,48 (s, 3H).

5 MS1 (ESI, m/z): 380,0 [M+H⁺] para C₁₇H₂₁N₃O₅S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo de Referencia 5: (RS)-N-hidroxi-2-metilsulfonyl-2-metil-4-(5-fenetil-indazol-2-il)-butanamida:

RE5.i. (RS)-(E)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-5-(5-stiril-2H-indazol-2-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

10 A partir del compuesto de la Preparación A (0,107 g, 0,205 mmol) y ácido *trans*-2-fenilvinilborónico (0,035 g; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como una espuma blanca (0,086 g, rendimiento del 85 %).

MS1 (ESI, m/z): 498,2 [M+H⁺] para C₂₆H₃₁N₃O₅S; t_R = 0,90 min.

RE5.ii. (RS)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-5-(5-fenetil-2H-indazol-2-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

15 Una suspensión del producto intermedio RE5.i (0,102 g) y 10 % Pd/C (0,030 g) en EtOH (2 ml) y THF (3 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 14 h a ta. El catalizador se filtró, se lavó inensamente con EA (2x) y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una goma gris (0,095 g; rendimiento del 93 %).

MS1 (ESI, m/z): 500,2 [M+H⁺] para C₂₆H₃₃N₃O₅S; t_R = 0,90 min.

RE5.iii. (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonyl-2-metil-4-(5-fenetil-indazol-2-il)-butanamida:

20 A partir del producto intermedio RE5.ii (0,095 g) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido incoloro (0,031 g, rendimiento del 41 %).

MS1 (ESI, m/z): 416,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₅N₃O₄S; t_R = 0,78 min.

Ejemplo de Referencia 6: Sal del ácido fórmico de (RS)-N-hidroxi-2-metilsulfonyl-2-metil-4-[5-(4-oxazol-2-il-fenil)-indazol-2-il]-butanamida:

25 A partir del compuesto de la Preparación A (0,090 g, 0,19 mmol) y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazol (0,055 g; 0,21 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii (acoplamiento de Suzuki: rendimiento del 32 %; desprotección: rendimiento del 27 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,009 g).

30 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,00-8,11 (m, 3H); 7,81-7,88 (m, 2H); 7,60-7,73 (m, 2H); 7,38 (s, 1H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,30-4,44 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 455,2 [M+H⁺] para C₂₂H₂₂N₄O₅S; t_R = 0,73 min.

Ejemplo de Referencia 7: (RS)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

35 A partir del compuesto de la Preparación A (0,090 g, 0,2 mmol) y ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (0,045 g; 0,26 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii (acoplamiento de Suzuki: rendimiento del 45 %; desprotección: rendimiento del 51 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido blanquecino (0,017 g).

40 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,02 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,99-7,21 (m, 3H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,30-4,44 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 436,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,73 min.

EJEMPLOS DE COMPUESTOS DE ACUERDO CON LA INVENCIÓN:

Ejemplo 1: (R)-4-[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonyl-2-metil-butanamida:

45 *1.i. (RS)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

50 Una mezcla de ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico (0,8 g, 4,61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,203 g, 0,176 mmol), Na₂CO₃ (1,63 g, 15,1 mmol) se enjuagó bajo N₂ durante 15 min. Se añadió una solución del compuesto de la Preparación A (1,47 g, 3,1 mmol) en DME (21,1 ml) y agua (8,6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 min y después se calentó a 90 °C durante la noche. Se añadió agua (40 ml) y EA (40 ml). Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con EA (5 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el producto del título como una espuma blanca (1,15 g, rendimiento del 72 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,4 (s a, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,80 (s a, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz,

1H); 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,83-6,94 (m, 2H); 4,89-4,97 (m, 1H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,30-4,45 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,51 (m, 1H); 3,09-3,17 (m, 1H); 3,06 (s, 1,5H); 3,04 (s, 1,5H); 2,77-2,93 (m, 1H); 2,46 (superpuesto m, 1H); 1,64-1,76 (m, 2H); 1,47-1,57 (m, 2H); 1,52 (s, 1,5H); 1,49 (s, 1,5H).
MS1 (ESI, m/z): 520,2 [M+H⁺] para C₂₅H₃₀N₃O₆FS; t_R = 0,87 min.

5 **1.ii. Rac-4-[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:**

A una solución del producto intermedio 1.i (1,15 g, 2,22 mmol) en EtOH (22,1 ml) se añadió PPTS (0,35 g, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. El sólido que se precipitó, se filtró y se lavó con agua. El último se purificó con prep-HPLC (Procedimiento 2) para obtener el producto del título como un sólido blanco (0,42 g, rendimiento del 44 %).

10 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,25 (s a, 1H); 8,43 (s, 1H); 7,77 (s a, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,83-6,94 (m, 2H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,29-4,41 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,89 (m, 1H); 2,38-2,48 (m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 436,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,88 min.

15 **1.iii. (R)-4-[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:**

15 Variante I:

El producto intermedio 1.ii (0,265 g) se separó mediante el Procedimiento C de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-EtOH-TFA 1-1-0,002; velocidad de flujo: 20 ml/min; Detección de UV a 210 nM); los respectivos tiempos de retención de las muestras analíticas (velocidad de flujo: 0,8 ml/min) fueron 6,7 y 8,7 min. El (R)-enantiómero del título, identificado como el segundo compuesto de elusión, se obtuvo como un sólido beige (0,089 g).

20 MS1 (ESI, m/z): 436,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,88 min.

Variante II:

A partir del compuesto de la Preparación F (2 g, 4,46 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación A, etapa A.vi (rendimiento del 82 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 92 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la filtración del sólido que se formó durante la etapa de desprotección, como un sólido blanco (1,36 g).

25 Los datos de MS son equivalentes a los obtenidos en relación a la Variante I. El e.e., determinado mediante el uso de las condiciones de HPLC quiral analíticas mencionadas para la Variante I, fue > 99 %.

Ejemplo 2: (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-4-[5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-2-metil-butanamida:

2.i. Éster etílico del ácido (RS)-2-metilsulfonil-4-[5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-2-metil-butanoico:

30 A partir del producto intermedio A.v (0,171 g, 0,425 mmol) y ácido 4-metoxibencenborónico (0,101 g; 0,65 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (eluyente: mezcla Hept-EA con gradiente), como un aceite incoloro (0,156 g, rendimiento del 86 %).

35 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,39 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,96 (dd, J = 0,9, 1,9 Hz, 1H); 7,57 (td, J = 0,9, 9,1 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1); 4,63 (m, 1H); 4,47 (m, 1H); 3,88-4,02 (m, 2H); 3,1 (s, 3H); 2,84 (m, 1H); 2,44 (m, 1H); 1,58 (s, 3H); 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 431,1 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₂O₅S; t_R = 0,88 min.

2.ii. (RS)-4-(5-(4-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

40 A una solución del producto intermedio 2.i (0,157 g; 0,364 mmol) en una mezcla THF-MeOH-H₂O (2-2-1; 5 ml) se añadió en una porción LiOH (0,059 g; 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se absorbió en agua y se purificó directamente mediante prep-HPLC (Procedimiento 2) para obtener el producto deseado como un sólido beige (0,056 g, 0,14 mmol). El último se absorbió en DCM (2 ml). Se añadieron TEA (0,06 ml, 0,427 mmol), THPO-NH₂ (0,034 g, 0,291 mmol), EDC (0,053 g, 0,277 mmol) y HOBt.H₂O (0,038 g, 0,279 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se absorbió en DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (10 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (eluyente: mezcla DCM-MeOH con gradiente) para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (0,08 g).

45 MS1 (ESI, m/z): 502,12 [M+H⁺] para C₂₅H₃₁N₃O₆S; t_R = 0,85 min.

50 **2.iii. (RS)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-4-[5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-2-metil-butanamida:**

A partir del producto intermedio 2.ii (0,08 g; 0,159 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanco (0,041 g; rendimiento del 62 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s a, 1H); 9,27 (s a, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,56-7,67 (m, 3H); 7,52 (dd,

J = 1,5, 9,1 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,47-4,59 (m, 1H); 4,29-4,44 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); 2,79-2,90 (m, 1H); 2,35-2,40 (m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 418,07 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,65 min.

2.iv. (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-4-[5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-2-metil-butanamida:

- 5 El producto intermedio 2.iii (0,08 g) se separó mediante el Procedimiento D de HPLC quirál semi-preparativa (MeCN-EtOH-TFA 3-17-0,02; velocidad de flujo: 16 ml/min; Detección de UV a 257 nM); los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 0,8 ml/min) fueron 11,2 y 13,3 min. El (R)-enantiómero del título, identificado como el segundo compuesto de elusión, se obtuvo como un sólido beige (0,017 g).
MS2 (ESI, m/z): 418,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,85 min.

10 **Ejemplo 3: (R)-4-[6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:**

3.i. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanoico:

- 15 A partir del compuesto de la Preparación O (0,1 g, 0,22 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (0,025 g, 0,17 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (eluyente: mezcla Hept-EA con gradiente), como una goma beige (0,089 g; rendimiento del 84 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,48 (s, 1H); 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,37-7,48 (m, 3H); 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,59 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,74 (m, 1H); 2,43 (m, recubierto con DMSO, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,39 (m, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 477,1 [M+H⁺] para C₂₄H₂₉N₂O₅FS; t_R = 0,96 min.

3.ii. Ácido (R)-4-[6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanoico:

- 20 Al producto intermedio 3.i (0,08 g, 0,18 mmol) en 4N HCl en dioxano (1,1 ml) se añadió agua (0,04 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo bruto se co-evaporó dos veces con Et₂O (4 ml) para obtener el ácido del título como un sólido blanquecino (0,08 g; rendimiento cuantitativo).

- 25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,50 (s, 1H); 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,40-7,50 (m, 3H); 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,38-4,70 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,14 (s, 3H); 2,68-2,86 (m, 1H); 2,39-2,58 (superpuesto m, 1H); 1,57 (s, 3H)

MS1 (ESI, m/z): 421,0 [M+H⁺] para C₂₀H₂₁N₂O₅FS; t_R = 0,79 min.

3.iii. (R)-4-[6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

- 30 A partir del producto intermedio 3.ii (0,072 g, 0,17 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 2, etapa ii (solamente la reacción de acoplamiento mediante el uso de THPO-NH₂ y EDC; rendimiento del 100 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 56 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,04 g).

- 35 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 9,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 8,46 (s, 1H); 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,39-7,48 (m, 3H); 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,46-4,57 (m, 1H); 4,26-4,38 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,89 (m, 1H); 2,33-2,46 (m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 436,1 [M+H⁺] para C₂₅H₃₀N₃O₆FS; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 4: (R)-4-[4-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

- 40 A partir del compuesto de la Preparación C (0,11 g, 0,26 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (0,049 g, 0,32 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i (rendimiento del 61 %), Ejemplo 2, etapa 2.ii (rendimiento del 90 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 80 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido blanco (0,043 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,38 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,50-4,61 (m, 1H); 4,30-4,43 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); 2,80-2,90 (m, 1H); 2,35-2,45 (superpuesto m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 436,2 [M+H⁺] para C₂₅H₃₀N₃O₆FS; t_R = 0,75 min.

- 45 **Ejemplo 5: (R)-4-[6-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:**

5.i. (RS)-5-(6-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-3-metil-3-(metilsulfonil)butanamida:

- 50 A partir del compuesto de la Preparación B (0,3 g, 0,61 mmol) y ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico (0,137 g, 0,79 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii (acoplamiento de Suzuki rendimiento del 70 %, desprotección rendimiento del 49 %), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,095 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 7,35 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 6,84-6,95 (m, 2H); 4,48-4,59 (m, 1H); 4,28-4,39 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 2,77-2,89 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 454,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₁N₃O₅F₂S; t_R = 0,75 min.

5.ii. (R)-4-[6-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

El producto intermedio 5.i (0,095 g) se separó mediante el Procedimiento C de HPLC quirál semi-preparativa (Hept-EtOH-TFA 1-1-0,002; velocidad de flujo: 23 ml/min; Detección de UV a 210 nm); los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 1,2 ml/min) fueron 4,4 y 6,9 min. El (R)-enantiómero del título, identificado como el segundo compuesto de elusión, se obtuvo como un sólido blanco (0,031 g).

MS2 (ESI, m/z): 454,3 [M+H⁺] para C₂₀H₂₁N₃O₅F₂S; t_R = 0,9 min.

Ejemplo 6: (R)-4-[4-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación C (0,16 g; 0,38 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metoxi)fenilborónico (0,085 g, 0,49 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i (rendimiento del 66 %), Ejemplo 2, etapa 2.ii (rendimiento del 96 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 74 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido blanco (0,069 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,38 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 7,18-7,24 (m, 1H); 6,85-6,95 (m, 2H); 4,50-4,62 (m, 1H); 4,31-4,43 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 2,79-2,92 (m, 1H); 2,35-2,45 (superpuesto m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 454,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₁N₃O₅F₂S; t_R = 0,77 min.

Ejemplo 7: Formiato de (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-indazol-2-il]-butanamida:

7.i. (R)-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-[(RS)-(tetrahidro-piran-2-il)oxil]-butanamida:

CuI (0,01 g; 0,04 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,01 g, 0,02 mmol), el compuesto de la Preparación H (0,1 g; 0,19 mmol) y 4-(4-etinilbencil)morfolina (0,05 g; 0,23 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2008/154642) se introdujeron en un matraz redondo de dos cuellos. La atmósfera se enjuagó con nitrógeno durante 30 min, después se añadieron THF desgasificado (1,3 ml) y TEA desgasificado (0,07 ml, 0,48 mmol). La suspensión se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 45 min. Después de la concentración hasta secarse, el residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH + NH₄OH gradiente) para obtener el compuesto del título, levemente contaminado con un residuo de bis-alquino, como una espuma amarilla (0,1 g; rendimiento del 91 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de isómeros): 11,39-11,48 (m, 1H); 8,45-8,49 (m, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,47-7,54 (m, 2H); 7,32-7,39 (m, 3H); 4,92-5,00 (m, 1H); 4,51-4,64 (m, 1H); 4,32-4,47 (m, 1H); 3,98-4,18 (m, 1H); 3,44-3,65 (superpuesto m, 5H); 3,49 (s, 2H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,77-2,95 (m, 1H); 2,30-2,59 (superpuesto m, 5H); 1,65-1,74 (m, 3H); 1,55 (s, 1,5H); 1,49-1,59 (superpuesto m, 3H); 1,53 (s, 1,5H).

MS1 (ESI, m/z): 595,2 [M+H⁺] para C₃₁H₃₈N₄O₆S; t_R = 0,66 min.

7.ii. Formiato de (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-indazol-2-il]-butanamida:

A partir del producto intermedio 7.i (0,1 g, 0,16 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma amarillenta (0,085 g; rendimiento del 92 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,94 (s a, 1H); 9,24 (s a, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,11 (s a, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,59-7,65 (m, 3H); 7,47-7,55 (m, 2H); 7,32 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,26-4,42 (m, 2H); 3,84-4,08 (m, 2H); 3,05-3,68 (múltiple m, 5H); 3,15 (s, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,46 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 511,2 [M+H⁺] para C₂₆H₃₀N₄O₅S; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 8: (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-indazol-2-il]-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación H (0,103 g, 0,19 mmol) y ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (0,043 g, 0,21 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii (acoplamiento de Suzuki: rendimiento del 41 %; desprotección: rendimiento del 11 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma blanca (0,011 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,55 (dd, J = 1,5, 9,0 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,49-4,60 (m, 1H); 4,29-4,41 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 472,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₀N₃O₅F₃S; t_R = 0,81 min.

Ejemplo 9: (R)-4-[5-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación H (0,1 g, 0,192 mmol) y el compuesto de la Preparación D (0,062 g, 0,23 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii (acoplamiento de Suzuki: rendimiento del 59 %; desprotección: rendimiento del 51 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante la trituración en éter dietílico, como un sólido blanco (0,024 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,38 (dd, J = 1,4, 7,5 Hz, 1H); 7,13-7,23 (m, 2H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,30-4,41 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 452,2 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₄FS₂; t_R = 0,81 min.

5 Ejemplo 10: Toluen-4-sulfonato de (R)-4-{5-[4-(3-amino-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il}-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación L (0,072 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la Preparación J (0,081 g; 0,2 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 69 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 44 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido amarillento (0,04 g).

10 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,24 (s a, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,61 (m, 5H); 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,33 (dd, J = 1,2, 8,9 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,76-4,85 (m, 4H); 4,55 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 3,25 (s a, 3H); 2,84 (m, 1H); 2,48 (m, recubierto con DMSO, 1H); 2,26 (s, 3H); 1,53 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 483,1 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₅S; t_R = 0,54 min.

15 Ejemplo 11: (R)-4-[5-(4-dimetilamino-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

11.i. (R)-4-[5-(4-dimetilamino-fenil)-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-N-(2-trimetilsilanil-etoxi)-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación I (0,103 g, 0,192 mmol) y ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico (0,038 g; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillento (0,095 g; rendimiento del 94 %).

20 MS1 (ESI, m/z): 531,1 [M+H⁺] para C₂₆H₃₈N₄O₄SSi; t_R = 0,76 min.

11.ii. (R)-4-[5-(4-dimetilamino-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

Una solución enfriada en hielo del producto intermedio 11.i (0,095 g, 0,18 mmol) en MeCN (3 ml) se trató con BF₃·OEt₂ (0,205 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Procedimiento 2) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,033 g; rendimiento del 45 %).

25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,47-7,53 (m, 3H); 6,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 4,45-4,57 (m, 1H); 4,38-4,27 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,91 (s, 6H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 431,2 [M+H⁺] para C₂₁H₂₆N₄O₄S; t_R = 0,56 min.

30 Ejemplo 12: (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-indazol-2-il]-butanamida:

A partir del producto intermedio H.i (0,11 g, 0,27 mmol) y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (0,077 g; 0,28 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i (rendimiento del 76 %), Preparación A, etapa A.vi (rendimiento del 78 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 82 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,052 g).

35 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,11 (s, 2H); 8,01-8,09 (m, 3H); 7,85-7,89 (m, 2H); 7,67-7,71 (m, 1H); 7,58-7,63 (m, 1H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,29-4,40 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 455,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₆O₄S; t_R = 0,75 min.

40 Ejemplo 13: (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxitietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

13.i. (R)-4-(5-((3-hidroxitietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,103 g, 0,246 mmol) y el compuesto de la Preparación S (0,063 g, 0,26 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), como una goma amarilla (0,123 g; rendimiento del 94 %).

45 RMN ¹H (300 MHz, d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,38-11,44 (m, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,61-7,68 (m, 1H); 7,29-7,37 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,91-4,98 (m, 1H); 4,5-4,64 (m, 1H); 4,33-4,48 (m, 1H); 3,99-4,16 (m, 1H); 3,44-3,57 (m, 3H); 3,38 (d, J = 10,3 Hz, 2H); 3,08 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,78-2,92 (m, 1H); 2,36-2,55 (superpuesto m, 1H); 1,63-1,74 (m, 3H); 1,48-1,60 (superpuesto m, 3H); 1,54 (s, 1,5H); 1,52 (s, 1,5H).

50 MS1 (ESI, m/z): 532,00 [M+H⁺] para C₂₅H₂₉N₃O₆S₂; t_R = 0,82 min.

13.ii. (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxitietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Una solución del producto intermedio 13.i (0,123 g; 0,23 mmol) en agua (0,42 ml) y TFA (0,68 ml) se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (Procedimiento 1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,012 g; rendimiento del 11 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,02 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,50-4,63 (m, 1H); 4,30-4,43 (m, 1H); 3,50 (d, J = 9,4 Hz, 2H); 3,38 (d, J = 9,4 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,79-2,91 (m, 1H); 2,35-2,55 (superpuesto m, 1H); 1,52 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 448,0 [M+H⁺] para C₂₀H₂₁N₃O₅S₂; t_R = 0,70 min.

5 Ejemplo 14: (R)-4-(4-fluoro-5-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir de 2-(4-etinilfenil)propan-2-ol (0,028 g; 0,17 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2006/099972) y el compuesto de la Preparación K (0,086 g; 0,16 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 64 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 35 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido naranja (0,016 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,02 (s a, 1H); 9,25 (s a, 1H); 8,74 (s, 1H); 7,45-7,56 (m, 5H); 7,29-7,38 (m, 1H); 5,10 (s, 1H); 4,52-4,65 (m, 1H); 4,33-4,44 (s, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,82-2,94 (m, 1H); 2,40-2,60 (superpuesto m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,44 (s, 6H).

MS1 (ESI, m/z): 488,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₃O₅FS; t_R = 0,75 min.

Ejemplo 15: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

15.i. 4-(yodoetinil)tetrahydro-2H-piran-4-ol:

A partir de 4-etiniltetrahydro-2H-piran-4-ol (1,17 g; 9,33 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación G, se obtuvo el yoduro del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido amarillento (1,57 g, rendimiento del 67 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 5,64 (s, 1H); 3,64-3,74 (m, 2H); 3,40-3,51 (m, 2H); 1,68-1,79 (m, 2H); 1,51-1,62 (m, 2H).

15.ii. (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,100 g; 0,24 mmol) y el producto intermedio 15.i (0,078 g; 0,31 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 74 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 62 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido naranja (0,048 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,02 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 5,86-5,91 (m, 1H); 4,50-4,63 (m, 1H); 4,29-4,42 (m, 1H); 3,69-3,82 (m, 2H); 3,46-3,57 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,78-2,92 (m, 1H); 2,34-2,55 (superpuesto m, 1H); 1,79-1,90 (m, 2H); 1,61-1,74 (m, 2H); 1,52 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 459,9 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 16: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación T (0,032 g, 0,19 mmol) y el compuesto de la Preparación H (0,097 g; 0,19 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 69 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 44 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (0,048 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,03 (s a, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,29-7,36 (m, 3H); 4,66-4,75 (m, 1H); 4,49-4,62 (m, 1H); 4,29-4,42 (m, 1H); 3,56 (d, J = 4,0 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,80-2,92 (m, 1H); 2,34-2,57 (superpuesto m, 1H); 1,54 (s, 3H); 0,84-0,93 (m, 2H); 0,73-0,82 (m, 2H)

MS1 (ESI, m/z): 482,0 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 17: (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-((E)-stiril)-indazol-2-il]-butanamida:

17.i. (RS)-(E)-3-metil-3-(metilsulfonil)-5-(5-stiril-2H-indazol-2-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación H (0,107 g, 0,205 mmol) y ácido *trans*-2-fenilvinilborónico (0,035 g; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como una espuma blanca (0,086 g, rendimiento del 85 %).

MS1 (ESI, m/z): 498,2 [M+H⁺] para C₂₆H₃₁N₃O₅S; t_R = 0,90 min.

17.ii. (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-((E)-stiril)-indazol-2-il]-butanamida:

A partir del producto intermedio 17.i (0,086 g, 0,17 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante trituración con MeCN y después con éter dietílico, como un sólido blanco (0,018 g; rendimiento del 25 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,96 (s a, 1H); 9,28 (s a, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 7,33-7,38 (m, 1H); 6,91-7,06 (m, 2H); 4,48-4,61 (m, 1H); 4,31-4,45 (m, 3H); 3,35-3,82 (m, 8H); 3,06-3,18 (superpuesto m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,89 (m, 1H); 2,35-2,45 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 414,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₄S; t_R = 0,78 min.

Ejemplo 18: (R)-4-[4-fluoro-5-[4-((1S*,2S*)-2-hidroxi metil-ciclopropil)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

5 18.i. 4-(4-fluoro-5-((trimetilsilil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-metilsulfonil-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación K (0,52 g, 0,96 mmol) y trimetilsilil acetileno (0,16 ml, 1,12 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapa E.ii, se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja (0,5 g; rendimiento del 100 %).

MS1 (ESI, m/z): 510,0 [M+H⁺] para C₂₃H₃₂N₃O₅FSSi; t_R = 0,95 min.

10 18.ii. (R)-4-(5-etinil-4-fluoro-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-N-((RS)-(tetrahydro-piran-2-il)oxi)-butanamida:

Una solución del producto intermedio 18.i (0,5 g; 0,96 mmol) en MeOH (3,4 ml) se trató con K₂CO₃ (0,240 g, 1,73 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se añadió agua (20 ml). Se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 15 ml) después dos veces con DCM-MeOH 9-1 (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse para obtener el producto deseado como un sólido amarillento (0,260 g; rendimiento del 62 %).

15 RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de diastereómeros): 11,40 (s a, 1H); 8,70 (s, 1H); 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,25 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H); 4,88-4,97 (m, 1H); 4,52-4,64 (m, 1H); 4,35-4,49 (superpuesto m, 1H); 4,38 (s, 1H); 3,96-4,14 (m, 1H); 3,45-3,56 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,79-2,93 (m, 1H); 2,36-2,55 (superpuesto m, 1H); 1,62-1,72 (m, 3H); 1,48-1,60 (superpuesto m, 3H); 1,53 (s, 1,5H); 1,52 (s, 1,5H).

20 MS1 (ESI, m/z): 438,0 [M+H⁺] para C₂₀H₂₄N₃O₅FS; t_R = 0,80 min.

18.iii. (R)-4-(5-[4-((1S*,2S*)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-buta-1,3-diinil)-4-fluoro-indazol-2-il)-2-metilsulfonil-2-metil-N-((RS)-(tetrahydro-piran-2-il)oxi)-butanamida:

25 A partir del producto intermedio 18.ii (0,130 g, 0,30 mmol) y el compuesto de la Preparación P (0,135 g, 0,4 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapa E.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (gradiente DCM-MeOH) una goma marrónácea (0,167 g, rendimiento del 87 %).

30 RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de diastereómeros): 11,37-11,44 (m, 1H); 8,69-8,81 (m, 1H); 7,44-7,68 (m, 1H); 7,22-7,42 (m, 1H); 4,86-4,97 (m, 1H); 4,51-4,67 (m, 1H); 4,33-4,50 (m, 1H); 3,97-4,16 (m, 1H); 3,43-3,57 (m, 1H); 3,24-3,31 (superpuesto m, 2H); 3,01-3,09 (m, 3H); 2,81-2,93 (m, 1H); 2,35-2,53 (superpuesto m, 1H); 1,41-1,73 (m, 12H); 0,94-1,03 (m, 1H); 0,76-0,93 (m, 9H); 0,00-0,10 (m, 6H).

MS1 (ESI, m/z): 646,0 [M+H⁺] para C₃₂H₄₄N₃O₆FSSi; t_R = 1,10 min.

18.iv. (R)-4-[4-fluoro-5-[4-((1S*,2S*)-2-hidroxi metil-ciclopropil)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

35 Una solución del producto intermedio 18.iii (0,168 g, 0,26 mmol) en agua (0,91 ml) y TFA (0,91 ml) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (Procedimiento 1) para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (0,022 g, rendimiento del 19 %).

40 RMN ¹H (d6-DMSO) δ (mezcla de diastereómeros): 11,01 (s, 1H); 9,24 (s a, 1H); 8,74 (s, 1H); 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,54 (s a, 2H); 4,49-4,64 (m, 1H); 4,31-4,45 (m, 1H); 3,80-3,86 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,81-2,90 (m, 1H); 2,33-2,47 (m, 1H); 1,55 (s, 3H); 0,91-0,99 (m, 2H); 0,03 (s, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 448,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 19: (R)-4-[5-(4-amino-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

19.i. (R)-4-(5-yodo-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(2-(trimetilsilil)etoxi)butanamida:

45 A partir de 4-etinilanilina (0,039 g, 0,33 mmol; comercial) y el compuesto de la Preparación I (0,153 g, 0,28 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el alquino del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), como un aceite marrón (0,144 g; rendimiento del 97 %).

50 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,3 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,54 (s a, 2H); 4,49-4,64 (m, 1H); 4,31-4,45 (m, 1H); 3,80-3,86 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,81-2,90 (m, 1H); 2,33-2,47 (m, 1H); 1,55 (s, 3H); 0,91-0,99 (m, 2H); 0,03 (s, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 527,2 [M+H⁺] para C₂₆H₃₄N₄O₄SSi; t_R = 0,95 min.

19.ii. (R)-4-[5-(4-amino-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2 metilsulfonil-2-metil-butanamida:

Una solución enfriada con hielo del producto intermedio 19.i (0,144 g, 0,28 mmol) en MeCN (5 ml) se trató con BF₃·OEt₂ (0,31 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Procedimiento 2) para obtener el compuesto del título como un sólido beige (0,063 g, rendimiento del 54 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,32 (s a, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,24 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 5,48 (s a, 2H); 4,47-4,59 (m, 1H); 4,26-4,38 (m, 3H); 3,05 (s, 3H); 2,77-2,89 (m, 1H); 2,32-2,44 (m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 427,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₄O₄S; t_R = 0,61 min.

5 Ejemplo 20: (R)-N-hidroxi-4-{5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il}-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

20.i. 3-(4-yodofenil)oxetan-3-ol:

Una solución de 1,4-diyodobenceno (0,800 g, 2,43 mmol) en THF (8 ml) se trató a -78 °C con BuLi (1,68M en Hex; 2,23 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, la solución se trató con una suspensión de 3-oxetanona (0,24 g, 3,34 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar a temperatura ambiente y se agitó en forma adicional durante la noche. La mezcla de reacción se trató con solución de NaHSO₄ ac. al 10 % (4 ml) y agua diluida y EA. La capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el alcohol del título como un sólido incoloro (0,2 g; rendimiento del 55 %).

15 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,39 (s, 1H); 4,73 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 4,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

20.ii. 3-(4-etinilfenil)oxetan-3-ol:

A partir del producto intermedio 20.i (0,2 g; 0,73 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación E, etapa E.ii, se obtuvo el producto intermedio 3-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)oxetan-3-ol, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido marrón claro (0,17 g; rendimiento del 94 %). El último se disolvió en MeOH (3 ml), se trató con K₂CO₃ (0,182 g) y se agitó en forma adicional a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el alquino terminal como un aceite marrón (0,13 g; rendimiento del 100 %).

25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,56-7,61 (m, 2H); 7,45-7,51 (m, 2H); 6,40 (s, 1H); 4,75 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 4,13 (s, 1H).

20.iii. (RS)-4-((2R)-5-((4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A partir del producto intermedio 20.ii (0,239 g, 1,37 mmol) y el compuesto de la Preparación H (0,550 g; 1,05 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,481 g; rendimiento del 80 %).

MS1 (ESI, m/z): 568,3 [M+H⁺] para C₂₉H₃₃N₃O₇S; t_R = 0,79 min.

20.iv. (R)-N-hidroxi-4-{5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il}-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del producto intermedio 20.iii (0,477 g; 0,84 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como una espuma de color marrón (0,17 g, rendimiento del 42 %).

35 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,48 (s a, 1H); 7,97 (s a, 1H); 7,51-7,66 (m, 6H); 7,32 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H); 6,41 (s a, 1H); 4,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,66 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,44-4,62 (m, 1H); 4,29-4,41 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,79-2,88 (m, 1H); 2,35-2,45 (m, 1H); 1,50 (s, 3H).

40 MS1 (ESI, m/z): 484,0 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₈S; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 21: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

21.i. 4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (RS)-etilo:

A partir de (4-etinilfenil)metanol (0,031 g; comercial) y el producto intermedio E.i (0,097 g; 0,2 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido amarillento (0,093 g, rendimiento del 95 %).

MS1 (ESI, m/z): 455,2 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₂O₅S; t_R = 0,83 min.

21.ii. (RS)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del producto intermedio 21.i (0,090 g) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación A, etapa A.vi (rendimiento del 100 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 52 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido amarillo (0,044 g).

MS1 (ESI, m/z): 442,1 [M+H⁺] para C₂₂H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,67 min.

21.iii. (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

El producto intermedio 21.ii (0,04 g) se separó mediante el Procedimiento C de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-EtOH-TFA 1-3-0,0025; velocidad de flujo: 20 ml/min; Detección de UV a 278 nM); los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 1 ml/min) fueron 4,2 y 5,4 min. El (R)-enantiómero del título, identificado como el segundo compuesto de elusión, se obtuvo como un sólido beige (0,089 g).

5 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s a, 1H); 9,23 (s a, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,31 (superpuesto m, 1H); 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,50-4,60 (superpuesto m, 1H); 4,29-4,41 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,89 (m, 1H); 2,33-2,45 (m, 1H); 1,50 (s, 3H). MS2 (ESI, m/z): 436,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,88 min.

10 **Ejemplo 22: (R)-4-[5-(3-fluoro-4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:**

22.i. *Éster etílico del ácido (RS)-4-[5-(3-fluoro-4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-2-metansulfonil-2-metil-butírico:*

15 A partir de (4-etinilfenil)-2-fluoro-metanol (0,034 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2011/021209) y el producto intermedio E.i (0,097 g) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como una goma marrón (0,089 g, rendimiento del 87 %).

MS1 (ESI, m/z): 473,2 [M+H⁺] para C₂₄H₂₅N₂O₅FS; t_R = 0,85 min.

22.ii. *(R)-4-[5-(3-fluoro-4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:*

20 A partir del producto intermedio 22.i (0,085 mg) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 21, etapas 21.ii y 21.iii (saponificación y acoplamiento de amidas: rendimiento del 89 %; desprotección: rendimiento del 66 %), se obtuvo el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. El racemato se separó mediante el Procedimiento C de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-EtOH-TFA 1-9-0,01; velocidad de flujo: 20 ml/min; Detección de UV a 277 nM); los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 1 ml/min) fueron 4,0 y 5,6 min. El (R)-enantiómero del título, identificado como el segundo compuesto de elusión, se recolectó como un sólido blanco (0,01 g; separación quiral: rendimiento del 44 %).

25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s a, 1H); 9,23 (s a, 1H); 8,49 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,29-7,39 (m, 3H); 5,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,50-4,60 (superpuesto m, 1H); 4,29-4,41 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,33-2,45 (m, 1H); 1,50 (s, 3H). MS1 (ESI, m/z): 460,2 [M+H⁺] para C₂₂H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,70 min.

30 **Ejemplo 23: Sal del ácido trifluoro-acético de (R)-4-[4-fluoro-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:**

23.i. *((RS)-4-(4-fluoro-5-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

35 A partir de (4-etinilfenil)metanol (0,021 g; comercial) y el compuesto de la Preparación C (0,080 g) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido marrónáceo (0,098 g, rendimiento del 100 %).

MS1 (ESI, m/z): 544,3 [M+H⁺] para C₂₇H₃₀N₃O₆FS; t_R = 0,81 min.

23.ii. *Sal del ácido trifluoro-acético de (R)-4-[4-fluoro-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:*

40 A partir del producto intermedio 23.i (0,091 g) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, el producto bruto obtenido se trituró con éter para obtener un racemato. El racemato se separó mediante el Procedimiento E de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-EtOH-TFA 1-1-0,01; velocidad de flujo: 23 ml/min; Detección de UV a 220 nM); los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 1,4 ml/min) fueron 8,7 y 11,6 min. El (R)-enantiómero del título, identificado como el segundo compuesto de elusión, se recolectó como un sólido beige (0,012 g; rendimiento del 38 %).

45 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,9 (s a, 1H); 9,23 (s a, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,45-7,53 (m, 3H); 7,28-7,39 (m, 3H); 4,47-4,53 (m, 3H); 4,44-4,22 (m, 1H); 3,92 (s a, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,92 (m, 1H); 2,35-2,45 (m, 1H); 1,50 (s, 3H). MS1 (ESI, m/z): 460,1 [M+H⁺] para C₂₂H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,53 min.

Ejemplo 24: (R)-4-(5-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

50 A partir del producto intermedio A.vi (0,090 g; 0,19 mmol) y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazol (0,055 g; 0,21 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 1, etapas 1.i y 1.ii (acoplamiento de Suzuki: rendimiento del 32 %; desprotección: rendimiento del 27 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,009 g).

55 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,00-8,11 (m, 3H); 7,81-7,88 (m, 2H); 7,60-7,73 (m, 2H); 7,38 (s, 1H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,30-4,44 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,35-2,44 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 455,2 [M+H⁺] para C₂₂H₂₂N₄O₅S; t_R = 0,73 min.

Ejemplo 25: (R)-N-hidroxi-4-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-feniletinil]-indazol-2-il}-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,081 g; 0,155 mmol) y 2-(4-yodofenil)etanol (0,025 g; 0,174 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 68 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 84 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,037 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,47 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,63 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 4,48-4,58 (m, 1H); 4,27-4,41 (m, 1H); 3,60 (q, J = 6,7 Hz, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,75-2,90 (m, 1H); 2,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,33-2,43 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 456,1 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 26: (2R)-4-{5-[4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-feniletinil]-indazol-2-il}-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,082 g; 0,195 mmol) y (R)-1-(4-yodofenil)-1,2-etandiol (0,058 g, 0,22 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 50 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 37 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,017 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,47 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,29 (s a, 1H); 4,71 (s a, 1H); 4,48-4,61 (m, 2H); 4,28-4,42 (m, 1H); 3,39-3,47 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,32-2,51 (superpuesto m, 1H); 1,52 (s, 3 H).

MS1 (ESI, m/z): 472,15 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,61 min.

Ejemplo 27: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación H (0,1 g, 0,19 mmol) y 2-(4-etinilfenil)propan-2-ol (0,034 g, 0,21 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2006/099972) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 79 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 32 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido beige (0,022 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,03 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,44-7,55 (m, 4H); 7,33 (dd, J = 9,1, 1,0 Hz, 1H); 5,08 (s a, 1H); 4,49-4,63 (m, 1H); 4,28-4,42 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,79-2,93 (m, 1H); 2,33-2,54 (superpuesto m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,44 (s, 6H).

MS1 (ESI, m/z): 470,2 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 28: (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxi oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,148 g, 0,35 mmol) y el compuesto de la Preparación G (0,090 g, 0,40 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 54 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 60 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,049 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,27 (s a, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H); 6,71 (s a, 1H); 4,70 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,54 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,54 (superpuesto m, 1H); 4,34 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,82 (m, 1H); 2,39 (superpuesto m, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 431,7 [M+H⁺] para C₂₀H₂₁N₃O₆S; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 29: (R)-4-{4-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il}-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del producto intermedio 20.ii (0,04 g, 0,2 mmol) y el compuesto de la Preparación K (0,1 g; 0,185 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 57 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 64 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma amarillenta (0,032 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s a, 1H); 9,22 (s a, 1H); 8,73 (s, 1H); 7,46-7,70 (m, 5H); 7,33 (m, 1H); 6,43 (s a, 1H); 4,73-4,79 (m, 2H); 4,61-4,68 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,79-2,88 (m, 1H); 2,35-2,45 (m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 502,1 [M+H⁺] para C₂₄H₂₄N₃O₆FS; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 30: Sal del ácido toluen-4-sulfónico de (R)-4-{5-[4-(3-dimetilamino-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il}-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g, 0,248 mmol) y el compuesto de la Preparación M (0,085 g, 0,28 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 44 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 39 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante

prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,030 g).
MS1 (ESI, m/z): 511,1 [M+H⁺] para C₃₃H₃₈N₄O₈S₂; t_R = 0,45 min.

Ejemplo 31: (R)-4-[6-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

- 5 A partir del compuesto de la Preparación R (0,1 g, 0,23 mmol) y el compuesto de la Preparación G (0,056 g, 0,25 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación E, etapa E.ii (rendimiento del 47 %) y Ejemplo 1, etapa 1.iii (rendimiento del 27 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma naranja (0,012 g).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,15-9,33 (m, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 10,9 Hz, 1H); 6,77 (s, 1H); 4,73 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,56 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,49-4,62 (superpuesto m, 1H); 4,28-4,41 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,77-2,92 (m, 1H); 2,32-2,57 (superpuesto m, 1H); 1,52 (s, 3 H).
MS1 (ESI, m/z): 449,9 [M+H⁺] para C₂₀H₂₀N₃O₆FS; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 32: (R)-N-hidroxi-4-[5-(5-hidroxi-5-metil-hexa-1,3-diinil)-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

- 15 A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,248 mmol) y 4-yodo-2-metilbut-3-in-2-ol (0,060 g; 0,28 mmol; preparado como se informó en Rajender Reddy y col., Tetrahedron Lett. (2010), 51, 2170-2173) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 93 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 66 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,063 g).
20 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,49 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 4,46-4,61 (m, 1H); 4,28-4,40 (m, 1H); 2,76-2,90 (m, 3H); 2,31-2,50 (m, recubierto con DMSO, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,40 (s, 6H).
MS1 (ESI, m/z): 418,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 33: (R)-N-hidroxi-4-(5-((R)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- 25 A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g, 0,24 mmol) y (R)-1-(4-yodofenil)etan-1-ol (0,082 g; 0,33 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 73 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 71 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (0,055 g) recuperado mediante filtración del agua.
30 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,01 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,62 (d J = 8,9 Hz, 1H); 7,44-7,51 (m, 2H); 7,34-7,40 (m, 2H); 7,31 (dd, J = 1,3, 8,9 Hz, 1H); 5,14-5,25 (m, 1H); 4,72 (q, J = 6,4 Hz, 1H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,27-4,40 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,32-2,52 (superpuesto m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 456,1 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 34: (R)-N-hidroxi-4-(5-((S)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- 35 A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g, 0,24 mmol) y (S)-1-(4-yodofenil)etan-1-ol (0,082 g; 0,33 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 54 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 79 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (0,043 g) recuperado mediante filtración del agua.
40 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,01 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,44-7,51 (m, 2H); 7,34-7,40 (m, 2H); 7,31 (dd, J = 1,3, 8,9 Hz, 1H); 5,14-5,25 (m, 1H); 4,72 (q, J = 6,4 Hz, 1H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,27-4,40 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,32-2,52 (superpuesto m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 456,1 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 35: (R)-4-[5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

- 45 A partir del compuesto de la Preparación H (0,10 g; 0,19 mmol) y ácido 2-fluoro-4-trifluorometoxifenilborónico (0,052 g; 0,23 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i (rendimiento del 83 %) y etapa 1.ii (rendimiento del 75 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,056 g) recuperado mediante filtración del agua.
50 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,04 (s a, 1H); 9,27 (s a, 1H); 8,52 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,66-7,74 (m, 2H); 7,46-7,53 (m, 1H); 7,38-7,45 (m, 1H); 7,30-7,37 (m, 1H); 4,51-4,64 (m, 1H); 4,32-4,45 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,80-2,94 (m, 1H); 2,36-2,56 (superpuesto m, 1H); 1,53 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 490,1 [M+H⁺] para C₂₀H₁₉N₃O₅F₄S; t_R = 0,82 min.

Ejemplo 36: Formiato de (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

36.i. *Acetato de ((1S,2S)-2-((2-((R)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxo-4-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-2H-indazol-5-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:*

A partir del compuesto de la Preparación J (0,254 g; 0,605 mmol) y el compuesto dextrorrotatorio de la Preparación U (0,177 g; 0,81 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite amarillento (0,077 g, rendimiento del 23 %).
MS1 (ESI, m/z): 555,97 [M+H⁺] para C₂₈H₃₃N₃O₇S; t_R = 0,90 min.

36.ii. *(R)-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

A una solución del producto intermedio 36.i (0,124 g; 0,223 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió K₂CO₃ (0,062 g; 0,447 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución de NaHSO₄ ac. al 15 % (8 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (9/1, 4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (0,108 g).
MS1 (ESI, m/z): 513,91 [M+H⁺] para C₂₆H₃₁N₃O₆S; t_R = 0,80 min.

36.iii. *Formiato de (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

A partir del producto intermedio 36.ii (0,108 g; 0,24 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,052 g, rendimiento del 57 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,98 (s, 1 H); 9,22 (s a, 1 H); 8,46 (s a, 1H); 8,11 (s a, 1H); 7,97 (s a, 1H); 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,25 (superpuesto m, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,81 (m, 1H); 2,38 (superpuesto m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,34-1,45 (m, 2H); 0,79-0,97 (m, 2H).
MS1 (ESI, m/z): 429,94 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 37: Formiato de (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,252 g; 0,602 mmol) y el compuesto levorrotatorio de la Preparación U (0,177 g; 0,81 mmol); y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 36, etapas 36.i to 36.iii (acoplamiento de Sonogashira: rendimiento del 10 %; escisión de acetato y desprotección: rendimiento del 63 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,056 g).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,98 (s, 1H); 9,22 (s a, 1H); 8,46 (s a, 1H); 8,11 (s a, 1H); 7,97 (s a, 1H); 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 3,23-3,40 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,81 (m, 1H); 2,38 (superpuesto m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,34-1,45 (m, 2H); 0,79-0,97 (m, 2H).
MS1 (ESI, m/z): 429,95 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 38: (R)-4-[4-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del producto intermedio 36.i (0,130 g; 0,30 mmol) y el compuesto de la Preparación G (0,073 g; 0,32 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación E, etapa E.ii (rendimiento del 50 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 45 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido beige (0,030 g).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,01 (s, 1H); 9,24 (s a, 1H); 8,79 (s, 1H); 7,47-7,54 (m, 1H); 7,28-7,37 (m, 1H); 6,77 (s a, 1H); 4,73 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,56 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,52-4,61 (superpuesto m, 1H); 4,32-4,46 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,80-2,94 (m, 1H); 2,33-2,57 (superpuesto m, 1H); 1,53 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 449,86 [M+H⁺] para C₂₀H₂₀N₃O₆FS; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 39: (R)-4-[5-(2-fluoro-4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación H (0,1 g; 0,19 mmol) y el compuesto de la Preparación Q (0,037 g; 0,21 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2006/099972) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 79 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 32 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido beige (0,022 g).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,03 (s a, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,31-7,36 (m, 1H); 7,17-7,27 (m, 2H); 5,36-5,43 (m, 1H); 4,49-4,63 (m, 3H); 4,30-4,42 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,79-2,92 (m, 1H); 2,34-2,56 (superpuesto m, 1H); 1,54 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 460,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 40: 4-(6-fluoro-5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etinitil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación R (0,1 g, 0,18 mmol) y el producto intermedio 20.ii (0,042 g, 0,24 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga a la Preparación E, etapa E.ii (rendimiento del 67 %) y

5 Ejemplo 1, etapa 1.iii (rendimiento del 76 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma amarillenta (0,046 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,03 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 10,9 Hz, 1H); 6,46 (s, 1H); 4,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 4,49-4,62 (m, 1H); 4,28-4,41 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,79-2,92 (m, 1H); 2,34-2,55 (superpuesto m, 1H); 1,54 (s, 3H).

10 MS1 (ESI, m/z): 501,9 [M+H⁺] para C₂₄H₂₄N₃O₆FS; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 41: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinitil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,106 g; 0,253 mmol) y el primer enantiómero de elusión de la Preparación W (0,079 g; 0,288 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7,

15 etapa 7.i (rendimiento del 90 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 38 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,041 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 4,46-4,63 (superpuesto m, 2H); 4,26-4,40 (m, 1H); 3,40-3,53 (m, 1H); 3,26-3,38 (superpuesto m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,75-2,88 (m, 1H); 2,30-2,51 (superpuesto m, 1H);

20 1,75-1,86 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,22-1,35 (m, 1H); 0,80-0,95 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 481,95 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 42: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinitil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,106 g; 0,253 mmol) y el segundo enantiómero de elusión de la Preparación W (0,079 g; 0,288 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7,

25 etapa 7.i (rendimiento del 71 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 46 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,041 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,46-4,63 (superpuesto m, 2H), 4,26-4,40 (m, 1H), 3,40-3,53 (m, 1H), 3,26-3,38 (superpuesto m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,30-2,51 (superpuesto m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,22-1,35 (m, 1H), 0,80-0,95 (m, 2H).

30 MS1 (ESI, m/z): 481,95 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 43: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)fenil)etinitil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,100 g; 0,24 mmol) y el compuesto de la Preparación X (0,079 g; 0,27 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 72 %) y

35 Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 53 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido amarillento (0,041 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,03 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 5,08-5,20 (m, 1H); 4,72 (s a, 4H); 4,47-4,65 (s, 1H); 4,29-4,42 (m, 1H); 3,68-3,76 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,79-2,93 (m, 1H); 2,36-2,55 (superpuesto m, 1H); 1,54 (s, 3H).

40 MS1 (ESI, m/z): 497,8 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 44: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxietoxi)fenil)etinitil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,100 g; 0,24 mmol) y 2-(4-yodofenoxi)etanol (0,06 g; 0,28 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 39 %) y

45 Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 67 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación de la mezcla de reacción y lavar con agua, como un sólido beige (0,041 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,03 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,30 (dd, J = 0,9, 8,0 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,84 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 3,96-4,04 (m, 2H); 3,66-3,74 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,83 (m, 1H); 2,39 (superpuesto m, 1H); 1,51 (s, 3H).

50 MS1 (ESI, m/z): 471,9 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 45: (R)-4-(5-((3-fluoro-4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etinitil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,100 g; 0,24 mmol) y el compuesto de la Preparación Y (0,084 g; 0,29 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 42 %) y

55 Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 64 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la filtración del agua y

trituration en Et₂O, como un sólido naranja (0,029 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,44 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,08 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 5,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,54-4,61 (m, 1H); 4,32-4,40 (m, 1H); 4,07 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,83-2,90 (m, 1H); 2,35-2,46 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 502,9 [M+H⁺] para C₂₃H₂₃N₄O₆FS; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 46: (R)-4-(5-((R)-5,6-dihidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

46.i. (2R)-4-(5-((R)-6-((terc-butildifenilsilil)oxi)-5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,100 g; 0,24 mmol) y el compuesto de la Preparación Z (0,133 g; 0,29 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), como una espuma naranja (0,103 g, rendimiento del 57 %).

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,43 (s, 0,5H); 11,40 (s, 0,5H); 8,50 (s a, 1H); 8,06 (s a, 1H); 7,40-7,72 (m, 11H); 7,26-7,32 (m, 1H); 5,77 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 4,89-4,98 (m, 1H); 4,50-4,64 (m, 1H); 4,33-4,47 (m, 1H); 3,62-3,68 (m, 1H); 3,47-3,57 (m, 2H); 3,08 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,78-2,93 (m, 1H); 2,32-2,53 (superpuesto m, 1H); 1,63-1,75 (m, 3H); 1,51 (s, 3H); 1,41-1,60 (superpuesto m, 6H); 1,04 (s, 9H).

MS1 (ESI, m/z): 755,9 [M+H⁺] para C₄₁H₄₉N₃O₇SSi; t_R = 1,06 min.

46.ii. (2R)-4-(5-((R)-5,6-dihidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A una solución agitada del producto intermedio 46.i (0,1 g; 0,13 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió fluoruro de amonio (0,04 g; 1,06 mmol) a reflujo durante 6,5 h. La mezcla resultante se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para obtener el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,064 g; rendimiento del 93 %).

RMN ¹H (300 MHz, d₆-dmsO) δ: 11,34-11,42 (m, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,22-7,29 (m, 1H); 5,72 (s, 1H); 5,52 (s, 1H); 5,00-5,07 (m, 1H); 4,87-4,95 (m, 1H); 4,47-4,60 (m, 1H); 4,30-4,44 (m, 1H); 3,95-4,13 (m, 1H); 3,22-3,54 (superpuesto m, 2H); 3,04 (s, 1,5H); 3,02 (s, 1,5H); 2,74-2,88 (m, 1H); 2,32-2,52 (superpuesto m, 1H); 1,61-1,71 (m, 3H); 1,44-1,57 (m, 6H); 1,32 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 518,2 [M+H⁺] para C₂₅H₃₁N₃O₇S; t_R = 0,71 min.

46.iii. (R)-4-(5-((R)-5,6-dihidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del producto intermedio 46.ii (0,06 g; 0,116 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido naranja (0,025 g; rendimiento del 49 %).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,53 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,50-5,76 (m, 1H); 4,99-5,27 (m, 1H); 4,50-4,62 (m, 1H); 4,29-4,41 (m, 1H); 3,28-3,44 (superpuesto m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,78-2,89 (m, 1H); 2,32-2,43 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,36 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 434,2 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 47: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etil)il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,100 g; 0,24 mmol) y 2-hidroxi-N-(4-yodofenil)acetamida (0,069 g; 0,25 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 51 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 73 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la filtración del agua, como un sólido beige (0,0411 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,88 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 5,62-5,76 (m, 1H); 4,52-4,61 (m, 1H); 4,31-4,40 (m, 1H); 4,02 (d, J = 4,1 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,82-2,90 (m, 1H); 2,35-2,45 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 484,9 [M+H⁺] para C₂₃H₂₄N₄O₆S; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 48: Formiato de (R)-4-(5-(((3-aminooxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,124 g; 0,296 mmol) y el compuesto de la Preparación AA (0,177 g; 0,57 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento cuantitativo) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 4 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como un sólido amarillo (0,005 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,00 (s a, 1H); 9,32 (s a, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,54-4,63 (m, 1H); 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,33-

4,41 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,82-2,92 (m, 1H); 2,33-2,60 (superpuesto m, 1H); 1,52 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 471,91 [M+H⁺] para C₂₁H₂₄N₄O₇S; t_R = 0,49 min.

Ejemplo 49: (R)-N-hidroxi-4-(5-(4-(2-hidroxiacetamido)fenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

5 A partir del compuesto de la Preparación H (0,124 g; 0,296 mmol) y el compuesto de la Preparación AB (0,0735 g; 0,23 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i (rendimiento del 39 %) y 1.ii (rendimiento del 38 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanco (0,012 g).

10 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 10,95-11,15 (m, 1H); 9,75 (s, 1H); 9,30 (s a, 1H); 8,46 (s a, 1H); 7,94 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,68 (m, 1H); 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,58 (dd, J = 1,7, 9,0 Hz, 1H); 5,69 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,52-4,60 (m, 1H); 4,33-4,40 (m, 1H); 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,83-2,91 (m, 1H); 2,39-2,46 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 460,9 [M+H⁺] para C₂₁H₂₄N₄O₆S; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 50: (R)-4-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

15 A partir del compuesto de la Preparación H (0,1 g; 0,192 mmol) y el compuesto de la Preparación AC (0,065 g; 0,23 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i (rendimiento del 77 %) y 1.ii (rendimiento del 51 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,034 g).

20 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 10,95-11,18 (m, 1H); 9,16-9,41 (m, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,85-6,99 (m, 2H); 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,52-4,61 (m, 1H); 4,33-4,42 (m, 1H); 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H); 3,74 (q, J = 4,9 Hz, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,82-2,91 (m, 1H); 2,38-2,46 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 465,9 [M+H⁺] para C₂₁H₂₄N₃O₆FS; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 51: (R)-4-(5-((S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

25 A partir del compuesto de la Preparación J (0,105 g; 0,25 mmol) y (S)-1-(4-yodofenil)-1,2-etandiol (0,0743 g; 0,281 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 70 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 31 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido amarillo (0,026 g).

30 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,34 (d, J = 4,3 Hz, 1H); 4,76 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,53-4,61 (m, 2H); 4,32-4,40 (m, 2H); 3,39-3,48 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,35-2,45 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 471,93 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 52: (R)-N-hidroxi-4-(5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

35 A partir del compuesto de la Preparación H (0,1 g; 0,192 mmol) y 2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,064 g; 0,23 mmol; comercial) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapas 1.i (rendimiento del 57 %) y 1.ii (rendimiento del 29 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,013 g).

40 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,65-7,68 (m, 1H); 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,55 (dd, J = 1,6, 9,0 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,51-4,60 (m, 1H); 4,32-4,40 (m, 1H); 4,11-4,17 (m, 2H); 3,66-3,71 (m, 2H); 3,33 (superpuesto s, 3H); 3,09 (s, 3H); 2,82-2,91 (m, 1H); 2,38-2,46 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 462,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 53: (R)-4-(6-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

45 A partir del compuesto de la Preparación R (0,1 g; 0,229 mmol) y el compuesto configurado (1S,2S) de la Preparación U (0,0546 g; 0,251 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento cuantitativo), Ejemplo 36, etapa 36.ii (rendimiento del 99 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 66 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la filtración del agua y trituración en Et₂O, como un sólido marrón (0,065 g).

50 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,03 (s, 1H); 9,19-9,37 (m, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 10,7 Hz, 1H); 4,50-4,58 (m, 1H); 4,29-4,38 (m, 1H); 3,41-3,46 (m, 1H); 3,23-3,29 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,80-2,88 (m, 1H); 2,34-2,42 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,42-1,49 (m, 2H); 0,93-0,98 (m, 1H); 0,85-0,91 (m, 1H).

55 MS1 (ESI, m/z): 447,9 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 54: (R)-4-(4-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del producto intermedio 18.ii (0,2 g; 0,459 mmol) y el compuesto configurado (1S,2S) de la Preparación U y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i y Ejemplo 36, etapa 36.ii (rendimiento del 91 % en las 2 etapas) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 29 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1), como una espuma beige (0,054 g).

5 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,05 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,24-7,29 (m, 1H); 4,71 (s, 1H); 4,53-4,60 (m, 1H); 4,33-4,41 (m, 1H); 3,39-3,45 (m, 1H); 3,22-3,34 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,82-2,89 (m, 1H); 2,35-2,44 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,41-1,48 (m, 2H); 0,92-0,97 (m, 1H); 0,85-0,90 (m, 1H).
MS1 (ESI, m/z): 447,97 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,70 min.

10 **Ejemplo 55: (R)-4-(5-((S)-5,6-dihidroxihexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y (S)-4-yodobut-3-ino-1,2-diol (0,061 g; 0,286 mmol; preparado como se informó en Wang y col., J. Org. Chem. (2001), 66, 2146-2148) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i y Ejemplo 13, etapa 13.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como una espuma marrón (0,0213 g; rendimiento del 20 % en las 2 etapas).

15 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,22-9,34 (m, 1H); 8,53 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 8,04-8,08 (m, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,52-4,62 (m, 1H); 4,32-4,40 (m, 1H); 4,35 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 3,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,81-2,89 (m, 1H); 2,35-2,44 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 419,8 [M+H⁺] para C₁₉H₂₁N₃O₆S; t_R = 0,55 min.

20 **Ejemplo 56: (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AD (0,112 g; 0,262 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 70 %), Ejemplo 46, etapa 46.ii (rendimiento del 87 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 59 %) se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como una espuma blanca (0,035 g).

25 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,99-8,02 (m, 1H); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 5,03 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,52-4,60 (m, 1H); 4,32-4,39 (m, 1H); 3,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,81-2,88 (m, 1H); 2,36-2,43 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 0,91-0,95 (m, 2H); 0,86-0,90 (m, 2H).
30 MS1 (ESI, m/z): 430,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 57: (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,07 g; 0,167 mmol) y el compuesto de la Preparación AE (0,077 g; 0,167 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 86 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 47 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanquecino (0,03 g).

35 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,59 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,52-4,61 (superpuesto m, 1H); 4,32-4,40 (m, 1H); 3,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,80-2,89 (m, 1H); 2,36-2,43 (m, 1H); 1,98 (s, 6H); 1,52 (s, 3H).
40 MS1 (ESI, m/z): 456,0 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 58: (R)-4-(5-(4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-2-fluorofenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación H (0,12 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la Preparación AF (0,097 g; 0,276 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i (rendimiento del 80 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 50 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como una espuma blanca (0,044 g).

45 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 7,39 (dt, J = 1,6, 8,9 Hz, 1H); 6,87-6,95 (m, 2H); 4,86-5,14 (m, 1H); 4,50-4,82 (superpuesto m, 1H); 4,50-4,63 (m, 1H); 4,31-4,43 (m, 1H); 4,07 (dd, J = 4,1, 10,0 Hz, 1H); 3,94 (dd, J = 6,2, 10,0 Hz, 1H); 3,78-3,85 (m, 1H); 3,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,82-2,91 (m, 1H); 2,38-2,46 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).
50 MS1 (ESI, m/z): 496,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₃O₇FS; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 59: (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(pirimidin-5-iletinil)-2H-indazol-2-il)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación H (0,11 g; 0,211 mmol) y 5-etinilpirimidina (0,025 g; 0,232 mmol; comercial) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 71 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 77 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la filtración del agua, como un sólido amarillo (0,045 g).

55 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,06 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 9,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 9,20 (s, 1H); 9,03 (s, 2H); 8,57 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,55-4,63 (m, 1H); 4,33-4,43 (m, 1H);

3,09 (s, 3H); 2,87 (m, 1H); 2,38-2,45 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 413,9 [M+H⁺] para C₁₉H₁₉N₅O₄S; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 60: (R)-N-hidroxi-4-(5-(4-(((1S*,2S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)etil)fenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

5 A partir del compuesto de la Preparación C (0,1 g; 0,248 mmol) y el compuesto de la Preparación AG (0,118 g; 0,26 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i (rendimiento del 48 %), Ejemplo 2, etapa 2.ii (saponificación: rendimiento del 94 %; acoplamiento de amidas con THPO-NH₂: rendimiento del 77 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 36 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanquecino (0,013 g).

10 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,65-7,74 (m, 3H); 7,59 (dd, J = 1,7, 9,1 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,64-4,79 (m, 1H); 4,53-4,61 (m, 1H); 4,33-4,42 (m, 1H); 3,46 (dd, J = 5,4, 11,5 Hz, 1H); 3,29 (dd, J = 6,4, 11,5 Hz, 1H); 3,09 (s, 3H); 2,83-2,91 (m, 1H); 2,39-2,46 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,36-1,48 (m, 2H); 0,81-0,94 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 482,0 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,72 min.

15 **Ejemplo 61: (R)-4-(5-(((2S*,5S*)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AH (0,087 g; 0,29 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 84 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 67 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido blanquecino (0,058 g).

20 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,54 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,53-4,61 (m, 1H); 4,30-4,41 (superpuesto m, 1H); 4,33 (dd, J = 2,7, 9,9 Hz, 1H); 3,77-3,84 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 3,03 (dd, J = 9,1, 10,8 Hz, 1H); 2,81-2,89 (m, 1H); 2,68-2,75 (m, 1H); 2,36-2,44 (m, 1H); 1,88-1,99 (m, 2H); 1,57-1,67 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,24-1,35 (m, 1H).

25 MS1 (ESI, m/z): 459,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₄O₅S; t_R = 0,54 min.

Ejemplo 62: Fosfato de (R)-(1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-2H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metil dihidrógeno:

62.i. ((1-(4-((2-(3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxo-4-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-2H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metil) fosfato de (R)-di-terc-butilo:

30 A partir del compuesto de la Preparación H (0,16 g; 0,3 mmol) y el compuesto de la Preparación AI (0,067 g; 0,184 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite amarillo (0,06 g; rendimiento del 43 %).

35 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,47 (s, 0,5H); 11,44 (s, 0,5H); 8,48 (s, 0,5H); 8,47 (s, 0,5H); 7,98 (s, 1H); 7,59-7,68 (m, 1H); 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,31-7,38 (superpuesto m, 1H); 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,94-4,98 (m, 1H); 4,53-4,62 (m, 1H); 4,34-4,46 (m, 1H); 3,96-4,16 (m, 3H); 3,49-3,57 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,79-2,91 (m, 1H); 2,39-2,59 (superpuesto m, 1H); 1,65-1,74 (m, 3H); 1,47-1,60 (m, 6H); 1,35 (s, 18H); 0,99-1,04 (m, 2H); 0,92-0,97 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 757,9 [M+H⁺] para C₃₈H₅₂N₃O₉PS; t_R = 0,99 min.

40 62.ii. Fosfato de (R)-(1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-2H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metil dihidrógeno:

A una solución del producto intermedio 62.i (0,058 g; 0,077 mmol) en DCM (1,9 ml) se añadió TFA (0,87 ml; 11 mmol). La reacción se agitó a ta durante 20 min y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Procedimiento 1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,005 g; rendimiento del 11 %).

45 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,05 (s, 1H); 9,29 (s a, 1H); 8,49 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,31-7,35 (m, 3H); 4,51-4,64 (m, 1H); 4,31-4,45 (m, 1H); 3,95 (d, J = 5,3 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,82-2,91 (m, 1H); 2,35-2,60 (superpuesto m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,98-1,03 (m, 2H); 0,89-0,95 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 561,91 [M+H⁺] para C₂₅H₂₈N₃O₈PS; t_R = 0,64 min.

50 **Ejemplo 63: Clorhidrato de (R)-(1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-2H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metil dimetilglicinato:**

A partir del compuesto de la Preparación H (0,25 g; 0,48 mmol) y el compuesto de la Preparación AJ (0,122 g; 0,48 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 43 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 14 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 1) y liofilización a partir de una solución de HCl diluida, como un sólido blanco (0,017 g).

55 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,00-11,13 (s a, 1H); 10,01-10,17 (s a, 1H); 8,50 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,32 (dd, J = 1,2, 8,9 Hz, 1H); 4,53-4,61 (m, 1H);

4,38 (s, 2H); 4,32-4,38 (superpuesto m, 1H); 4,19 (d, J = 2,1 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,82-2,90 (m, 1H); 2,80 (s, 6H); 2,38-2,50 (superpuesto m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,05-1,09 (m, 2H); 0,98-1,02 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 567,02 [M+H⁺] para C₂₉H₃₄N₄O₆S; t_R = 0,66 min.

5 **Ejemplo 64: (R)-4-(5-(((1S,3R,4S)-3,4-dihidrox ciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,24 mmol) y el compuesto de la Preparación AK (0,066 g; 0,27 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 91 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 30 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,029 g).

10 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,28 (s a, 1H); 8,51 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,00-8,02 (m, 1H); 7,61-7,64 (m, 1H); 7,27 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H); 4,53-4,60 (m, 1H); 4,32-4,39 (m, 1H); 3,94-3,98 (m, 2H); 3,13-3,21 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,82-2,89 (m, 1H); 2,37-2,44 (m, 1H); 1,90-1,97 (m, 2H); 1,75-1,82 (m, 2H); 1,52 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 459,99 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,62 min.

15 **Ejemplo 65: (R)-4-(5-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,11 g; 0,262 mmol) y el compuesto de la Preparación AL (0,0926 g; 0,302 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 46 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 47 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido beige (0,023 g).

20 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,72-11,35 (m, 1H); 9,11-9,53 (m, 1H); 8,51 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,52-4,61 (m, 1H); 4,32-4,40 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,81-2,89 (m, 1H); 2,36-2,45 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 0,98-1,02 (m, 2H); 0,88-0,92 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 415,0 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₄O₄S; t_R = 0,52 min.

25 **Ejemplo 66: (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-((1S,3R)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)penta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AM (0,0856 g; 0,322 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 64 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 34 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como una espuma amarilla (0,023 g).

30 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,95-11,12 (m, 1H); 9,22-9,34 (m, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,03-8,04 (m, 1H); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 5,24 (s, 1H); 4,53-4,60 (m, 1H); 4,49 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 4,32-4,40 (m, 1H); 3,37 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,81-2,89 (m, 1H); 2,63 (s, 2H); 2,36-2,44 (m, 1H); 2,04-2,11 (m, 2H); 1,92-2,00 (m, 1H); 1,70-1,77 (m, 2H); 1,52 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 474,0 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,62 min.

35 **Ejemplo 67: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AN (0,122 g; 0,286 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 91 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 40 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanquecino (0,037 g).

40 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,50 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,00-8,01 (m, 1H); 7,60-7,63 (m, 1H); 7,27 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,52-4,61 (m, 1H); 4,32-4,41 (m, 1H); 3,59-3,65 (m, 1H); 3,23-3,31 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,81-2,89 (m, 1H); 2,36-2,44 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,40-1,48 (m, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,11 (dd, J = 4,4, 9,3 Hz, 1H); 0,63 (dd, J = 4,6, 6,6 Hz, 1H).

45 MS1 (ESI, m/z): 444,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 68: (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

68.i. (R)-4-(5-((3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

50 A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AO (0,129 g; 0,271 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 7, etapa 7.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), como un aceite amarillo (0,064 g; rendimiento del 35 %).

MS1 (ESI, m/z): 768,01 [M+H⁺] para C₄₂H₄₉N₃O₇SSi; t_R = 1,10 min.

55 68.ii. (R)-4-(5-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A una solución agitada del producto intermedio 68.i (0,64 g; 0,836 mmol) en THF (1 ml) se añadió TBAF.3H₂O (0,109 g; 0,334 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (0,026 g).

5 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,45 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,91-4,98 (m, 1H); 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,51-4,62 (superpuesto m, 1H); 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,35-4,46 (m, 1H); 4,04-4,15 (m, 1H); 3,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 3,49-3,55 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,79-2,90 (m, 1H); 2,34-2,45 (m, 1H); 1,65-1,77 (m, 3H); 1,47-1,63 (superpuesto m, 3H); 1,53 (s, 1,5H); 1,50 (s, 1,5H).

MS1 (ESI, m/z): 530,0 [M+H⁺] para C₂₆H₃₁N₃O₇S; t_R = 0,75 min.

10 **68.iii.** (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del producto intermedio 68.ii (0,026 g; 0,0498 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido beige (0,019 g; rendimiento del 86 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,00 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 5,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 4,55-4,60 (superpuesto m, 1H); 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,33-4,42 (m, 1H); 3,73 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,81-2,89 (m, 1H); 2,35-2,45 (m, 1H); 2,08 (s, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 445,96 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,63 min.

20 **Ejemplo 69: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2S)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AP (0,066 g; 0,286 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i y Ejemplo 36, etapa 36.ii (rendimiento del 79 % en las 2 etapas) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 82 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como una espuma amarilla (0,07 g).

25 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,95-11,12 (m, 1H); 9,22-9,36 (m, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,75 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,52-4,60 (m, 1H); 4,31-4,40 (m, 1H); 3,31 (dd, J = 6,0, 11,3 Hz, 1H); 3,23 (dd, J = 5,6, 11,2 Hz, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,81-2,90 (m, 1H); 2,36-2,44 (m, 1H); 1,57 (dd, J = 5,3, 8,7 Hz, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,05 (dd, J = 4,1, 8,7 Hz, 1H); 0,63-0,66 (m, 1H).

30 MS1 (ESI, m/z): 444,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 70: (R)-4-(5-((3-(2-aminoacetamido)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,08 g; 0,191 mmol) y el compuesto de la Preparación AQ (0,097 g; 0,248 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 57 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 28 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como una espuma beige (0,014 g).

35 MS1 (ESI, m/z): 499,9 [M+H⁺] para C₂₄H₂₉N₅O₅S; t_R = 0,58 min.

40 **Ejemplo 71: (R)-4-(5-(((1R,2R)-2-((S)-1,2-dihidroxi-etil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,08 g; 0,191 mmol) y el compuesto de la Preparación AR (0,14 g; 0,286 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 84 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 41 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanco (0,029 g).

45 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,03 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 8,49 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 7,99-8,00 (m, 1H); 7,61 (dt, J = 0,9, 9,0 Hz, 1H); 7,25 (dd, J = 1,5, 9,0 Hz, 1H); 4,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 4,61 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,52-4,59 (m, 1H); 4,31-4,38 (m, 1H); 3,33-3,37 (superpuesto m, 2H); 3,26-3,31 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,80-2,88 (m, 1H); 2,35-2,43 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,48 (dt, J = 4,9, 8,5 Hz, 1H); 1,33-1,39 (m, 1H); 0,92-0,96 (m, 1H); 0,81-0,85 (m, 1H).

MS1 (ESI, m/z): 460,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,61 min.

50 **Ejemplo 72: (R)-4-(5-(((1R,2R)-2-(aminometil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AS (0,14 g; 0,286 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 23 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 59 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido blanco (0,013 g).

55 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,49 (s, 1H); 7,99-8,00 (m, 1H); 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,26 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,50-4,61 (m, 1H); 4,32-4,41 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,77-2,90 (m, 1H); 2,58-2,69 (m, 1H); 2,46-2,55 (superpuesto m, 1H); 2,33-2,44 (m, 1H); 1,47-1,51 (superpuesto m, 1H); 1,50 (s, 3H); 1,33-1,41 (m, 1H); 0,85-

0,98 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 429,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₄N₄O₄S; t_R = 0,55 min.

Ejemplo 73: (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

5 **73.i. (2R)-4-(5-((1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclobutil) buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AT (0,11 g; 0,253 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 37, etapa 37.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA/MeOH), como una espuma rosa (0,16 g; rendimiento del 87 %).

10 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,45 (s, 0,5H); 11,43 (s, 0,5H); 8,50 (d, J = 0,4 Hz, 0,5H); 8,49 (d, J = 0,4 Hz, 0,5H); 8,03-8,04 (m, 1H); 7,66-7,69 (m, 4H); 7,61-7,65 (m, 1H); 7,44-7,49 (m, 6H); 7,28 (dd, J = 1,5, 9,0 Hz, 1H); 4,96 (s, 0,5H); 4,92 (s, 0,5H); 4,53-4,61 (m, 1H); 4,36-4,45 (m, 1H); 4,08-4,15 (m, 0,5H); 4,02-4,08 (m, 0,5H); 3,75 (s, 2H); 3,49-3,56 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,79-2,90 (m, 1H); 2,38-2,46 (m, 1H); 2,14-2,25 (m, 4H); 1,95-2,02 (m, 1H); 1,86-1,93 (m, 1H); 1,63-1,73 (m, 3H); 1,54 (s, 1,5H); 1,52 (s, 1,5H); 1,49-1,59 (superpuesto m, 3H); 1,05 (s, 9H).

15 MS1 (ESI, m/z): 765,86 [M+H⁺] para C₄₃H₅₇N₃O₆SSi; t_R = 1,15 min.

73.ii. (2R)-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

20 A una solución agitada del producto intermedio 73.i (0,15 g; 0,2 mmol) en THF (0,4 ml) se añadió TBAF (1M; 1 ml; 1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 6 h y después se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA/MeOH) para obtener el compuesto del título como una espuma blanquecina (0,1 g; rendimiento del 99 %).

25 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,45 (s, 0,5H); 11,43 (s, 0,5H); 8,49 (s, 0,5H); 8,48 (s, 0,5H); 8,02 (s, 1H); 7,61-7,64 (m, 1H); 7,28 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H); 5,17 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,96 (s, 0,5H); 4,93 (s, 0,5H); 4,52-4,61 (m, 1H); 4,35-4,45 (m, 1H); 4,08-4,15 (m, 0,5H); 3,99-4,07 (m, 0,5H); 3,49-3,57 (superpuesto m, 1H); 3,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 3,08 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,78-2,90 (m, 1H); 2,37-2,45 (m, 1H); 2,11-2,17 (m, 4H); 1,84-1,98 (m, 2H); 1,64-1,73 (m, 3H); 1,48-1,60 (superpuesto m, 3H); 1,53 (s, 1,5H); 1,51 (s, 1,5H).

MS1 (ESI, m/z): 528,05 [M+H⁺] para C₂₇H₃₃N₃O₆S; t_R = 0,84 min.

30 **73.iii. (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del producto intermedio 73.ii (0,1 g; 0,131 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanquecino (0,056 g; rendimiento del 97 %).

35 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 10,99-11,08 (m, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,02-8,03 (m, 1H); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 5,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,52-4,61 (m, 1H); 4,32-4,41 (m, 1H); 3,50 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,81-2,90 (m, 1H); 2,37-2,45 (m, 1H); 2,12-2,18 (m, 4H); 1,85-2,02 (m, 2H); 1,52 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 444 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,72 min.

40 **Ejemplo 74: (R)-4-(5-(((1R,2R)-1-fluoro-2-(hidroximetil) ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AU (0,12 g; 0,279 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 87 %), Ejemplo 73, etapa 73.ii (rendimiento del 84 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 80 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación en agua, como un sólido beige (0,06 g).

45 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 9,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H); 4,91 (t, J = 4,6 Hz, 1H); 4,54-4,62 (m, 1H); 4,34-4,41 (m, 1H); 3,66-3,72 (m, 1H); 3,35-3,41 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,82-2,90 (m, 1H); 2,37-2,44 (m, 1H); 1,64-1,71 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,38-1,44 (m, 1H); 1,23-1,31 (m, 1H).

MS1 (ESI, m/z): 448,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,69 min.

50 **Ejemplo 75: (R)-4-(5-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AV (0,075 g; 0,358 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento cuantitativo) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 41 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido beige (0,042 g).

55 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,02 (m, 1H); 9,29 (m, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,48 (s, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,86 (m, 1H); 2,40 (m, 1H);

2,23 (s, 6H); 1,53 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 458,0 [M+H⁺] para C₂₀H₂₄N₄O₄S; t_R = 0,51 min.

Ejemplo 76: (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(piperidin-4-ilbuta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)butanamida:

5 A partir del compuesto de la Preparación J (0,08 g; 0,191 mmol) y el compuesto de la Preparación AW (0,096 g; 0,286 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 79 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 66 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido beige (0,042 g).

10 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 8,51 (d, J = 0,4 Hz, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,88-2,93 (m, 2H); 2,84 (m, 1H); 2,74 (m, 1H); 2,54-2,60 (m, 2H); 2,39 (m, 1H); 1,75-1,82 (m, 2H); 1,44-1,56 (superpuesto m, 2H); 1,51 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 443,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₄O₄S; t_R = 0,55 min.

Ejemplo 77: (R)-4-(5-(((1R,2R)-2-fluoro-2-(hidroximetil) ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

15 A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AX (0,084 g; 0,358 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 88 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 45 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido beige (0,040 g).

20 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 9,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 8,52 (d, J = 0,5 Hz, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 5,25 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 3,59-3,74 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,32-1,43 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 448,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,55 min.

Ejemplo 78: (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(2-hidroxiacetil) piperidin-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

25 A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación AY (0,110 g; 0,374 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 100 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 35 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanco (0,044 g).

30 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,05 (s a, 1H); 9,30 (s a, 1H); 8,52 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,56 (superpuesto m, 1H); 4,53 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,09 (dd, J = 2,4, 5,3 Hz, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,11-3,22 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,95 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 1,79-1,90 (m, 2H); 1,45-1,62 (superpuesto m, 2H); 1,52 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 501,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₈N₄O₆S; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 79: Formiato de (R)-4-(5-((4-(1-aminociclopropil)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

35 A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y (1-(4-yodofenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (0,100 g; 0,27 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 42 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 35 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 2), como un sólido blanco (0,044 g).

40 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 8,51 (d, J = 0,5 Hz, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,34 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,58 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,88 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,17-1,22 (m, 2H); 1,11-1,17 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 467,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₆S; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 80: (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-(3-hidroxioxetan-3-il)penta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

45 A partir del compuesto de la Preparación J (0,082 g; 0,195 mmol) y el compuesto de la Preparación AZ (0,080 g; 0,332 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 81 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 67 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (gradiente DCM-MeOH), como un sólido beige (0,046 g).

50 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 6,08 (s, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,45-4,48 (m, 2H); 4,41-4,44 (m, 2H); 4,36 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,86 (superpuesto m, 1H); 2,87 (s, 2H); 2,40 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).

MS1 (ESI, m/z): 446,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 81: (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

55 A partir del compuesto de la Preparación J (0,07 g; 0,167 mmol) y el compuesto de la Preparación BA (0,088 g;

0,334 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 100 %) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (rendimiento del 12 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (gradiente DCM-MeOH), como un sólido amarillento (0,01 g).

5 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 9,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 5,01 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,58 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,17-4,22 (m, 2H); 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 3,86 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,86 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 1,52 (s, 3H)
MS1 (ESI, m/z): 473,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₄N₄O₆S; t_R = 0,61 min.

10 **Ejemplo 82: (R)-4-(5-(6-amino-6-metilhepta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,085 g; 0,203 mmol) y el compuesto de la Preparación BB (0,124 g; 0,384 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i (rendimiento del 74 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 53 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido blanco (0,03 g).

15 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,51 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,51-4,61 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,84 (m, 1H); 2,48 (s, 2H); 2,39 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,14 (s, 6H).
MS1 (ESI, m/z): 431,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₄S; t_R = 0,55 min.

20 **Ejemplo 83: Formiato de (R)-4-(5-((1-glicilpiperidin-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

A partir del compuesto de la Preparación J (0,1 g; 0,238 mmol) y el compuesto de la Preparación BC (0,094 g; 0,239 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 7, etapa 7.i (rendimiento del 53 %) y Ejemplo 13, etapa 13.ii (rendimiento del 11 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido blanco (0,013 g).

25 MS1 (ESI, m/z): 500,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₉N₅O₅S; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 84: (R)-4-(5-((1-glicilazetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,09 g; 0,215 mmol) y el compuesto de la Preparación BD (0,074 g; 0,232 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i y Ejemplo 13, etapa 13.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido beige (0,037 g; rendimiento del 37 % en las 2 etapas).

30 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,52 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,32-4,43 (m, 2H); 4,11-4,21 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,09-3,19 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,83 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 1,51 (s, 3H).
MS1 (ESI, m/z): 472,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₅O₅S; t_R = 0,53 min.

Ejemplo 85: (R)-4-(5-((1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación J (0,098 g; 0,233 mmol) y el compuesto de la Preparación BE (0,178 g; 0,455 mmol) y mediante el procedimiento sucesivo de manera análoga al Ejemplo 37, etapa 37.i y Ejemplo 13, etapa 13.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante prep-HPLC (Procedimiento 3), como un sólido beige (0,031 g; rendimiento del 27 % en las 2 etapas).

40 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,21 (s a, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,83 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,19 (s, 6H).
MS1 (ESI, m/z): 500,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₉N₅O₅S; t_R = 0,55 min.

Además, las mezclas racémicas de los Ejemplos de Referencia 1 a 7 se pueden separar en sus enantiómeros mediante el uso de, por ejemplo, HPLC quiral. Por lo tanto, se obtendrían los siguientes compuestos o sales adicionales de la invención:

- 50 - Formiato de (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-{5-[4-(3 morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-indazol-2-il}-butanamida;
- Formiato de (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-{5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-indazol-2-il}-butanamida;
- Formiato de (R)-4-{5-[2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-indazol-2-il}-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-(5-but-2-iniloxi-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-(5-fenil-indazol-2-il)-butanamida;
- 55 - Formiato de (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-oxazol-2-il-fenil)-indazol-2-il]-butanamida; y
- (R)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención**Ensayos in vitro**

Concentraciones mínimas inhibitorias del crecimiento bacteriano:

Procedimientos Experimentales:

- 5 Se determinaron las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI; mg/l) en un Caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes mediante un procedimiento de micro dilución siguiendo la descripción que se proporciona en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006).

Resultados:

- 10 Todos los compuestos de ejemplo, excepto el compuesto del Ejemplo 62, se sometieron a ensayo frente a diversas bacterias Gram positivas y Gram negativas. Los resultados de los ensayos antibacterianos típicos se proporcionan en la Tabla 1 a continuación (CMI en mg/l). *K. pneumoniae* A-651 y *Acinetobacter baumannii* T6474 son cepas multirresistentes (en particular resistentes a la quinolona), mientras que *E. coli* ATCC25922 y *P. aeruginosa* ATCC27853 son cepas sensibles a la quinolona.

15

Tabla 1

Ejemplo N.º	CMI para <i>E. coli</i> ATCC25922	CMI para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	CMI para <i>A. Baumannii</i> T6474	CMI para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
RE1	0,5	4	4	1
RE2	1	4	4	1
RE3	1	8	8	2
RE4	4	8	32	8
RE5	0,5	8	0,25	2
RE6	0,125	8	4	0,25
RE7	0,125	2	0,5	0,125
1	0,063	2	1	0,063
2	0,125	4	1	0,5
3	0,063	2	0,5	0,125
4	0,125	4	2	0,5
5	0,063	4	2	0,063
6	0,125	4	2	0,5
7	0,25	2	0,5	0,125
8	0,25	4	0,125	0,5
9	0,063	2	0,25	0,063
10	0,5	2	2	0,5
11	0,063	8	2	0,063
12	0,063	2	1	0,125
13	0,125	0,5	32	0,25
14	0,25	2	16	0,25
15	2	2	> 32	2
16	0,125	1	0,5	0,125
17	0,063	16	1	0,063
18	0,125	0,5	4	0,125
19	0,063	2	0,5	0,125
20	0,25	0,5	0,5	0,125
21	0,125	1	0,5	0,25
22	0,125	2	1	0,5
23	0,25	4	1	0,25

ES 2 662 894 T3

(continuación)

Ejemplo N.º	CMI para <i>E. coli</i> ATCC25922	CMI para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	CMI para <i>A. Baumannii</i> T6474	CMI para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
24	0,5	0,5	>32	1
25	0,063	0,5	0,5	0,063
26	0,5	1	8	0,5
27	0,063	0,5	0,25	0,125
28	0,5	1	>32	0,5
29	0,25	1	0,5	0,25
30	1	4	2	2
31	1	2	>32	1
32	0,5	1	32	0,5
33	0,063	0,5	2	0,125
34	0,063	0,5	1	0,125
35	0,125	4	0,25	0,5
36	0,063	0,25	2	0,125
37	0,063	0,25	2	0,063
38	0,5	1	>32	1
39	0,125	1	0,25	0,125
40	0,125	1	1	0,25
41	0,125	1	0,125	0,063
42	0,063	0,25	0,125	0,063
43	1	2	2	1
44	0,125	1	0,25	0,25
45	0,25	1	8	1
46	4	4	> 32	8
47	0,25	1	1	0,5
48	2	2	> 32	4
49	4	4	> 32	4
50	0,5	2	2	1
51	1	0,5	1	0,5
52	0,125	2	1	0,5
53	≤0,063	0,5	2	0,125
54	≤0,063	0,5	4	≤0,063
55	2	2	> 32	4
56	0,25	0,5	> 32	0,5
57	0,125	0,5	8	0,25
58	2	2	8	4
59	4	8	8	8
60	≤0,063	0,5	≤ 0,063	0,125
61	2	1	> 8	4
63	2	8	8	4
64	0,125	0,25	4	0,5
65	0,125	0,5	> 32	0,125
66	1	2	> 32	4
67	0,125	0,25	32	0,125

(continuación)

Ejemplo N.º	CMI para <i>E. coli</i> ATCC25922	CMI para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	CMI para <i>A. Baumannii</i> T6474	CMI para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
68	1	1	> 32	1
69	≤0,063	0,25	2	0,125
70	1	2	> 32	1
71	0,25	0,25	8	0,5
72	2	2	>8	4
73	0,125	1	32	0,25
74	0,125	0,5	4	0,125
75	0,125	0,5	> 32	0,15
76	8	2	> 32	32
77	0,125	0,25	4	0,25
78	0,5	1	4	2
79	0,125	1	2	0,25
80	0,5	1	32	1
81	0,5	1	4	1
82	4	4	> 32	8
83	2	4	32	8
84	1	0,5	> 32	4
85	4	2	> 32	8
Cipro	0,5	> 32	> 8	> 32

Los compuestos de los Ejemplos 62 y 63 se sometieron a ensayo frente a *E. coli* A-1261 de tipo silvestre en ausencia de esterasa o fosfatasa alcalina, en presencia de una fosfatasa alcalina y en presencia de una esterasa. Los resultados de los ensayos antibacterianos correspondientes se proporcionan en la Tabla 2 a continuación (CMI en mg/l).

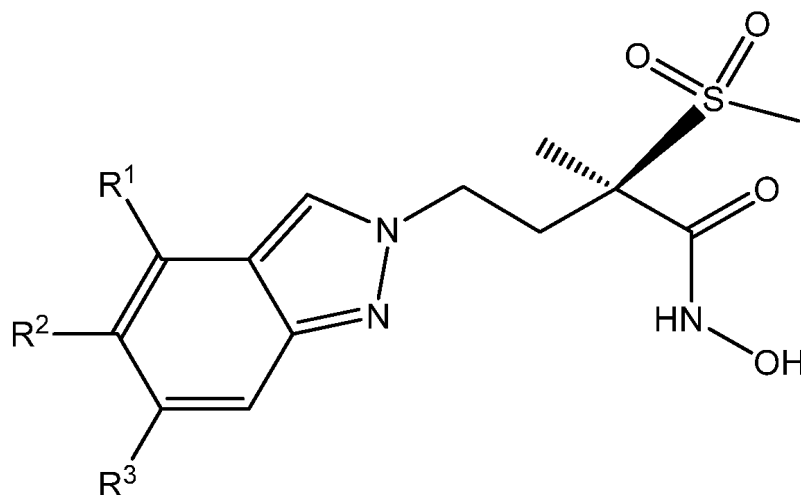
5

Tabla 2

Ejemplo N.º	CMI para <i>E. coli</i> A-1261		
	En ausencia de esterasa o fosfatasa alcalina	En presencia de una fosfatasa alcalina (2 i.U./mL)	En presencia de una esterasa (10 i.U./mL)
62	> 16	1	> 16
63	0,25	0,5	0,063

REIVINDICACIONES

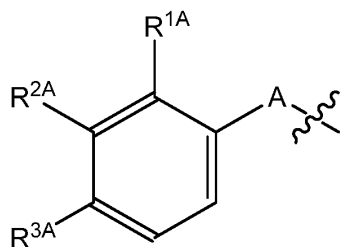
1. Un compuesto de fórmula I



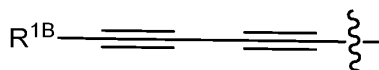
I

en la que

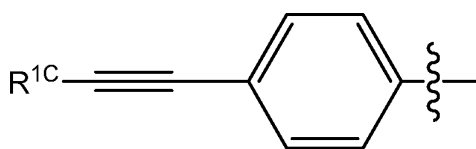
- 5 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquiloxi (C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A, M^B, M^C y M^D que se representan a continuación en el presente documento



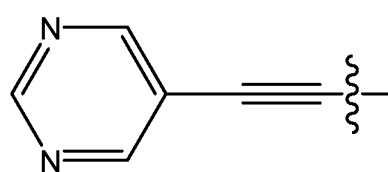
M^A



M^B



M^C



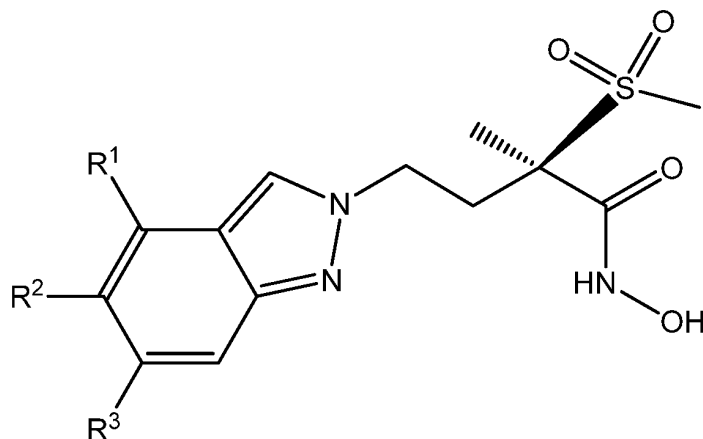
M^D

- 10 en la que A representa un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;
 R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₂-C₃), dihidroxialcoxi (C₃-C₄), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, dialquilamino (C₁-C₃), 2-hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi(C₂-C₃), morfolin-4-il-alkilo (C₁-C₂), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo;
 R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), dihidroxialquilo (C₂-C₄), aminoalquilo (C₁-C₄), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)ciclopropilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo,

1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 1-(2-aminoacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5-aminotetrahidro-2H-piran-2-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo; y R^{1C} representa 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi)etil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo o 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo;

o una sal de dicho compuesto.

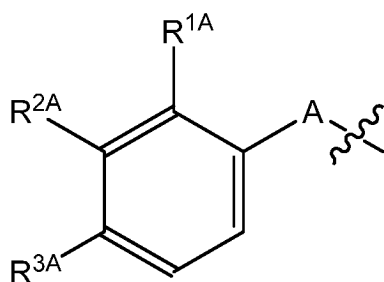
10 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula I_{CE}



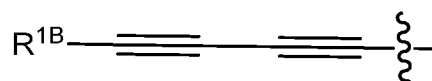
I_{CE}

en la que

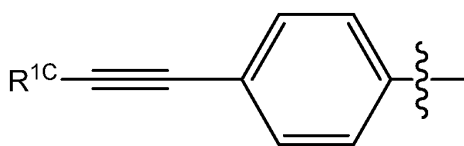
15 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A, M^B, M^C y M^D que se representan a continuación



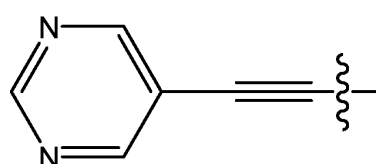
M^A



M^B



M^C



M^D

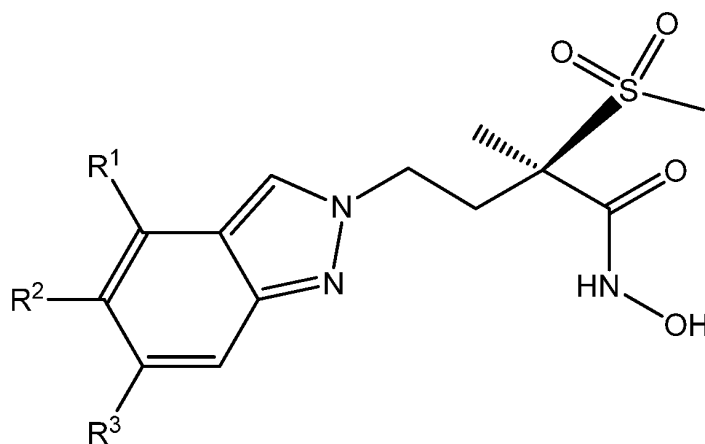
20 en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 R^{2A} representa H o halógeno;
 R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₂-C₃), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, dialquilamino (C₁-C₃), 2-hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-aminociclopropilo, 1-

hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂) o [1,2,3]triazol-2-ilo;

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxi-etilo, 1,2-dihidroxi-2-metiletilo, aminoalquilo (C₁-C₄), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)ciclopropilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 1-(2-aminoacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5-aminotetrahydro-2H-piran-2-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo; y R^{1C} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo;

15 o una sal de dicho compuesto.

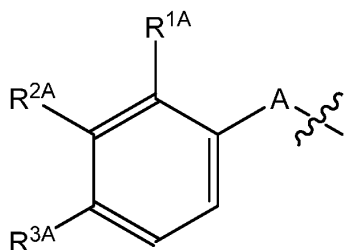
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula IP



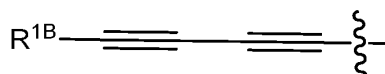
I_p

en la que

20 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquiloxi (C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación



M^A



M^B

25 en la que A representa un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;
 R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, dialquilamino (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi(C₂-C₃), morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y
 30 R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilo;

o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ representa H o flúor, R³ representa H o flúor, R^{1A}, cuando se encuentra presente, representa H o flúor y R^{2A}, cuando se encuentra presente, representa H o flúor;

5 o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² representa el grupo M^A;
o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en el que A representa un enlace;
o una sal de dicho compuesto.

10 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en el que A representa C≡C;
o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1-aminociclopropilo, 1-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo;

15 o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² representa el grupo M^B;
o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^{1B} representa 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-hidroxi-tietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, 1-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminociclopropilo, *trans*-2-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroxiacetil-oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroxiacetil-biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5-aminotetrahidro-2H-piran-2-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilmetilo;
o una sal de dicho compuesto.

11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² representa el grupo M^C;

30 o una sal de dicho compuesto.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R^{1C} representa *trans*-2-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo;
o una sal de dicho compuesto.

13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes:

- 35 - (R)-4-[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-4-[5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[4-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
40 - (R)-4-[6-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[4-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-4-[5-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[5-(4-(3-amino-oxetan-3-il)-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
45 - (R)-4-[5-(4-dimetilamino-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxi-tietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(4-fluoro-5-((4-(2-hidroxi-propan-2-il)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
50 - (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-((E)-stiril)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-4-(4-fluoro-5-[4-((1*S**,2*S**)-2-hidroxiacetil-ciclopropil)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
55 - (R)-4-[5-(4-amino-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-[5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;

- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-[5-(3-fluoro-4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[4-fluoro-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-(5-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 5 - (R)-N-hidroxi-4-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-feniletinil]-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (2R)-4-[5-[4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-feniletinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxi-oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-[4-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- 10 - (R)-4-[5-[4-(3-dimetilamino-oxetan-3-il)-feniletinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[6-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-[5-(5-hidroxi-5-metil-hexa-1,3-diinil)-indazol-2-il]-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((R)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 15 - (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-[5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 20 - (R)-4-[4-fluoro-5-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-buta-1,3-diinil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-[5-(2-fluoro-4-hidroximetil-feniletinil)-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- 4-(6-fluoro-5-((4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 25 - (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 30 - (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-4-[5-[2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-indazol-2-il]-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- (R)-4-(5-but-2-iniloxi-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-butanamida;
- 35 - (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-(5-fenil-indazol-2-il)-butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metilsulfonil-2-metil-4-[5-(4-oxazol-2-il-fenil)-indazol-2-il]-butanamida;
- (R)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-((3-fluoro-4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 40 - (R)-4-(5-((R)-5,6-dihidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-((3-aminooxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(4-(2-hidroxiacetamido)fenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 45 - (R)-4-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-((4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etnil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 50 - (R)-4-(4-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-((S)-5,6-dihidroxi-hexa-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 55 - (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-fluorofenil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(pirimidin-5-iletinil)-2H-indazol-2-il)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(4-(((1S*,2S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)etnil)fenil)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 60 - (R)-4-(5-(((2S*,5S*)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- Fosfato de (R)-(1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-2H-indazol-5-il)etnil)fenil)ciclopropil)metil dihidrógeno;
- 65 - Dimetilglicinato de (R)-(1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-2H-indazol-5-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;

- (R)-4-(5-(((1S,3R,4S)-3,4-dihidroxociclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-(((1S,3R)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)penta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 5 - (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 10 - (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2S)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(((2-aminoacetamido)ciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(((1R,2R)-2-((S)-1,2-dihidroxi-etil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 15 - (R)-4-(5-(((1R,2R)-2-(aminometil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 20 - (R)-4-(5-(((1R,2R)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(piperidin-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)butanamida;
- (R)-4-(5-(((1R,2R)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 25 - (R)-N-hidroxi-4-(5-(((2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(((4-(1-aminociclopropil)fenil)etil)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-(3-hidroxioxetan-3-il)penta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 30 - (R)-N-hidroxi-4-(5-(((2-hidroxiacetil)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(6-amino-6-metilhepta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(((1-glicilpiperidin-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(5-(((1-glicilazetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 35 - (R)-4-(5-(((2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-2H-indazol-2-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

o una sal de dicho compuesto.

- 14. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
- 40 15. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 16. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.
- 45 17. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 16, que es para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana Gram-negativa.