

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 510**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01) A61P 15/00	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 407/14	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
A61K 31/416	(2006.01)	
A61K 31/4439	(2006.01)	
A61K 31/4545	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2012** **PCT/EP2012/073556**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013** **WO13079425**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2012** **E 12794931 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018** **EP 2785707**

54 Título: **2H-indazoles novedosos como antagonistas del receptor EP₂**

30 Prioridad:

28.11.2011 DE 102011087170
24.04.2012 DE 102012206715

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2018

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

BRÄUER, NICO;
MENGEL, ANNE;
RÖHN, ULRIKE;
ROTGERI, ANDREA;
BUCHMANN, BERND;
LINDENTHAL, BERNHARD y
TER LAAK, ANTONIUS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 665 510 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

2H-indazoles novedosos como antagonistas del receptor EP₂

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor EP₂, su producción y su uso como fármacos y preparaciones farmacéuticas que contienen los nuevos 2H-indazoles.

- 5 Se sabe desde hace tiempo que las prostaglandinas son moléculas clave en los procedimientos de la biología reproductiva femenina como, por ejemplo, la regulación de la ovulación y la fertilización. Los efectos sobre las contracciones uterinas, implantación, decidualización (por ejemplo, formación de la placenta) y menstruación también fueron descritos o son objeto de estudios científicos. Las prostaglandinas también desempeña un papel importante en los cambios patológicos en el tracto reproductivo, incluyendo menorragia, dismenorrea, endometriosis, fibroides (miomas) y cáncer y, en general, se conocen en inflamación (por ejemplo, enfermedad de Crohn), infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas) y procedimientos neurodegenerativos (por ejemplo, Alzheimer, ELA) y funciones en la defensa inmunológica, angiogénesis, dolor, curación de heridas e interacciones con el sistema endocrino (por ejemplo, inducción de aromatasas). Hasta ahora, el mecanismo a través del cual las prostaglandinas efectúan los cambios no se ha elucidado por completo. Hallazgos recientes indican que las prostaglandinas, sus receptores y sus vías de transducción de señales se incluyen en procedimientos tales como angiogénesis, apoptosis, proliferación y en procedimientos inflamatorios/antiinflamatorios.

- Los efectos de las prostaglandinas son mediados a través de sus receptores acoplados con la proteína G, que están ubicados en la membrana celular. Es de particular interés la prostaglandina E₂ (PGE₂), que efectúa una gran variedad de acciones celulares por unión con subtipos de receptores funcionalmente diferentes, a saber, los receptores EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄. Los subtipos de receptores a los que se une la prostaglandina E₂ parecen ser de particular importancia para las acciones mediadas por receptores que están implicados en la regulación de la fertilidad. De esta manera, se podía mostrar que las funciones reproductivas están alteradas en los ratones knockout EP₂ (EP₂^{-/-}), por ejemplo, en ratones que ya no tienen un receptor funcional de PGE₂ subtipo EP₂ y que estos animales tienen una "camada" más pequeña (Matsumoto y col., 2001, Biology of Reproduction 64, 1557-1565). Del mismo modo, se pudo demostrar que estos ratones knockout EP₂ (Hizaki y col., 1999, Proc Natl Acad Sci U. S. A, 31 de agosto; 96(18):10501-10506) desempeñan una expansión del cumulus marcadamente menor y una subfertilidad severa, que se ha de considerar como causalmente ligada a procedimientos reproductivos reducido tales como ovulación y fertilización.

- Conforme a ello, el receptor EP₂ es un importante objeto para el desarrollo de fármacos para la regulación de fertilidad femenina. La existencia de las 4 subclases del receptor PGE₂ abre la posibilidad de un desarrollo dirigido de compuestos selectivamente activos. Previamente, sin embargo, no se conocía casi ningún antagonista selectivo del receptor EP₂, dado que la mayoría de los compuestos conocidos también se unen con los otros subtipos de receptor PGE₂, tales como, por ejemplo, el receptor EP₄ u otros receptores de prostaglandina tal como el receptor DP.

- Los antagonistas del receptor EP₂ se describen, por ejemplo, en la solicitud US 2005059742 y la solicitud EP 1467738 (Jabbour, Medical Research Council). Se reivindica un procedimiento en el que se puede usar un antagonista de EP₂ y/o EP₄ para el tratamiento de menorragia y dismenorrea. Se desvela AH6809 como un antagonista del receptor EP₂ o EP₄ y no se desvelan otros antagonistas específicos ni nuevos compuestos.

- En la solicitud WO 03/016254, Ono Pharmaceutical reivindica la producción de ácidos arilcarboxílicos o derivados saturados de ácido carboxílico que son grupo arilo o o sustituidos con heterociclo, inter alia, como antagonistas del receptor PGE₂. Los compuestos desvelados se reivindican para el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades, incluyendo también enfermedades alérgicas, enfermedad de Alzheimer, dolor, aborto, problemas menstruales, menorragia y dismenorrea, endometriosis, enfermedades óseas, isquemia, etc. Sin embargo, los compuestos descritos se caracterizan por una afinidad particularmente alta por el receptor EP₃. En otra solicitud (WO 04/032964), se describen nuevos compuestos que también se caracterizan por una afinidad particularmente alta para el receptor EP₃, pero también se usan como antagonistas de EP₂, para el tratamiento y la prevención de enfermedades alérgicas.

- En las solicitudes de la empresa Applied Research Systems WO 03/053923 (pirrolidinas sustituidas) o WO 03/035064 (pirazolidionas sustituidas), se reivindican compuestos para el tratamiento de enfermedades que se asocian con prostaglandinas, tales como, por ejemplo, infertilidad, hipertensión y osteoporosis. Los compuestos se unen con los subtipos de receptores EP₄ y EP₂.

- En la solicitud WO 03/064391 (Pfizer Products), se describen metabolitos de ácido [3-[[N-(4-*terc*-butilbencil)-(piridin-3-ilsulfonil)amino]metil]acético, que inhiben la unión de la [³H] prostaglandina E₂ con el receptor EP₂. Se desvela el uso de estos metabolitos para el tratamiento de osteoporosis.

- En la solicitud US 2005124577, Tani y col. reivindican derivados de 8-azaprostaglandina para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, enfermedades alérgicas, parto prematuro, aborto, etc. Los compuestos se unen con el receptor EP₂ y EP₄.

En las solicitudes de patente de Bayer Schering Pharma AG (WO 2007/057232, WO 2007/071456, WO 2008/028689, WO 2008/028690 WO 2008/028691, WO 2008/0152099, WO 2008/0152097, WO 2008/0152094, WO 2009/007421, WO 2009/007422) y DE 10 2009 049 662 A1, se reivindican por primera vez antagonistas selectivos de los receptores EP₂.

- 5 En las solicitudes de Summit Corporation PLC (documento WO 2007/091107) y CM Sun y *col.* (WO 2008/070599), se desvelan 2*H*-indazoles, pero no para el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

En las solicitudes de Pfizer WO 2009/063365 y WO 2008/139287, se reivindican azetidinas y en la solicitud WO 2010/052625, se reivindican pirrolidonas como antagonistas del receptor EP₂ y su uso para el tratamiento de condiciones mediadas por EP₂ tales como endometriosis y leiomiomas.

- 10 En una publicación (British Journal of Pharmacology (2011), 164, 1847-1856), Forselles y *col.* (Pfizer) describen antagonistas selectivos de los receptores EP₂. Los compuestos son azetidinas que desempeñan una influencia *in vivo* sobre el flujo sanguíneo. Los compuestos desempeñan una alta unión de proteínas.

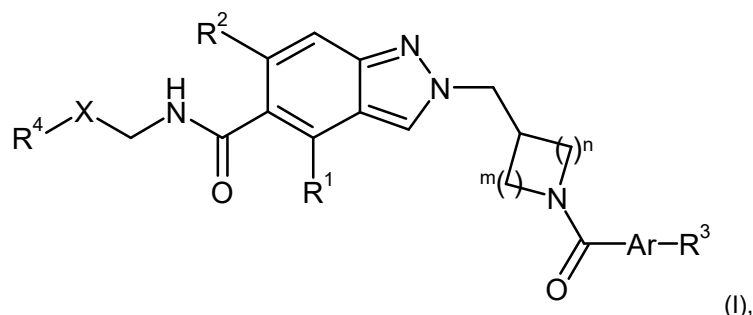
- 15 En una publicación de P. M. Roveto y *col.* (239. ACS National Meeting of the Division of Medicinal Chemistry, 21-25 de marzo de 2010, San Francisco, Estados Unidos; MEDI 173), se describen nuevos tiazoles como antagonistas de EP₂.

También se describen antagonistas del receptor EP₂ en la solicitud de Ligand Pharmaceuticals Inc. (documento WO 2010/008777). Estos compuestos son derivados bicíclicos de piridina. Los compuestos se reivindican para el tratamiento de dolor, pero también para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y trastornos de la fertilidad.

- 20 Para la regulación de los procedimientos que son responsables por último de la ovulación y fertilización y que, así, contribuyen con la inhibición de la fertilidad, se requieren otros antagonistas activos *in vivo* del receptor EP₂ con mejores propiedades.

Así, la finalidad de la presente invención consistía en proporcionar otros antagonistas del receptor EP₂ con mejores propiedades que están disponibles *in vivo* y, así, son efectivos y estables.

- 25 Este problema se resolvió por medio de los compuestos de la fórmula general I,



en la que

R¹: significa H, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂; en el que el alquilo C₁-C₂ y el alquilo C₁-C₂ pueden opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor,

- 30 R²: es H o metilo;

siempre que uno de los dos residuos R¹ o R² sea H;

X: es -(CH₂)₁-, -(CH₂)_k-O-, -CH₂-S-, CH₂-S(O)₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-O- o -C(CH₃)₂-O-;

k: es 1 o 2;

l: es 0, 1 o 2;

- 35 R⁴: es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, , en el que el alquilo C₁-C₄ y el cicloalquilo C₃-C₄ pueden opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor;

o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄; en el que el cicloalquilo puede opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor

y en el caso de que X: -CH₂- o -CH(CH₃)-

R⁴: es adicionalmente un residuo de heterociclilo de 4-6 miembros; que puede opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo

y en el caso de que X: -(CH₂)- o -CH(CH₃)-

R⁴: es adicionalmente CN;

5 o X junto con R⁴ forman un residuo de heterociclilo de 4-6 miembros por medio de una ligación de carbono de anillo, que puede opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo

m: es 1 o 2;

n: es 1 o 2;

10 Ar: es un residuo de arilo de 6-10 miembros o de heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales puede opcionalmente sustituirse de forma simple con un grupo flúor, cloro o metilo

15 R³: es halógeno, CN, SF₅, alquilo C₁-C₄, que puede opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor; cicloalquilo C₃-C₆, que puede opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor; heterociclilo C₄-C₆, que puede opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo; O-alquilo C₁-C₄, que puede opcionalmente sustituirse de forma simple o múltiple con flúor; O-cicloalquilo C₃-C₆, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor; O-heterociclilo C₄-C₆, en el que el heterociclilo puede sustituirse opcionalmente con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo; S-alquilo C₁-C₄, en el que el alquilo puede sustituirse de forma simple o múltiple con flúor; S(O)₂-alquilo C₁-C₄, en el que el alquilo puede sustituirse de forma simple o múltiple con flúor; Ar', O-Ar', C(CH₃)₂-CN o C(CH₃)₂-OH; y

20 Ar': es un residuo de arilo de 6 miembros o residuo de heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente mono- o disustituido;

en el que los sustituyentes se seleccionan seleccionados de alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-OH, F, Cl, CN y C(O)NH₂;

25 y diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina, para la producción de fármacos que superan las desventajas conocidas y tienen mejores propiedades tales como buena actividad *in vivo*, buena solubilidad y estabilidad.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen una acción antagonista sobre el receptor EP₂ y, así, inter alia, sirven para el control de la fertilidad femenina.

30 El alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₄ deberían entenderse cada uno como un residuo de alquilo lineal o ramificado tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo. Los residuos de alquilo pueden ser opcionalmente mono- o polisustituidos con flúor.

Los átomos de hidrógeno se pueden reemplazar opcionalmente por deuterio.

Alcoxi C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₄ se ha de entender como residuo lineal o ramificado de la fórmula alquil-O-, tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi o *terc*-butiloxi.

35 Los residuos de alcoxi pueden ser mono- o polisustituidos con flúor.

Cicloalquilo C₃-C₆ se ha de entender como anillos alquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los residuos de cicloalquilo pueden ser mono- o polisustituidos con flúor.

40 Heterociclilo de 4-6 miembros se ha de entender como anillos monocíclicos que, en lugar de los átomos de carbono, contienen uno o varios heteroátomos tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno o un grupo hetero tales como -S(O)- o -SO₂-. El enlace de unión puede estar en cualquier átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno.

Por ejemplo, se pueden mencionar azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 1,4-diazepano, morfolino, tiomorfolino, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano y 2-oxo-oxazolidino.

Los residuos de heterociclilo pueden ser mono- o polisustituidos con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo.

45 Halógeno se ha de entender en cada caso como flúor, cloro, bromo o yodo.

El residuo de arilo de C₆-C₁₀ miembros en cada caso comprende 6 - 10 átomos de carbono y puede ser benzocondensado. Se pueden mencionar fenilo y naftilo.

El residuo de arilo de C₆-C₁₀ miembros puede ser monosustituido opcionalmente con flúor, cloro o un grupo metilo.

50 El residuo de heteroarilo C₅-C₁₀ se ha de entender como sistemas de anillos mono- o bicíclicos que contienen cada uno 5 - 10 átomos de anillo y que, en lugar del carbono, pueden contener uno o varios heteroátomos iguales o

diferentes, tales como oxígeno, azufre o nitrógeno. El enlace de ligación puede estar en cualquier átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno.

- 5 Por ejemplo, se pueden mencionar tienilo, tiazolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, ftalidilo, tioftalidilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, azocinilo, indolizínilo, purínilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo y pteridinilo.

El residuo de heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros puede ser monosustituido opcionalmente con flúor, cloro o un grupo metilo.

- 10 Si está contenido un grupo funcional básico, son apropiadas las sales fisiológicamente compatibles de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, inter alia, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico y ácido tartárico.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en la que

- 15 R¹, R²: son H o metilo;
siempre que uno de los dos residuos R¹ o R² sea H;
X: es -(CH₂)_k- o -(CH₂)_k-O-;
k: es 1 o 2;
l: es 0, 1 o 2;
20 R⁴: es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄; en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor
m, n: es 2;

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina y R³, Ar y Ar' tienen los significados antes mencionados.

- 25 También se prefieren los compuestos de la fórmula I, en la que

- R¹, R²: significan H o metilo;
siempre que uno de los dos residuos R¹ o R² sea H;
X: es -(CH₂)_k- o -(CH₂)_k-O-;
30 k: es 1 o 2;
l: es 0, 1 o 2;
R⁴: es alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor, o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con flúor, y
m, n: es 1;

- 35 y sus diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina y R³, Ar y Ar' tienen los significados antes mencionados.

También se prefieren los compuestos de la fórmula I, en la que

- R¹: significa un grupo metilo;
R²: es H;
40 X: es -(CH₂)_k- o -(CH₂)_k-O-;
k: es 1;
l: es 0 o 1;
R⁴: es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄, en el que el cicloalquilo puede sustituirse
45 opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor;
m, n: es 2;
Ar: es un residuo de fenilo;

y sus diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina y R³ y Ar' tienen los significados antes mencionados.

- 50 Además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en la que

- R¹: significa un grupo metilo;
R²: es H;
X: es -(CH₂)_k- o -(CH₂)_k-O-;
k: es 1;

I: es 0 o 1;
 R⁴: es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor;

5 m, n: es 1;
 Ar: es un residuo de fenilo;

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina y R³ y Ar' tienen los significados antes mencionados.

Los siguientes compuestos de acuerdo con la presente invención son particularmente preferidos:

- 10 1. 2-[[1-(4-ciano-2-fluorobenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
2. 2-[[1-(4-*tert*-butoxibenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
3. 2-[[1-(4-(4-fluorofenoxi)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
4. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-morfolinobenzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
5. 2-[[1-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 15 6. 2-[[1-(2-fluoro-4-mesilbenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
7. 2-[[1-(2-fluoro-4-metoxibenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
8. 2-[[1-(4-bromo-2-fluorobenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
9. 2-[[1-(2-fluoro-4-metilbenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
10. 2-[[1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 20 11. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
12. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
13. 2-[[1-(4-(4-clorofenoxi)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
14. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(4-metilfenoxi)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
- 25 15. 2-[[1-(4-(4-*tert*-butilfenoxi)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
16. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
17. N-(2-metoxietil)-2-[[1-(4-(4-metoxifenoxi)benzil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
18. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-fenoxibenzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
- 30 19. 2-[[1-(4-ciclopropilbenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
20. 2-[[1-(4-metoxibenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
21. 2-[[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
22. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
23. 2-[[1-(2-metoxibenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 35 24. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(trifluorometil)sulfonil)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
25. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(3-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
26. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(3-metilbenzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
27. 2-[[1-(3-clorobenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
28. 2-[[1-(4-(4-carbamoilfenoxi)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 40 29. 2-[[1-(4-(ciclopentiloxi)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
30. 2-[[1-(4-(difluorometil)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
31. 2-[[1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
32. 2-[[1-(4-(1H-imidazol-1-il)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
33. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(oxazol-2-il)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
- 45 34. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(oxazol-5-il)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
35. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(isoxazol-5-il)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
36. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(1H-pirazol-1-il)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
37. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
38. 2-[[1-(4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 50 39. 2-[[1-(2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
40. 2-[[1-(3,4'-difluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
41. 2-[[1-(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 55 42. 2-[[1-(3-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
43. 2-[[1-(3-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
44. 2-[[1-(3-fluoro-2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 60 45. 2-[[1-(2'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
46. 2-[[1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
47. 2-[[1-(2-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

48. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
49. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(4-piridiloxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
50. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
51. 2-({1-[2-fluoro-4-morfolinobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
52. 2-({1-[4-bromobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
53. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
54. 2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
55. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
56. 4-metil-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil]benzoi]piperidin-4-il}-metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
57. 2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
58. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
59. 2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
60. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-metilbenzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
61. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
62. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
63. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
64. 2-({1-[4-ciclopropilbenzoi]piperidin-4-il}-metil)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
65. 2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil]-2H-indazol-5-carboxamida
66. 4-metil-2-({1-[4-metilbenzoi]piperidin-4-il}-metil)-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil]-2H-indazol-5-carboxamida
67. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
68. 4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
69. 2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
70. 2-({1-[4-ciclopropilbenzoi]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
71. 2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
72. N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2-({1-[4-metilbenzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
73. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
74. N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
75. 2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
76. 2-({1-[4-ciclopropilbenzoi]piperidin-4-il}-metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
77. 2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
78. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-[2-(trifluoro-metoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
79. 2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
80. 4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
81. N-(2-*terc*-butoxietil)-2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
82. N-(2-*terc*-butoxietil)-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
83. N-(2-*terc*-butoxietil)-2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
84. N-(2-*terc*-butoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
85. 2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-{2-[(2 H $_3$)metiloxi]-(2 H $_4$)etil}-2H-indazol-5-carboxamida
86. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-{2-[(2 H $_3$)metiloxi](2 H $_4$)etil}-2H-indazol-5-carboxamida
87. 2-({1-[4-clorobenzoil]azetidin-3-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
88. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)sulfanil]benzoi]azetidin-3-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
89. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]azetidin-3-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
90. 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoi]azetidin-3-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
91. 2-({1-[4-cloro-2-fluorobenzoil]azetidin-3-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
92. 2-({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoi]azetidin-3-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
93. 2-({1-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzoi]azetidin-3-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
94. 2-({1-[4-ciclopropilbenzoi]azetidin-3-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
95. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]azetidin-3-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
96. 2-({1-[4-clorobenzoil]azetidin-3-il}-metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
97. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]azetidin-3-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
98. 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoi]azetidin-3-il}-metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
99. 4-metil-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil]benzoi]azetidin-3-il}-metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-

carboxamida

100. N-[2-(ciclopropiloxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
101. N-[2-(ciclobutiloxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
102. 2-({1-[4-(clorobenzoil)azetidina-3-il}metil)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 5 103. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]azetidina-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
104. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-metilbenzoi]azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
105. 2-({1-[4-(clorobenzoil)azetidina-3-il}metil)-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
106. N-(2-*terc*-butoxi)etil)-2-({1-[4-(clorobenzoil)azetidina-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 10 107. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[4-(4-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidina-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
108. 2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidina-3-il}metil)-N-(2-metoxi)etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
109. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]azetidina-3-il}metil)-N-(2-metoxi)etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
110. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]azetidina-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 15 111. 2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidina-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
112. 2-({1-[4-(clorobenzoil)azetidina-3-il}metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil]-2H-indazol-5-carboxamida
113. 4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
114. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 20 115. 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoi]azetidina-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-indazol-5-carboxamida
116. 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoi]azetidina-3-il}metil)-N-(2-metoxi)etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
117. N-(2-metoxi)etil)-4-metil-2-({1-[4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoi]azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 25 118. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoi]azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
119. 2-({1-[4-(clorobenzoil)piperidina-4-il}metil)-N-etil-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
120. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-indazol-5-carboxamida
121. 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 30 122. 4-metil-2-({1-[4-(4-metilfenoxi)benzoi]piperidina-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
123. 2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
124. 4-metil-2-({1-[4-(morfolinobenzoil)piperidina-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
125. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)sulfanil]benzoi]piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 35 126. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
127. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoi]piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
128. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]benzoi]piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 40 129. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoi]piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
130. 2-({1-[4-(4-cianofenoxi)benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-indazol-5-carboxamida
131. 2-({1-[4-(3-fluorofenoxi)benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 45 132. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(3-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
133. 2-({1-[4-(5-cianopiridin-2-il]oxi]benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
134. 2-({1-[4-(5-cloropiridin-2-il]oxi]benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 50 135. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il]benzoi]piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
136. 2-({1-[4-(2,4-difluorofenoxi)benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 55 137. 2-({1-[4-(3,4-difluorofenoxi)benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
138. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]carbonil}piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
139. 2-({1-[4-(bromobenzoil)piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 60 140. 2-({1-[4-(5-cloropiridin-2-il]benzoi]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
141. 2-({1-[4-(4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
142. 4-metil-2-({1-[4-(6-metilpiridin-3-il]benzoi]piperidina-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
143. 2-({1-[4-(4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidina-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
- 65 144. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoi]piperidina-4-il}metil)-2H-indazol-5-

carboxamida

145. 2-({1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

146. 2-({1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

147. 4-metil-2-({1-[4-(5-metilpiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

148. 2-({1-[4-(5-fluoropiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

149. 2-({1-[4-(5-metoxipiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

150. 4-metil-2-({1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

151. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzoi]-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida

152. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-[4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]benzoi]-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida

153. 2-({1-[4-(4-cianofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

154. 2-({1-[4-(4-bromo-3-metilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

155. 2-({1-[4-(4-*tert*-butilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

156. 2-({1-[4-(1-idroxi-1-metiletil)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

157. 2-({1-[4-(4-ciclohexilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

158. 2-({1-[4-(1-ciano-1-metiletil)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

159. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(pirimidin-2-iloxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

160. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(3-piridiloxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

161. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

162. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(2-piridiloxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

163. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-([4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi)-benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

164. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-([6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

165. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

166. 2-({1-[4-(4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

167. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(3,4,5,6-tetraidro-2H-piran-4-iloxi)benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

168. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

169. 2-({1-[4-([5-cianopiridin-2-il]oxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

170. 2-({1-[4-([5-cloropiridin-2-il]oxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

171. 2-({1-[4-(2,4-difluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

172. 2-({1-[4-(3,4-difluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

173. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]carbonil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

174. 2-({1-[4-(3-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

175. 2-({1-[4-(2-fluoro-4-isopropoxibenzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

176. 2-({1-[4-(3-fluoro-3',4'-dimetilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

177. 2-({1-[4-(2',3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

178. 2-({1-[4-(difluorometoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

179. 2-({1-[4-(2-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

180. 2-({1-[4-(4'-ciano-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

181. 2-({1-[4-(5-cloropiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

182. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

183. N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

184. 2-({1-[4-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

185. 2-({1-[4-(1-ciano-1-metiletil)bifenil-4-il]carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

186. N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(5-metoxipiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

187. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoil}-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida
188. N-(2-metoxietil)-2-[(1-{4-[6-metoxipiridin-3-il]benzoil}piperidin-4-il)metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
189. 2-[(1-{4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
190. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[6-metilpiridin-3-il]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida
191. N-(2-metoxietil)-2-[(1-{4-[6-metoxipiridin-2-il]benzoil}piperidin-4-il)metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
192. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[2-metilpirimidin-5-il]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida
193. 2-[(1-{4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
194. 2-[(1-{4'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
195. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzoil}-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida
196. 2-[(1-{4'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
197. 2-[(1-{2'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
198. 2-[(1-{4-[5-cloropiridin-3-il]benzoil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
199. 2-[(1-{4-[5-fluoropiridin-3-il]benzoil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
200. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoil}-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida
201. 2-[(1-{4'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
202. 2-[(1-{3',5'-difluorobifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
203. 2-[(1-{4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
204. 2-[(1-{3',5'-difluoro-2-metilbifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
205. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{3-metil-4-(3-piridil)benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida
206. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{3-metil-4-(4-piridil)benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida
207. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{2-metilbifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida

Un objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de fármacos que contienen por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la fórmula I.

Otro objeto de la presente invención consiste en fármacos que contienen los compuestos de acuerdo con la invención, con una adecuada formulación y sustancias portadoras.

En comparación con los conocidos antagonistas EP₂ de prostaglandina, los nuevos antagonistas de EP₂ se caracterizan por propiedades mejoradas tales como una mejor disponibilidad y estabilidad.

Un objeto de la presente invención son fármacos para el control de la fertilidad o para anticoncepción y para el tratamiento y prevención de enfermedades que incluyen enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades angiogénicas, trastornos de contracción uterina, dolor, enfermedades inflamatorias, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades/terapias inmuno dependientes, enfermedades nefrológicas y enfermedades oftalmológicas.

Debe entenderse que la expresión enfermedades infecciosas se refiere a enfermedades causadas por parásitos unicelulares (por ejemplo, Klebsiella o Streptococcus). Con las enfermedades infecciosas, los fármacos pueden tener una acción inmuno moduladora de manera tal que es posible tratar las enfermedades profilácticamente (disminución del riesgo de infección tal como, por ejemplo, en los implantes de médula ósea) o por vía terapéutica. Debe entenderse que el término "cáncer" se refiere a los tumores sólidos y las leucemias; las infecciones virales como, por ejemplo, las infecciones por cytomegalus, hepatitis, hepatitis B y C y enfermedades por VI; enfermedades cardiovasculares, enfermedad de reperusión isquémica, estenosis, arteriosclerosis, restenosis, artritis, síndrome de Kawasaki y aneurismas; enfermedades angiogénicas como, por ejemplo, endometriosis y fibrosis y fibroides en el útero; enfermedades de contracción uterina como, por ejemplo, enfermedades de contracción, por ejemplo problemas menstruales; dolor; p.ej. enfermedad inflamatoria, hiperalgesia y artritis, enfermedades inflamatorias, p.ej. enfermedades intestinales inflamatorias; enfermedades neuroinflamatorias y degenerativas, por ejemplo esclerosis múltiple, Alzheimer, Parkinson, ELA y accidente vascular; enfermedades/terapias inmunodependientes, por ejemplo trasplantes en los que la inmodulación aumenta el éxito terapéutico; enfermedades autoinmunes p.ej. la enfermedad oftalmológica de Graves, y las enfermedades renales poliquísticas y la glomerulonefritis.

Otro objeto de la presente invención son fármacos para el tratamiento y prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general I, y fármacos con formulación adecuada y sustancias portadoras.

- Para el uso de los compuestos de acuerdo con la invención como fármacos, los mismos se convierten en la forma de una preparación farmacéutica que, además de la sustancia activa contiene productos farmacéuticos, materiales portadores o vehículo inertes orgánicos o inorgánicos adecuados para las administración enteral o parenteral, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas; en forma semisólida, por ejemplo, en forma de ungüentos o pomadas, cremas, geles o supositorios; o en forma líquida, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o emulsiones.
- Opcionalmente contienen aditivos, que están destinados, por ejemplo, para actuar como agentes de relleno de carga, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, solventes, mediadores de solución, aromas enmascarantes, colorantes, o emulsionantes. Los tipos de aditivos en el sentido de la invención abarcan por ejemplo los sacáridos (mono-, di-, tri-, oligo- y/o polisacáridos), grasas, ceras, aceites, hidrocarburos, aniónicos, surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos, naturales, sintéticos o semisintéticos. Además, opcionalmente contienen aditivos tales como agentes conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o agentes emulsionantes, sales para la modificación de la presión osmótica o sustancias tampón.
- Estas preparaciones farmacéuticas son también un objeto de la presente invención.
- Para la inhalación, se preparan de manera ventajosa soluciones de aerosol, o bien preparaciones adecuadas de sustancias sólidas para su inhalación.
- Para uso oral, los comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas con vehículos o aglutinantes, talco y/o hidrocarburo, tales como, por ejemplo, lactosa, maíz o almidón de papa, son particularmente adecuados. También es posible el uso en forma líquida, tal como, por ejemplo, en forma de jarabe, al que opcionalmente se añade un edulcorante. Del mismo modo, para el uso oral de tales compuestos, también son adecuados los clatratos, por ejemplo, los clatratos con ciclodextrina alfa, beta o gamma; también puede mencionarse la beta-hidroxipropilciclodextrina.
- Para la administración parenteral, se utilizan soluciones estériles, inyectables, acuosas u oleosas. Las soluciones o suspensiones de inyección son particularmente adecuadas, en particular las soluciones acuosas de los compuestos activos en aceite de ricino polietoxilado.
- Para la aplicación vaginal, son adecuados y se utilizan habitualmente por ejemplo supositorios, tampones, geles, espumas o pesarios intrauterinos.
- Para la inyección intraarticular, pueden utilizarse suspensiones de cristales preparadas.
- Para la inyección intramuscular, es posible utilizar soluciones o suspensiones inyectables acuosas y oleosas y las preparaciones de deposición correspondientes.
- Para la aplicación rectal, los nuevos compuestos se pueden utilizar en la forma de supositorios, cápsulas, soluciones (por ejemplo, en forma de enemas) y ungüentos tanto para terapia sistémica como también para terapia local.
- Para la aplicación pulmonar de los nuevos compuestos, éstos se pueden utilizar en forma de aerosoles y formulaciones de inhalación.
- Para uso local en los ojos, en el canal auditivo externo, el oído medio, fosas nasales y senos paranasales, los nuevos compuestos se pueden utilizar como gotas, ungüentos o pomadas y tinturas apropiadas en preparaciones farmacéuticas.
- Para aplicación tópica, son posibles las formulaciones en geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, polvos, leche y tinturas. La dosificación de los compuestos de la fórmula general I en estas preparaciones debería ser de 0,01 % - 20 % a efectos de lograr una acción farmacológica adecuada.
- La dosificación de las sustancias activas puede variar en función de la vía de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar y factores similares. El tratamiento puede efectuarse mediante dosis individuales o mediante un gran número de dosis durante un período más prolongado. La dosis diaria es de 0,5 - 1000 mg, con preferencia, de 50 a 200 mg, y la dosis puede administrarse como una dosis individual para la administración de una vez o subdividirse en 2 o más dosis diarias.
- Como sistemas portadores, también pueden utilizarse aditivos tensioactivos tales como sales de los ácidos biliares o fosfolípidos animales o vegetales, pero también mezclas de los mismos y sus liposomas o componentes.
- Las formulaciones y las presentaciones descritas anteriormente son también un objeto de la presente invención.
- La administración de los compuestos de acuerdo con la invención se puede efectuar mediante cualquier procedimiento convencional, inclusive la vía oral y parenteral, por ejemplo, por inyecciones subcutáneas o intramusculares, y diversas técnicas de inhalación. Las aplicaciones enterales, parenterales, vaginales, intrauterinas y orales son también un objeto de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I se unen al receptor EP₂ y tienen una acción antagonista. La acción antagonista puede ser determinada mediante una prueba de antagonismo (véase el Ejemplo 1.2.1 de los ejemplos biológicos).

5 Debe entenderse que el término "antagonistas" se refiere a moléculas que se unen a sus receptores apropiados y que inhiben la iniciación de la(s) vía(s) de transducción de las señales acopladas al receptor a través del o de los ligandos de presentación natural. Normalmente, los antagonistas compiten con el ligando de presentación natural de los receptores en cuanto a la unión al receptor. Sin embargo, otras modificaciones del receptor por las moléculas que impiden que las vías de transducción de señales acopladas con el receptor sean activadas por el o los ligandos de presentación natural, también son posibles (por ejemplo, modificaciones estéricas, no competitivas, del receptor).

10 Es más preferible que los antagonistas se unan reversiblemente a sus correspondientes receptores.

El antagonista del receptor EP₂ tiene una afinidad preferencial para el receptor EP₂ en comparación con cualquier otro receptor EP. El antagonismo se mide en la presencia del agonista natural (PGE₂).

Para la determinación de la selectividad, es posible determinar la acción del antagonista EP₂ en un receptor EP₄ humano (Ejemplo 2.2.1) o en el receptor de PGD (Ejemplo 3.2.1) (Tabla 1).

15 Además, las sustancias de acuerdo con la invención son más estables *in vivo* que los antagonistas de los receptores EP₂ que se describen en el estado más cercano de la técnica (DE 10 2009 049 662 A1), y esto tiene como resultado mayores semividas (ver Tabla 3).

20 También un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención como antagonistas de los receptores EP₂ para el tratamiento del dolor y los trastornos de la fertilidad. Los antagonistas del receptor EP₂ también son adecuados para el control de la fertilidad.

25 En el folículo antral preovulatorio, el oocito está rodeado por células del cumulus que forman una corona celular densa alrededor del oocito. Después del pico de la hormona luteinizante (LH pico), se activa una serie de procedimientos que resultan en un marcado cambio morfológico en esta corona celular de las células del cumulus. Durante esto, las células del cumulus forman una matriz extracelular, lo que conduce a la denominada expansión del cumulus (Vanderhyden y col. 1990, Dev. Biol., Aug; 140 (2) :307-317). Esta expansión del cumulus es un componente importante del procedimiento ovulatorio y de la posibilidad subsiguiente de fertilización.

30 Durante la expansión del cumulus, las prostaglandinas y en este caso la prostaglandina E₂, cuya síntesis es inducida por el pico de LH, son de importancia decisiva. Los ratones prostanoides knockout EP₂ (Hizaki y col., 1999, Proc Natl Acad Sci U.S.A., Aug. 31; 96 (18):10501-6) muestran una expansión del cumulus marcadamente disminuida y una subfertilidad grave, lo que demuestra la importancia de los receptores EP₂ de prostanoides para este procedimiento.

La acción de un antagonista de EP₂ sobre la expansión del cumulus se puede medir en una prueba de expansión del cumulus (véase el Ejemplo 4.2).

35 Las sustancias de acuerdo con la invención tienen efectos inhibidores en las pruebas de expansión del cumulus y una influencia en la posibilidad de fertilización de los complejos cumulus-ovocito ovulados (véase el Ejemplo 4.3 y la Tabla 4). Las sustancias según la invención tienen un efecto anticonceptivo en primates no humanos (*cynomolgus*), donde causan una tasa de embarazo notablemente disminuida sin tener una influencia en el ciclo (duración del ciclo y hormonas) (véase el Ejemplo 4.4 y la Tabla 5). Esto demuestra por primera vez un efecto anticonceptivo de los antagonistas de los receptores EP₂ en primates no humanos. Este efecto se basa en mecanismos no hormonales, lo que demuestra la posibilidad de una anticoncepción, libre de hormonas, con las sustancias de acuerdo con la invención.

40 Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para el control de la fertilidad.

45 Si bien el AH6809 antagonista del receptor EP₂ primero suprime la expansión del cumulus, en solo aproximadamente 30 %, con una concentración de 100 a 200 µM, en la presencia de la sustancia de acuerdo con la invención, de acuerdo con el Ejemplo 17, puede lograrse una supresión de aproximadamente el 70 % de la expansión del cumulus ya con una concentración 100-200 veces menor (0,5 µM; IC₅₀: 3,4 nM, véase la Tabla 1). En estos experimentos, las sustancias de ensayo compiten con el agonista PGE₂ del receptor natural EP₂ (0,3 µM).

50 Mediante la administración de la sustancia del Ejemplo 62 de la solicitud DE 10 2009 049 662 A1, puede lograrse de manera similar una supresión de la expansión del cumulus de aproximadamente el 70 %; sin embargo para ello es necesaria una concentración de 10 µM, lo representa una concentración de 10-20 veces menor en comparación con AH6809. Sin embargo, esto es marcadamente superior a la concentración de 0,5 µM para el Ejemplo 17 de la presente invención (véase la Tabla 2).

55 El Ejemplo 17 de acuerdo con la presente invención también se caracteriza también por una mejor semivida terminal. Si bien el Ejemplo 62 de la solicitud DE 10 2009 049 662 A1 tiene un t_{1/2} de 0,4 hora, para el Ejemplo 17 se trata de 2,5 horas (véase la Tabla 3).

En consecuencia, la sustancia 17 de la presente invención es marcadamente superior a este compuesto conocido del estado de la técnica.

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la inhibición de la expansión del cumulus y, por lo tanto, de la ovulación y la fertilización para la anticoncepción.

Una forma particular de anticoncepción es la protección de emergencia (también conocida como la "píldora del día después"). Esto se debe entender en el sentido de la toma de una o más sustancias con el objeto de prevenir un posible embarazo después del coito sin protección y en el caso de un fallo presumible del procedimiento de protección.

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias según la invención para la protección de emergencia.

Otro objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención como antagonistas de los receptores EP₂ para la prevención y tratamiento directo de enfermedades que están vinculadas causalmente con el receptor EP₂ o de enfermedades que pueden ser tratadas por el hecho de influir en el receptor EP₂.

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la angiogénesis (Sales, Jabbour, 2003, *Reproduction* 126, 559 a 567; Kuwano y col., 2004, *FASEB J.* 18, 300-310; Kamiyama y col., 2006, *Oncogene* 25, 7019-7028; Chang y col., 2005, *prostaglandins & Other Lipid Mediators* 76, 48-58).

La endometriosis es una enfermedad crónica en la que intervienen procedimientos inflamatorios, inmunomoduladores y angiogénicos. Junto con otros factores, las prostaglandinas y aquí en particular la PGE₂ y el receptor EP₂ son de importancia particular (Banu y col., 2009, *Molecular Endocrinology* 23: 1291-1305; Bulun 2009, *N Engl J Med*, 360, 268-279).

Cerca del 10 % de las mujeres sufren regularmente de sangrados intensos durante la menstruación, causados por cambios en los vasos sanguíneos del endometrio. Además, se han observado diferencias estructurales en los vasos sanguíneos, tales como, por ejemplo, la formación incompleta de la capa de músculo liso (Abberton y col., 1999, *Hum. Reprod.* 14, 1072-1079, Rogers y col. 2003, *Res. Microsc Tech.* 60 (4), 412-419). Dado que la pérdida sanguínea durante la menstruación está parcialmente regulada por la constricción de los vasos sanguíneos, es evidente que los defectos en la musculatura lisa contribuyen sustancialmente al sangrado.

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para la prevención y tratamiento de la endometriosis.

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la contracción uterina, y las contracciones excesivamente fuertes son responsables de los problemas menstruales (Sales, Jabbour, 2003, *Reproduction* 126, 559 - 567). Las prostaglandinas y en este caso en especial la EP₂ y el receptor EP₄ se han relacionado con sangrado menstrual grave (Smith y col., 2007 (*Human Reproduction*, Vol. 22, n.º 5 pág. 1450-1456).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para la prevención y el tratamiento de los problemas menstruales y del sangrado menstrual severo y de los dolores durante la menstruación.

Los fibromas (miomas) son tumores benignos en el útero con una elevada tasa de difusión. A través de la estimulación de la aromatasa por una vía de señales mediada por PGE₂/cAMP, y por intermedio de otros mecanismos posibles, existe un vínculo con el metabolismo de las prostaglandinas (Imir y col., 2007, *J Clin Endocrinol Metab* 92, 1979-1982).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para la prevención y el tratamiento de los fibromas (miomas).

Un número creciente de resultados de investigación también confirma la importancia de los receptores EP, y en particular también de los receptores EP₂ en un gran número de tipos de cáncer (p.ej., cáncer de mama, carcinoma de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, leucemia y cáncer piel), lo que apunta a posibilidades futuras para el uso de moduladores (antagonistas o agonistas) del receptor EP₂ para el tratamiento y la prevención (prevención y/o adyuvante) de cáncer (Fulton y col., 2006, *Cancer Res*; 66(20): 9794-7; Castellone y col., 2005, *Science* Vol 310, 1504-1510; Chang y col., 2005, *Cancer Res*; 65(11): 4496-9; Hull y col., 2004, *Mol Cancer Ther*; 3(8):1031-9; Richards y col., 2003, *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2810-2816.; Sinha y col., 2007, *Cancer Res*; 67(9): 4507-13; Wang y col., 2004, *Seminars in Oncology*, Vol 31, n.º 1, Sup. 3: pág. 64-73), Yu y col., 2008; JPET publicado el 26 de junio como DOI:10.1124/jpet.108.141275, Denizot y col., 2005, *Int. J. Cancer*: 115, 499-501; Fiancette y col., 2011, *J Oncol.* pii: 389021, Chun y col., 2011, *Mol Carcinog.* 50(6): 439-48).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y prevención de enfermedades de cáncer.

La activación de las células endoteliales desempeña un papel importante en el procedimiento patogénico de la arteriosclerosis. En este caso, los productos de oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) son importantes en la aparición y desarrollo de enfermedades arterioscleróticas. Investigaciones más recientes indican que en ello interviene el receptor EP₂ (Li y col., 2006; *Circ Res.* 98:642-650).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y prevención de la arteriosclerosis.

Las publicaciones científicas más recientes muestran que en las enfermedades neurodegenerativas, neuroinflamatorias e isquémicas (Alzheimer, Parkinson, ELA y accidente cerebrovascular), las prostaglandinas y el receptor EP₂ son componentes importantes del procedimiento patológico (Hoshino y col., 2007, J Biol Chem.; 282 (45): 32676-88; Liang y col., 2005, The Journal of Neuroscience, 25 (44): 10180 -10187, Jin y col., 2007, J Neuroinflammation Jan 4;4:2; Liang y col., 2008, Ann Neurol; 64: 304-314; Cimino y col., 2008, Current Medicinal Chemistry, 1863-1869).

La esclerosis múltiple es una inflamación crónica del sistema nervioso. Las prostaglandinas, especialmente PGE₂, y los efectos mediados por el receptor EP₂ tienen una relación causal con los procedimientos patológicos en la esclerosis múltiple (Palumbo y col., 2011, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 85: 29-35; Palumbo y col., 2011, J. Neurochem. 10.1111/j.1471-4159, Kihara y col., 2009, Proc Natl Acad Sci U. S. A, 106, No. 51: 21807-21812).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas, neuroinflamatorias e isquémicas, tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, ELA y los accidentes cerebrovasculares y para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Las enfermedades renales poliquísticas también están vinculadas con el receptor EP₂ (Song y col., 2009, Human Molecular Genetics, 18, N.º 13: 2328-2343; Elberg y col., 2007, Am J Physiol Renal Physiol 293: F1622-F1632.)

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula I general para el tratamiento y prevención de las enfermedades renales poliquísticas.

Reinold y col. (J. Clin. Invest. 115, 673-679 (2005)) describen receptores PGE₂ del subtipo EP₂ como los elementos señal clave en la hiperalgesia inflamatoria. Los ratones que ya no llevan este receptor (EP₂^{-/-}) no sienten dolor espinal inflamatorio. Hay indicios de que una sensibilidad inflamatoria aumentada al dolor puede ser tratada mediante la modulación específica de receptores EP₂. Además, el receptor EP₂ está ligado con otros tipos de dolor (Zeilhofer, 2007, Biochemical Pharmacology 73; 165 - 174), entre otros, en los nervios faciales (Patwardhan y col. (J Dent Res 87(3): 262-266, 2008)).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para el tratamiento y la prevención de los dolores de orígenes diversos, tales como, por ejemplo, la hiperalgesia inflamatoria.

Las publicaciones científicas recientes se refieren al uso de inhibidores de EP₂ para la prevención y/o tratamiento de infecciones del tracto respiratorio. Serezani y col. (Am Respir Cell Mol Biol. Vol. 37. pág. 562-570, 2007) afirma que la capacidad de los macrófagos del tracto respiratorio para destruir las bacterias, se deteriora a través de la activación del receptor EP₂ por PGE₂. Las infecciones bacterianas conducen a una mayor producción de prostaglandinas, entre otras cosas, del PG₂, que a través de este mecanismo debilita la defensa endógena contra las bacterias. Como se muestra en dicha publicación, esta capacidad para luchar contra las bacterias puede ser restaurada por la inactivación del receptor EP₂ (y del receptor EP₄). Otras publicaciones relevantes que explican estas conexiones son: Sadikot y col., 2007, Eur. J. Immunol. 37: 1001-1009; Aronoff y col., 2004, The Journal of Immunology, 173: 559-565 and Medeiros y col., 2009, J Exp Med. 206(1):61-68.

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias según la invención para la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas del pulmón.

Los fibroblastos y en este caso en particular sus funciones en la restauración de los tejidos dañados desempeñan un papel decisivo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Durante la misma, un exceso de PGE₂ suprime importantes funciones de reparación de los fibroblastos (Togo y col., 2008, Am J Respir Crit Care Med, 178: 248-260).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Las enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, la enfermedad de Crohn) también están relacionadas con el receptor de prostaglandinas EP₂ (Sheibanie y col., 2007, The Journal of Immunology, 178: 8138-8147).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias según la invención para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

Durante el trasplante de médula ósea, a menudo se producen complicaciones por infecciones, en las que un exceso de producción de PGE₂ está vinculada con una disminución de las defensas inmunológicas (Ballinger y col., 2006, The Journal of Immunology, 177: 5499 - 5508).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias según la invención para la prevención y el tratamiento en el trasplante de médula ósea.

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune de la tiroides, en la que el cuadro clínico también puede incluir cambios patológicos en el ojo (orbitopatía endocrina; protrusión de los globos oculares (exoftalmia)). Durante dicha enfermedad, los linfocitos invasores activan los fibroblastos que están presentes, lo que conduce, entre otras cosas a una acumulación de mucopolisacáridos. Las posibles consecuencias son el deterioro de la visión que llega hasta la ceguera. Los estudios muestran que la interleuquina-6 es de importancia decisiva para los mecanismos patológicos y que la interleuquina-6 es inducida a través de PGE_2 y del receptor EP_2 . (Raychaudhuri y col., 2010, PloS ONE, 5: e15296; Wang y col., 1995, J Clin Endocrinol Metab 80: 3553-3560).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento en la orbitopatía en conexión con la enfermedad de Graves u otras enfermedades patológicas de los ojos.

Los aneurismas son dilataciones vasculares con el riesgo de conducir a rupturas vasculares con hemorragias de efectos graves que amenazan la vida, como, p.ej., parálisis, pérdida o deterioro del lenguaje, limitaciones cognitivas y otras consecuencias neurológicas en caso de hemorragias cerebrales. Incluso sin rupturas, los aneurismas cerebrales pueden causar síntomas neurológicos graves a través de la presión sobre las fibras nerviosas. Los aneurismas cerebrales se encuentran en aproximadamente el 1 al 5 % de la población, existiendo una mayor incidencia en las mujeres. Las rupturas de aneurismas en los vasos sanguíneos periféricos implican un alto riesgo de trombosis, infartos cardiacos, dolor y un número de otros cuadros clínicos. Terapias farmacológicas incluyen principalmente la limitación de los factores de riesgo como la hipertensión. Recientes estudios científicos pudieron demostrar que el receptor EP_2 desempeña una parte importante en la patogénesis de los aneurismas cerebrales. En este caso, a través de la cascada de COX-2- PGE_2 - EP_2 -NF- κ - β se crea un estado inflamatorio que está causalmente involucrado en la formación de los aneurismas. (Aoki y col., 2011, British Journal of Pharmacology 163: 1237-1249; Aoki y col. 2007, 116:2830-2840).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento de los aneurismas.

El síndrome de Kawasaki es una enfermedad aguda, febril y sistémica, que afecta principalmente niños menores de 5 años. Los daños a largo plazo pueden incluir cambios en los vasos sanguíneos, en particular, los vasos sanguíneos coronarios (p.ej., formación de aneurismas) y enfermedades relacionadas con el mismo, tales como trastornos del ritmo cardíaco y el infarto cardíaco. La incidencia varía regionalmente, así p.ej. 185 de 100.000 niños menores de 5 años en Japón y cerca de 9 de cada 100.000 niños en Alemania. La prostaglandina E_2 es elevada en la fase aguda de la enfermedad (Lee y col., 1988, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 31 (2):53-57). A través de estudios recientes de investigación se pudo demostrar que la integrina β_1 es activado por PGE_2 y mediada a través del receptor EP_2 , que está causalmente relacionado con el daño vascular (Kajimoto y col., 2009, Inflamm Res 58: 224-228).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento del síndrome de Kawasaki, en particular también para la prevención de los daños vasculares, y para evitarlos.

Investigaciones recientes muestran que el receptor EP_2 tiene un papel importante en la artritis y que en este caso influye en la patogénesis de esta enfermedad a través de mecanismos inmunomodulatorios (Harizi y col., 2010, Inmunología y Biología Celular, 1-8).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento de la artritis.

El ligando natural (agonista) del receptor EP_2 es PGE_2 , cuya síntesis es mediada por enzimas de ciclooxigenasas (COX) (COX-1, COX-2). Estas enzimas participan principalmente en dichos cuadros clínicos y en las indicaciones y la aparición de los mismos a través de un aumento de la expresión y actividad. Por tanto, en todas las posibilidades de uso mencionadas, es posible una combinación de un inhibidor de COX (COX-2 y/o COX-1), con el objetivo de

a) el logro de una mayor actividad farmacológica, más efectiva, que con una sola clase de sustancias y

b) permitir una dosificación más baja de una o de ambas clases de sustancias, lo que conduce a una reducción de los posibles efectos secundarios y a una mejor tolerancia.

Por lo tanto, los fármacos que contienen un compuesto de la fórmula general (I) en combinación con un inhibidor de COX para el tratamiento de enfermedades (preparaciones combinadas) son también un objeto de la presente invención. Como inhibidores de COX pueden mencionarse por ejemplo los inhibidores de COX no selectivos tales como aspirina, naproxen, indometacina, ibuprofeno y los inhibidores de COX selectivos meloxicam, cetoprofeno, piroxicam, tenoxicam, nimesulide, ácido mefanémico, quetoralac, celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida) parecoxib (N-[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)fenil] sulfonilpropionamida), rofecoxib (4-

(4-mesilfenil)-3-fenil-furan-2(5H)-ona), valdecoxib (4-[5-metil-3-fenil-4-isoxazoil]bencensulfonamida), NS-398 (N-metil-2-ciclohexanoxi-4-nitrobenzensulfonamida), lumiracoxib [ácido 2-(2'-cloro-6'-fluoro-fenil)-amino-5-metilbencenacético], ceracoxib y etoricoxib.

Estas preparaciones combinadas pueden ser utilizadas para el tratamiento de las siguientes enfermedades:

- 5 enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades angiogénicas, trastornos de contracción uterina, dolor, enfermedades inflamatorias, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes, enfermedades/terapias inmunodependientes, enfermedades nefrológicas y enfermedades oftalmológicas.

También se las puede utilizar para el control de la fertilidad.

- 10 Además, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I.

Para ello, por ejemplo, un ácido carboxílico de la fórmula VIII se hace reaccionar con una amina de la fórmula general XI por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte para dar los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I (Esquema 1).

- 15 La reacción tiene lugar, por ejemplo, convirtiendo un ácido carboxílico de la fórmula VIII con cloroformiato de isobutilo en presencia de una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, en un anhídrido mixto que reacciona con una sal de metal alcalino de la amina XI apropiada en un solvente inerte o mezcla de solventes, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dimetoxietano a temperaturas de entre -30 °C y +60 °C para dar los compuestos objeto de la fórmula I.

- 20 También es posible activar un ácido carboxílico VIII con reactivos tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU). Por ejemplo, la reacción con HATU tiene lugar en un solvente inerte, p.ej., N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido en presencia de la amina XI apropiada y una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina, a temperaturas de entre -30 °C y +60 °C.

- 25 También es posible convertir un ácido carboxílico de la fórmula VIII en el correspondiente cloruro de ácido carboxílico con un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o cloruro de tionilo y luego en los compuestos objeto de la fórmula general I en piridina o un solvente inerte, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en presencia de la amina XI apropiada y una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, a temperaturas de entre -30 °C y +60 °C.

- Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I también se pueden obtener de bromoindazoles de la fórmula general VI bajo catálisis de paladio (0) por reacción con una amina XI apropiada y monóxido de carbono (CO) o una fuente de monóxido de carbono, tales como, por ejemplo, hexacarbonilmolibdeno en un solvente apropiado o mezcla de solventes, por ejemplo, 1,4-dioxano/agua o tetrahidrofurano, adición de una base como, por ejemplo, carbonato de sodio o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno (DBU) y una mezcla de catalizador-ligando, por ejemplo, acetato de paladio (II) o transbis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)encil]-dipaladio (II) / tri-terc-butilfosfinotetrafluoroborato a temperaturas de entre 80 °C y 160 °C (opcionalmente con irradiación de microondas de entre 80-200 watts) y en el caso del uso de monóxido de carbono a una presión de CO de 5-15 bar (Esquema 1).

- Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I también se pueden obtener a partir de aminas de la fórmula general XV por reacción con ácidos carboxílicos (Y = OH), cloruros (Y = Cl) o anhídridos (por ejemplo, Y = O-C(O)-O-CH₂(CH)₃CH₃) de la fórmula IX de la manera descrita para la producción de los compuestos I a partir de los compuestos VIII y XI (Esquema 2).

- Del mismo modo, los compuestos de la fórmula general I se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula general XVI, en la que LG', por ejemplo, significa Br o I, por reacción con los compuestos de la fórmula XVIII (Esquema 2).

- Los compuestos de la fórmula XVIII son, por ejemplo, ácidos (Het)arilborónicos (R³-Met = (Het)Ar-B(OH)₂) o ésteres pinácólicos de ácido borónico (R³-Met = (Het)Ar-BPin), que se convierten en compuestos de biarilo de la fórmula I por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte en un solvente apropiado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano y opcionalmente agua y adición de una base, por ejemplo, trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio y una mezcla de catalizador-ligando, por ejemplo, de acetato de paladio (II) / trifenilfosfina, bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (/ 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno/ Cu(I)Cl) a temperaturas de entre 20 °C y 120 °C.

- Los compuestos de la fórmula XVIII también pueden ser alcoholes de (Het)arilo (R³-Met = (Het)ArO-H), que se convierten en éteres de biarilo de la fórmula I por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte en un solvente apropiado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido con adición de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio bajo catálisis de cobre (I), por ejemplo, con bromuro de cobre (I) a temperaturas de entre 60 °C y 120 °C.

- Los ácidos carboxílicos de la fórmula general VIII se pueden obtener, por ejemplo, a partir de ésteres de la fórmula VII por saponificación de ésteres en un solvente apropiado o mezcla de solventes, por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano, agua con adición de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido

de sodio o hidróxido de litio a temperaturas de entre 20 °C y 60 °C (Esquema 1).

De la misma manera, los ácidos carboxílicos XIII se pueden obtener a partir de los ésteres XII (Esquema 2, PG: por ejemplo, Boc (*tert*-butiloxycarbonilo) y los ácidos carboxílicos XXI a partir de los ésteres XX (Esquema 3, LG': por ejemplo, Br o I).

- 5 Los ésteres de la fórmula general VII se pueden obtener a partir de bromoindazoles de la fórmula general VI bajo catálisis de paladio (0) por reacción con monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono, tales como, por ejemplo, hexacarbonilo de molibdeno y metanol en un solvente apropiado, por ejemplo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano y adición de una base, por ejemplo, trietilamina o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno y una mezcla de catalizador-ligando, por ejemplo, de acetato de paladio (II) / bis-1,3-difenilfosfino-propano o transbis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) / tri-*tert*-butilfosfinotetrafluoroborato a temperaturas de entre 20 °C y 140 °C (opcionalmente con irradiación de microondas de entre 80 - 200 watts) y en el caso de usar monóxido de carbono a una presión de CO de 5 - 15 bar (Esquema 1).

10 Este procedimiento no está restringido a ésteres metílicos, es decir, al uso de metanol, pero se puede extender también a otros ésteres. De esta manera, por ejemplo, al usar etanol en lugar de metanol de esta manera, se pueden sintetizar los correspondientes ésteres de etilo.

15 De la misma manera, los ésteres XII se pueden obtener a partir de los bromuros IV (Esquema 2, -PG: por ejemplo, -Boc).

20 Las amidas de la fórmula general VII también se pueden obtener a partir de las aminas de la fórmula general XIX por reacción con compuestos de la fórmula general IX (Esquema 3), análogamente a la síntesis de los compuestos I a partir de los compuestos XV (Esquema 2).

Los compuestos de la fórmula general VII también se pueden obtener a partir de compuestos de la fórmula XX y reacción con compuestos de la fórmula XVIII (Esquema 3), análogamente a la conversión descrita de los compuestos XVI en los compuestos de la fórmula I (Esquema 2).

25 Las amidas de la fórmula general VI se pueden obtener de las aminas de la fórmula general V por reacción con ácidos carboxílicos (Y = OH), cloruros (Y = Cl) o anhídridos (por ejemplo, Y = O-C(O)-O-CH₂(CH)₃CH₃) de la fórmula IX (Esquema 1), tal como se describe para la conversión de aminas XV en amidas I (Esquema 2).

Las amidas de la fórmula general XVI se pueden obtener de una manera análoga a partir de aminas XV y ácidos carboxílicos o derivados de ácido carboxílico XVII (Y: por ejemplo, OH, Cl u O-C(O)-O-CH₂(CH)₃CH₃; LG': por ejemplo, Br o I) (Esquema 2).

30 De forma análoga, las aminas XX (LG': por ejemplo, Br o I) se pueden obtener de las aminas XIX y ácidos carboxílicos o derivados de ácido carboxílico XVII (Y: por ejemplo, OH, Cl u O-C(O)-O-CH₂(CH)₃CH₃; LG': por ejemplo, Br o I) (Esquema 3).

35 Del mismo modo, los ácidos carboxílicos XIII (PG: por ejemplo, Boc) se pueden convertir con aminas XI en amidas XIV (Esquema 2) y ácidos carboxílicos XXI (LG': por ejemplo, Br, I) con aminas XI a amidas XVI (Esquema 3) de esta manera.

Las aminas secundarias V se pueden obtener a partir de los correspondientes carbamatos IV (PG: por ejemplo, Boc) por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte (Esquema 1).

40 De esta manera, por ejemplo, los carbamatos de *tert*-butilo se pueden convertir en las aminas V en un medio ácido con el uso, por ejemplo, de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un solvente apropiado o mezcla de solventes como, por ejemplo, diclorometano, dioxano o acetona/agua. En un medio anhidro, las aminas V se forman como las correspondientes sales.

De forma análoga, las aminas XV se pueden obtener a partir de los carbamatos XIV (Esquema 2) y las aminas XIX a partir de los carbamatos XII (Esquema 3).

Los 2*H*-indazoles de las fórmulas generales IV y VI se pueden producir en diversas vías.

45 Por ejemplo, los 2*H*-indazoles IV se pueden obtener de los 1*H*-indazoles de la fórmula general II por alquilación con compuestos de la fórmula general III (PG: por ejemplo, Boc, LG: por ejemplo, Br, I, O-Ts (tosiloxi) u O-Ms (mesiloxi)) en un solvente apropiado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o incluso THF, 1,4-dioxano y adición de una base como, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio (opcionalmente con adición de yoduro de tetrabutilamonio) o incluso bis(trimetilsilil)amida de sodio, a temperaturas de entre 25 °C y 100 °C o incluso en caso de usar bis(trimetilsilil)amida de sodio 0 °C y 25 °C (Esquema 1).

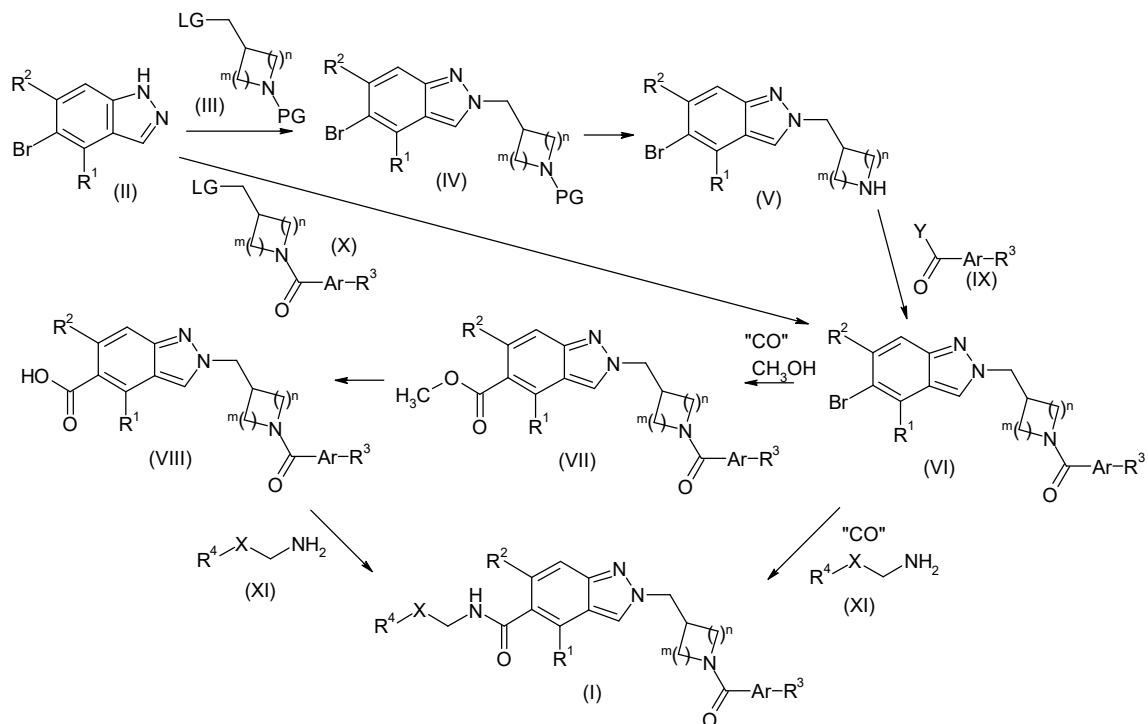
50 De forma análoga, los 2*H*-indazoles de la fórmula general VI se pueden obtener a partir de los 1*H*-indazoles de la fórmula general II y compuestos de la fórmula general X (LG: por ejemplo, Br, I, O-Ts u O-Ms) (Esquema 1).

55 Los 2*H*-indazoles de la fórmula general IV también se pueden obtener a partir de orto-nitrobenzaldehídos de la fórmula general XXVII por reacción con una amina XXVIII apropiada (PG: por ejemplo, Boc) en un solvente apropiado, por ejemplo, 1,4-dioxano y adición de un agente de reducción como, por ejemplo, trietilfosfito, posiblemente con adición de carbonato de potasio o carbonato de cesio o tamiz molecular en polvo, a temperaturas de entre 100 °C y 160 °C (Esquema 4). Análogamente, los 2*H*-indazoles de la fórmula general VI se pueden obtener a partir de los orto-nitrobenzaldehídos XXVII por reacción con las aminas XXIX (Esquema 4).

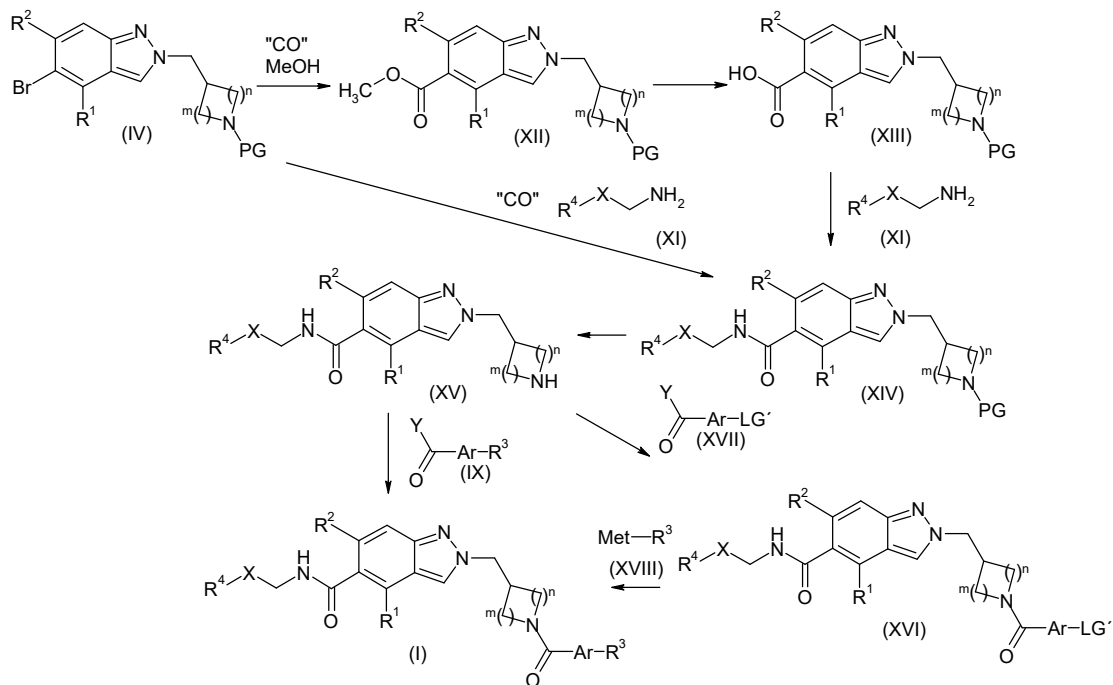
- Los compuestos de la fórmula general XIV (PG: por ejemplo, Boc) también se pueden obtener a partir de bromoindazoles de la fórmula general IV (PG: por ejemplo, Boc) bajo catálisis de paladio (0) por reacción con una amina XI apropiada y monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono, tales como, por ejemplo, hexacarbonilmolibdeno (Esquema 2), análogamente al procedimiento descrito para la conversión de los bromoindazoles VI en los compuestos de la fórmula general I, (Esquema 1).
- Los orto-nitrobenzaldehídos de la fórmula general XXVII se pueden producir a partir de los orto-nitrotoluenos de la fórmula general XXVI por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte en dos etapas de reacción (Esquema 4).
- Para ello, se disuelve un orto-nitrotolueno XXVI en un solvente apropiado como N,N-dimetil-formamida y se convierte con N,N-dimetilformamida dimetilacetal a temperaturas de entre 100 - 140 °C en la correspondiente enamina, que inmediatamente se oxida a temperaturas de 0 °C - 20 °C en el correspondiente orto-nitrobenzaldehído con un agente oxidante apropiado como, por ejemplo, NaIO₄ en una mezcla de solventes acuosos apropiados como agua/N,N-dimetilformamida y opcionalmente con adición de una base como, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina, hidrógeno-carbonato de sodio o carbonato de sodio.
- Los orto-nitrotoluenos de la fórmula general XXVI se pueden producir a partir de las orto-metil-anilinas de la fórmula general XXV por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte (Esquema 4).
- Para ello, se disuelve una orto-metil-anilina XXV en un solvente apropiado como diclorometano o cloroformo, se trata con *tert*-butoxido de zirconio (IV), tamiz molecular molido 3Å e hidróperóxido de *tert*-butilo y se hizo reaccionar a temperaturas de 20-40 °C.
- Los 1*H*-indazoles de la fórmula general II se puede liberar de las acetamidas de la fórmula general XXIV por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte (Esquema 4). Para ello, por ejemplo, una acetamida XXIV se hace reaccionar en un solvente apropiado como metanol o etanol y adición de ácido clorhídrico al 37 % a temperaturas de 40 - 80 °C. De forma análoga, las anilinas de la fórmula XXV se pueden liberar de las acetanilidas de la fórmula XXIII (Esquema 4).
- Las acetamidas de la fórmula general XXIV se pueden producir a partir de las orto-metil-acetanilidas de la fórmula general XXIII por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte (Esquema 4).
- Para ello, las orto-metil-acetanilidas XXIII se disuelven en un solvente apropiado como cloroformo o tolueno, se tratan con anhídrido acético, isopentilo o nitrito de *tert*-butilo y opcionalmente acetato de potasio y 18-corona-6 y se hacen reaccionar a temperaturas de 60 - 100 °C.
- Las orto-metil-acetanilidas XXIII se pueden producir a partir de las acetanilidas de la fórmula general XXII por brotación por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte (Esquema 4).
- Para ello, las acetanilidas XXII, que se pueden obtener, por ejemplo, a partir de las correspondientes anilinas por reacción con anhídrido acético en un solvente apropiado (por ejemplo, tolueno) a temperaturas de 80-110 °C, se hace reaccionar con bromo en ácido acético glacial a temperaturas de 10-25 °C.
- Los compuestos de la fórmula general III, en la que LG significa -OTs u -OMs, se pueden producir por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte a partir de los correspondientes alcoholes. Para ello, los alcoholes se hacen reaccionar con cloruro de p-toluensulfonilo o cloruro de metansulfonilo a temperaturas de entre 0 °C y 40 °C en un solvente apropiado, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano o tolueno y adición de una base apropiada, por ejemplo, piridina o trietilamina.
- Los compuestos de la fórmula general X, en la que LG significa -OTs u -OMs, se pueden producir a partir de los correspondientes aminoalcoholes XXX por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte (Esquema 4).
- Para ello, en una primera etapa, los aminoalcoholes XXX se convierten en las correspondientes amidas XXXI en un solvente apropiado, por ejemplo, diclorometano, con cloruros de ácido arilcarboxílico de la fórmula Cl-C(O)-Ar-R³ y adición de una base apropiada, por ejemplo, trietilamina, a temperaturas de entre 0 °C y 25 °C. Opcionalmente, los correspondientes ésteres formados como subproductos se pueden separar o incluso saponificar en los correspondientes alcoholes XXXI en condiciones estándar, p.ej., con uso de una base, por ejemplo, hidróxido de potasio, en una mezcla de solventes apropiada, p.ej., etanol/agua, a temperaturas de entre 20 °C y 40 °C.
- Los alcoholes N-protegidos XXXI así obtenidos se pueden convertir en los compuestos de la fórmula X con LG: -OTs u -OMs análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de los compuestos III. Los compuestos de la fórmula X con LG: -Br se pueden obtener a partir de los correspondientes alcoholes XXXI por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte por reacción con un agente de bromación como, por ejemplo, CBr₄ con adición de PPh₃ como un oxófilo en un solvente apropiado, por ejemplo, cloroformo, a temperaturas de entre 20 °C y 40 °C.
- Los compuestos de la fórmula general XXIX se pueden producir por medio de procedimientos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, a partir de las aminas de la fórmula XXXII (Esquema 4). Para ello, en una primera etapa, las aminas XXXII se convierten en las correspondientes amidas XXXIII análogamente a la síntesis de los compuestos I a partir de los compuestos XV. El grupo *tert*-butiloxicarbonilo en los compuestos de la fórmula XXXIII se cliva análogamente a la conversión de los compuestos IV en los compuestos V, así, se pueden obtener los

compuestos de la fórmula XXIX.

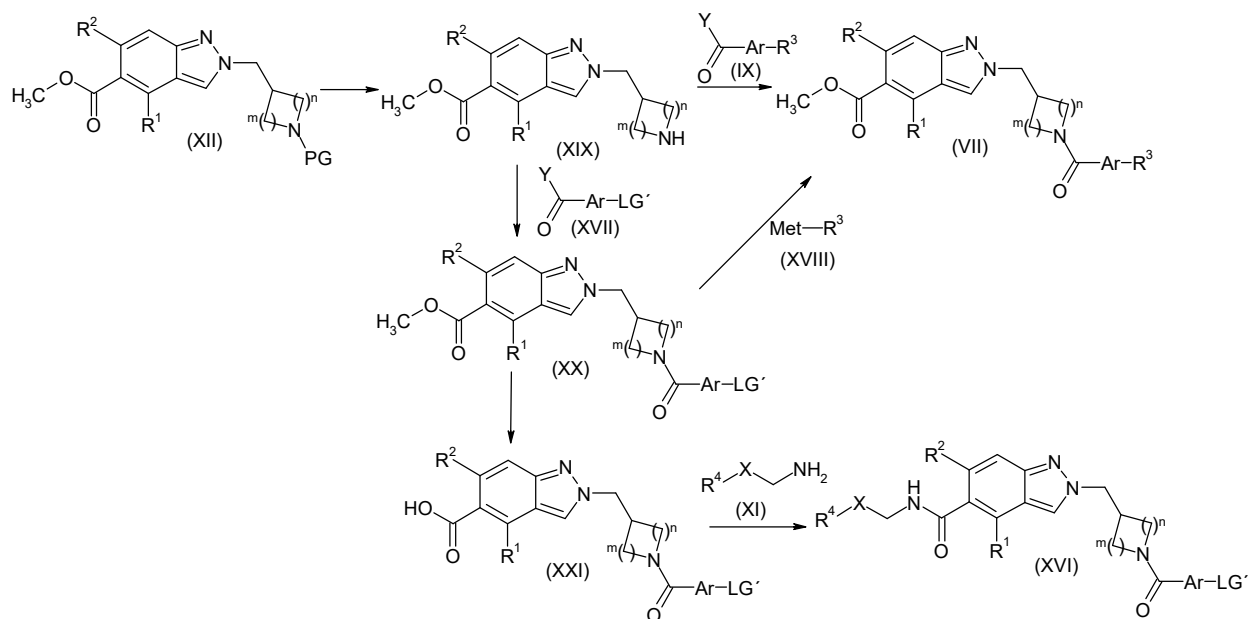
Esquema 1



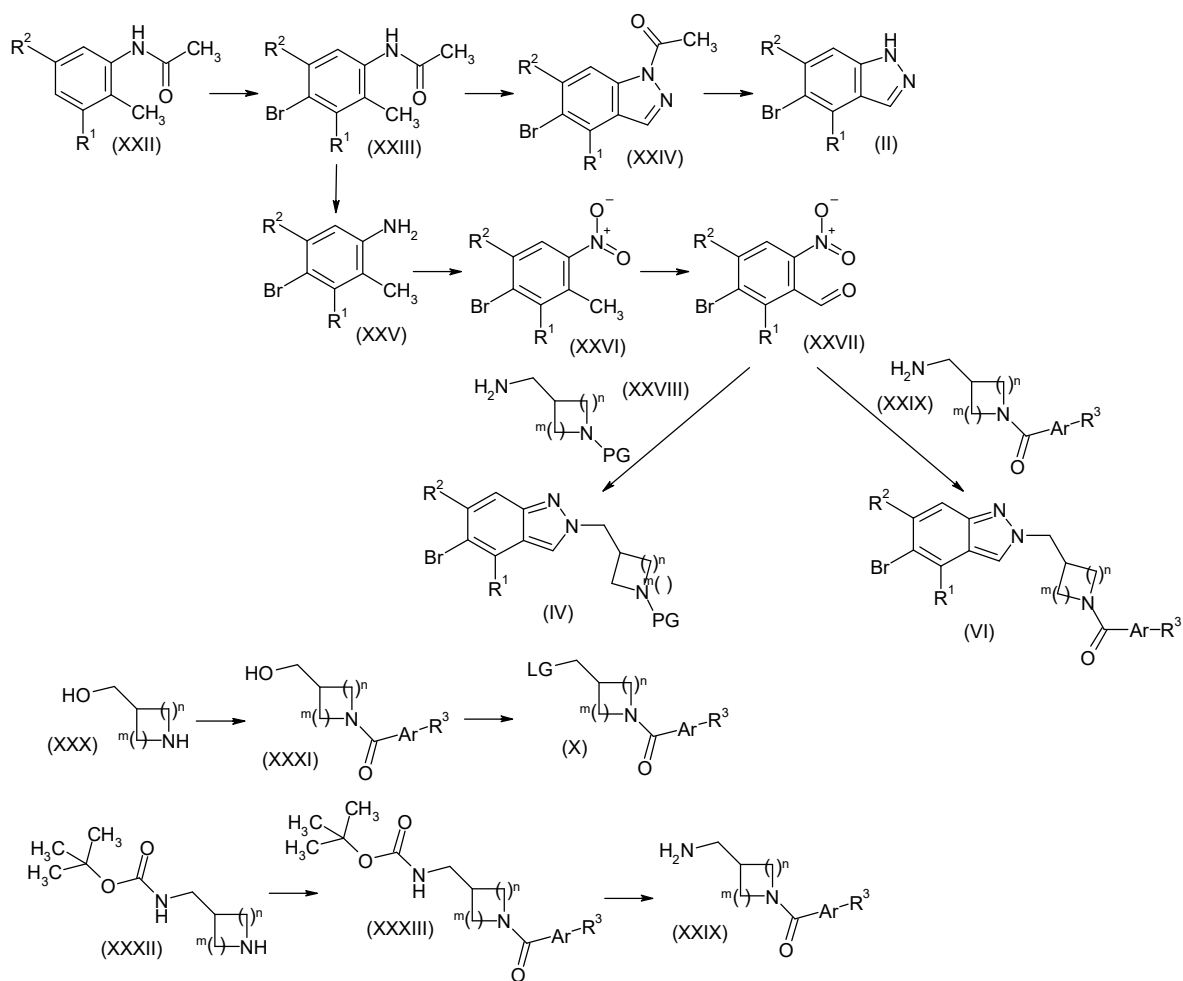
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



Producción de los compuestos de acuerdo con la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la producción de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I), sin limitar el rango de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) se pueden producir y caracterizar tal como se describe más abajo.

LC-MS: Waters Acquity HPLC / MS 100-800 Daltons; 20 V (Micromasa / Waters ZQ 4000); columna: BEHC 18 (Waters), 2,1 x 50 mm, BEH 1,7 μ m; fase móvil: A: H₂O/0,05 % de HCOOH, B: CH₃CN/0,05 % de HCOOH. Gradiente: 10-90 % de B en 1,7 min, 90 % de B durante 0,2 min, 98-2 % de B en 0,6 min; tasa de flujo: 1,3 ml / min, detección: UV = 200 - 400 nm.

Procedimiento de separación de HPLC quiral A:

PLC quiral preparativa: sistema: Dionex: bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: detector UV K-2501 columna: Chiralpak AD-H 5 μ m 250x20 mm; solvente: hexano / etanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; volumen de inyección: 0,5 ml; detección: UV 254 nm.

PLC quiral analítica: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: corona; columna: Chiralpak AD-H 5 μ m 150x4,6 mm solvente: hexano / etanol 50:50; tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; inyección: 5 μ l; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento de separación de HPLC quiral B:

HPLC quiral preparativa: sistema: Dionex: bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: detector UV K-2501 columna: Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm; solvente: etanol / metanol 50:50; tasa de flujo: 30 ml/min; volumen de inyección: 0,5 ml; detección: UV 254 nm.

HPLC quiral analítico: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IC 5 μ m 150x4,6 mm solvente: etanol / metanol 50:50; tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; inyección: 5 μ l; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento de separación de HPLC quiral C:

HPLC quiral preparativa: sistema: Dionex: bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: detector UV K-2501 columna: Chiralpak AD-H 5 μ m 250x20 mm; solvente: hexano / 2-propanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; volumen de inyección: 0,25 ml; detección: UV 254 nm.

PLC quiral analítico: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak AD-H 5 μ m 150x4,6 mm solvente: hexano / 2-propanol 50:50; tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; inyección: 5 μ l; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento de separación de HPLC quiral D:

HPLC quiral preparativa: sistema: Dionex: bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: detector UV K-2501 columna: Chiralpak IB 5 μ m 250x20 mm; solvente: hexano / etanol 70:30; tasa de flujo: 20 ml/min; volumen de inyección: 0,1 ml; detección: UV 210 nm.

HPLC quiral analítica: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IB 5 μ m 150x4,6 mm solvente: hexano / etanol 70:30; tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; inyección: 5 μ l; detección: DAD 230 nm.

Procedimiento de separación de HPLC quiral E:

HPLC quiral preparativa: sistema: Dionex: bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: detector UV K-2501 columna: Chiralpak IC 5 μ m 250x20 mm; solvente: etanol / metanol 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; volumen de inyección: 0,3 ml; detección: UV 230 nm.

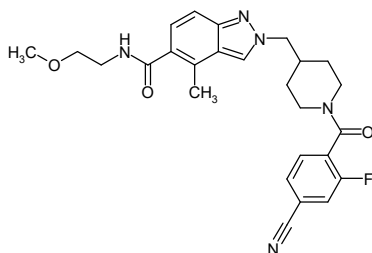
HPLC quiral analítica: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IC 5 μ m 150x4,6 mm solvente: etanol / metanol 50:50; tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; inyección: 5 μ l; detección: DAD 230 nm.

Abreviaturas

Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
CO	monóxido de carbono
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI; ES+	<i>ionización por electronebulización (en MS); traza iónica de carga positiva</i>
h(s)	<i>hora(s)</i>
HATU	<i>N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-</i>

HPLC	b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio
conc.	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
LC-MS	concentrado
M	cromatografía líquida-espectroscopia de masa acoplada
min(s)	molar
MS	minuto(s)
N	espectroscopia de masa
RMN	normal
R _t	espectroscopia de resonancia magnética
RT	tiempo de retención (en HPLC y LC)
terc	temperatura ambiente
THF	terciario
	tetrahidrofurano

Ejemplo 1: 2-[[1-(4-ciano-2-fluorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

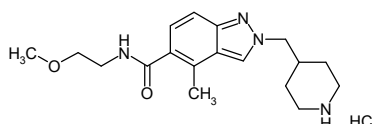


A una solución de 33,7 mg de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico en 1,0 ml de dimetilsulfóxido se añadieron 85,5 mg de HATU, 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 0,071 ml de N,N-diisopropiletilamina y esto se agitó durante 1 hora a 25 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo así obtenido se purificó por HPLC. Rendimiento: 43,3 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07 - 1,28 (2H), 1,30 - 1,44 (1H), 1,47 - 1,61 (1H), 2,18 - 2,34 (1H), 2,49 (3H), 2,71 - 2,83 (1H), 2,92 - 3,08 (1H), 3,32 (4H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 4,31 (2H), 4,39 - 4,51 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,50 - 7,63 (1H), 7,71 - 7,79 (1H), 7,95 (1H), 8,09 - 8,15 (1H), 8,47 (1H).

El material de partida para el compuesto del título anterior se preparó de la siguiente manera:

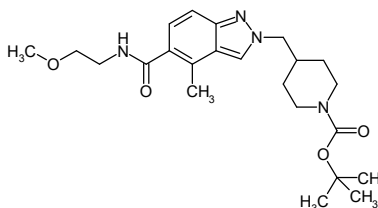
Ejemplo 1a: clorhidrato de N-(2-metoxietil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



A 855,1 mg de 1b se añadieron 4,5 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 1 ml de dioxano. Se formó una masa oleosa, que se disolvió en agitación vigorosa y calentamiento moderado. La mezcla se agitó durante 1 h a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró. Rendimiento: 764,7 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,33 - 1,50 (2H), 1,52 - 1,62 (2H), 2,17 - 2,31 (1H), 2,32 - 2,38 (1H), 2,49 (3H), 2,67 - 2,86 (2H), 3,13 - 3,28 (5H), 3,31 - 3,46 (4H), 4,33 (2H), 7,16 (1H), 7,38 (1H), 8,13 (1H), 8,53 (1H), 8,71 - 8,88 (1H), 8,99 - 9,11 (1H).

Ejemplo 1b: 4-([5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il]-metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



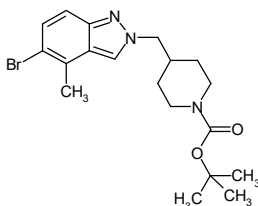
Versión A: 2820 mg de 1c, 1556 mg de 2-metoxietilamina, 1823 mg de hexa-carbonilo de molibdeno, 200,4 mg de tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina y 647,5 mg de trans-bis(acetato)-bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) se colocaron en porciones en tres tubos de microondas y se suspendieron con 56 ml de THF. A continuación, 3,1 ml de DBU se añadieron y la mezcla se agitó durante 20 min a 125 °C y 200 watts en el microondas. Las mezclas de reacción se combinaron, se filtraron y se diluyeron con algo de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces

con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Esto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en el Biotage SP4. Gradiente: acetato de etilo/metanol 0-10 %. Rendimiento: 885,1 mg del compuesto del título.

Versión B: 780 mg de 1d y 1747 mg de HATU se disolvieron primero en 10 ml de DMSO. A continuación, se añadieron 314 mg de 2-metoxietilamina y 1080 mg de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en el Biotage SP4. Gradiente: acetato de etilo/metanol 0-10 %. Rendimiento: 740 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 - 1,13 (2H), 1,34 (9H), 1,36 - 1,43 (2H), 2,06 - 2,19 (1H), 2,49 (3H), 2,59 - 2,70 (2H), 3,29 (3H), 3,33 - 3,39 (2H), 3,40 - 3,45 (2H), 3,82 - 3,93 (2H), 4,28 (2H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 8,09 - 8,14 (1H), 8,46 (1H).

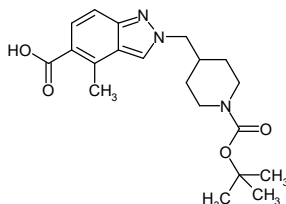
Ejemplo 1c: 4-[(5-bromo-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 g de 5-bromo-4-metil-1H-indazol se disolvió en 110 ml de DMF y se trataron con 11,5 g de carbonato de cesio y 7,9 g de N-Boc-4-(bromometil)piperidina. La mezcla se agitó durante 3 h a 60 °C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en el Biotage SP4 a través de una columna 65i-Si. Gradiente: hexano/acetato de etilo 0-100 %. Rendimiento: 3,53 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,99 - 1,12 (2H), 1,34 (9H), 1,36 - 1,44 (2H), 2,04 - 2,19 (1H), 2,47 (3H), 2,54 - 2,72 (2H), 3,82 - 3,93 (2H), 4,27 (2H), 7,29 (1H), 7,34 (1H), 8,46 (1H).

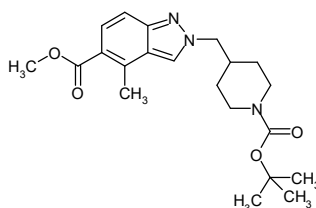
Ejemplo 1d: ácido 2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxílico



1080 mg de 1e se disolvieron en 8 ml de metanol y se trataron con 1235 mg de hidróxido de litio en 10 ml de agua. Otros 2 ml de THF se añadieron como solubilizante. La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. A continuación, el metanol y THF se destilaron. El residuo acuoso se diluyó con agua y se lavó una vez con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido sulfúrico al 10 % y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 880 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,99 - 1,18 (2H), 1,37 - 1,48 (2H), 1,34 (9H), 2,05 - 2,21 (1H), 2,53 - 2,70 (2H), 2,73 (3H), 3,81 - 3,94 (2H), 4,29 (2H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 8,62 (1H), 11,92 - 12,31 (1H).

Ejemplo 1e: 2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

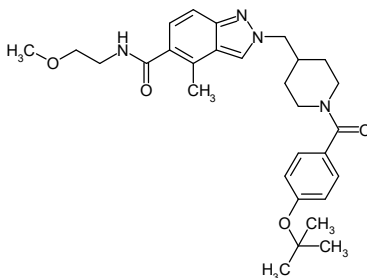


666 mg de 1c, 156,8 mg de metanol, 645,8 mg de hexacarbonilo de molibdeno, 47,3 mg de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina y 123,5 mg de trans-bis(acetato)-bis[o-(di-*o*-tolil-fosfino)encil]dipaladio (II) se colocaron en un tubo de microondas y se suspendieron en 15 ml de THF. A continuación, 0,7 ml de DBU se añadieron y la mezcla se agitó durante 20 min a 125 °C y 150 watts en el microondas. A continuación, se concentró, se extrajo en acetato de etilo y

la fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en el Biotage SP4. Gradiente: hexano/acetato de etilo 0-100 %. Rendimiento: 363 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 - 1,12 (2H), 1,34 (9H), 1,37 - 1,45 (2H), 2,08 - 2,19 (1H), 2,53 - 2,69 (2H), 2,73 (3H), 3,79 (3H), 3,83 - 3,93 (2H), 4,30 (2H), 7,42 (1H), 7,62 (1H), 8,67 (1H).

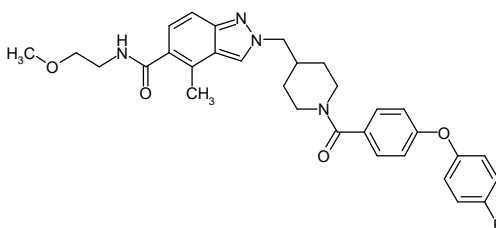
Ejemplo 2: 2-({1-[4-*tert*-(butoxi)benzoyl]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 35,9 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 39,7 mg de ácido 4-(*tert*-butoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 - 1,26 (2H), 1,29 (9H), 1,35 - 1,58 (2H), 2,15 - 2,35 (1H), 2,49 (3H), 2,69 - 2,97 (2H), 3,24 (3H), 3,32 - 3,47 (4H), 4,23 - 4,40 (2H), 6,98 (2H), 7,14 (1H), 7,23 (2H), 7,38 (1H), 8,10 (1H), 8,47 (1H).

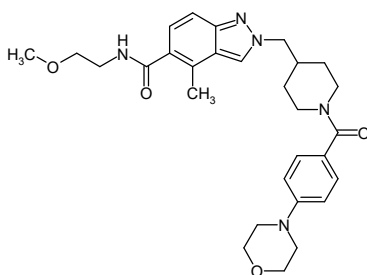
Ejemplo 3: 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoyl]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 51,6 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 47,5 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,10 - 1,30 (2H), 1,32 - 1,58 (2H), 2,19 - 2,35 (1H), 2,49 (3H), 2,71 - 3,02 (2H), 3,25 (3H), 3,32 - 3,39 (2H), 3,40 - 3,47 (2H), 4,32 (2H), 6,95 (2H), 7,06 - 7,14 (3H), 7,15 - 7,27 (3H), 7,31 - 7,42 (3H), 8,07 - 8,15 (1H), 8,47 (1H).

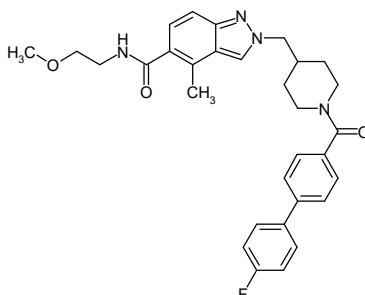
Ejemplo 4: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-morfolinobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 48,1 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 42,3 mg de ácido 4-morfolinobenzóico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 - 1,29 (2H), 1,36 - 1,53 (2H), 2,16 - 2,34 (1H), 2,49 (3H), 2,72 - 2,94 (2H), 3,13 (4H), 3,24 (3H), 3,42 (4H), 3,64 - 3,75 (4H), 3,92 - 4,15 (1H), 4,32 (2H), 6,92 (2H), 7,14 (1H), 7,20 (2H), 7,38 (1H), 8,07 - 8,15 (1H), 8,47 (1H).

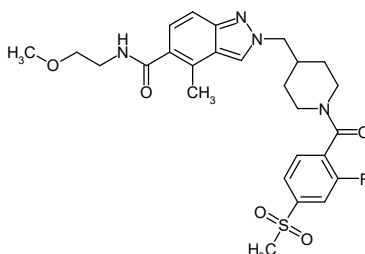
Ejemplo 5: 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 50,1 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 44,2 mg de ácido 4-(4-fluorofenil)benzoico.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,11 - 1,32 (2H), 1,32 - 1,64 (2H), 2,20 - 2,36 (1H), 2,49 (3H), 2,63 - 3,08 (2H), 3,24 (3H), 3,42 (4H), 3,50 - 3,73 (1H), 4,24 - 4,55 (3H), 7,10 - 7,20 (1H), 7,27 (2H), 7,41 (3H), 7,67 (4H), 8,03 - 8,16 (1H), 8,48 (1H).

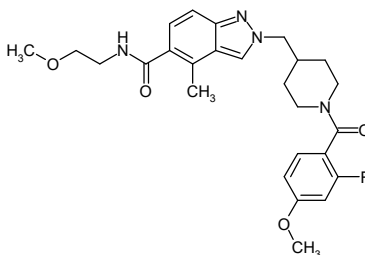
Ejemplo 6: 2-{{1-(2-fluoro-4-mesilbenzoil)piperidin-4-il}metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



- 10 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 40,1 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 44,6 mg de ácido 2-fluoro-4-mesilbenzoico.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,06 - 1,30 (2H), 1,31 - 1,45 (1H), 1,51 - 1,64 (1H), 2,20 - 2,37 (1H), 2,49 (3H), 2,71 - 2,85 (1H), 2,91 - 3,10 (1H), 3,24 (3H), 3,26 (3H), 3,33 - 3,39 (2H), 3,42 (2H), 4,24 - 4,39 (2H), 4,40 - 4,51 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,59 - 7,69 (1H), 7,76 - 7,89 (2H), 8,07 - 8,14 (1H), 8,47 (1H).

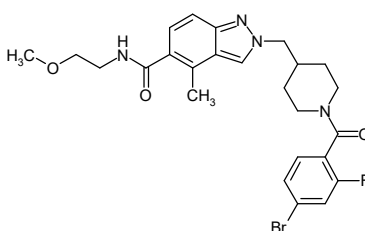
- 15 **Ejemplo 7:** 2-{{1-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)piperidin-4-il}metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 43,1 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 34,8 mg de ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,05 - 1,25 (2H), 1,32 - 1,44 (1H), 1,48 - 1,61 (1H), 2,18 - 2,33 (1H), 2,49 (3H), 2,63 - 2,79 (1H), 2,88 - 3,05 (1H), 3,24 (3H), 3,42 (d, 5H), 3,75 (3H), 4,27 - 4,35 (2H), 4,37 - 4,49 (1H), 6,77 - 6,89 (2H), 7,14 (1H), 7,24 (1H), 7,38 (1H), 8,07 - 8,15 (1H), 8,47 (1H).

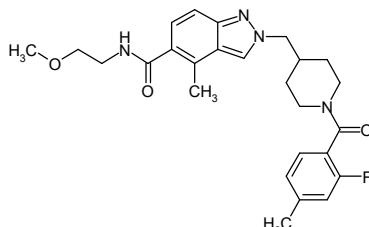
Ejemplo 8: 2-{{1-(4-bromo-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il}metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 51,8 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 44,7 mg de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,04 - 1,27 (2H), 1,32 - 1,43 (1H), 1,49 - 1,61 (1H), 2,20 - 2,33 (1H), 2,48 (3H), 2,67 - 2,80 (1H), 2,91 - 3,05 (1H), 3,24 (3H), 3,33 - 3,46 (5H), 4,24 - 4,36 (2H), 4,38 - 4,49 (1H), 7,15 (1H), 7,27 - 7,34 (1H), 7,35 - 7,41 (1H), 7,44 - 7,50 (1H), 7,60 - 7,66 (1H), 8,07 - 8,15 (1H), 8,47 (1H).

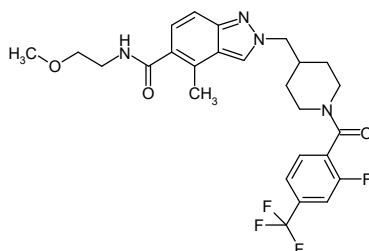
Ejemplo 9: 2-([1-(2-fluoro-4-metilbenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 38,3 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 31,5 mg de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,04 - 1,26 (2H), 1,31 - 1,43 (1H), 1,48 - 1,60 (1H), 2,18 - 2,35 (4H), 2,48 (3H), 2,64 - 2,79 (1H), 2,89 - 3,04 (1H), 3,24 (3H), 3,33 - 3,39 (3H), 3,39 - 3,45 (2H), 4,23 - 4,36 (2H), 4,39 - 4,49 (1H), 7,01 - 7,10 (2H), 7,13 (1H), 7,16 - 7,24 (1H), 7,38 (1H), 8,07 - 8,14 (1H), 8,47 (1H).

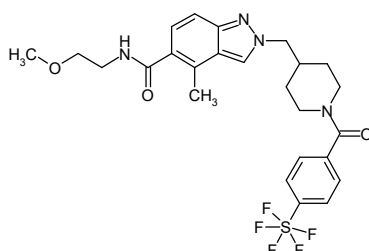
Ejemplo 10: 2-([1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 57,8 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 42,5 mg de ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07 - 1,29 (2H), 1,32 - 1,44 (1H), 1,52 - 1,62 (1H), 2,20 - 2,36 (1H), 2,49 (3H), 2,67 - 2,84 (1H), 2,93 - 3,07 (1H), 3,24 (3H), 3,32 - 3,39 (3H), 3,39 - 3,46 (2H), 4,24 - 4,39 (2H), 4,40 - 4,51 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,56 - 7,68 (2H), 7,76 (1H), 8,07 - 8,14 (1H), 8,47 (1H).

Ejemplo 11: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-([1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoil]piperidin-4-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 135,1 mg del compuesto del título a partir de 150 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 101,5 mg de ácido 4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,10 - 1,30 (2H), 1,31 - 1,42 (1H), 1,50 - 1,62 (1H), 2,20 - 2,33 (1H), 2,49 (3H), 2,67 - 2,83 (1H), 2,91 - 3,06 (1H), 3,24 (3H), 3,32 - 3,39 (2H), 3,41 (3H), 4,32 (2H), 4,37 - 4,48 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,55 (2H), 7,94 (2H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
12		N-(2-metoxietil)-4-metil-2- {[1-(4-metilbenzoil)- piperidin-4-il]-metil}-2H- indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,42 (2H), 2,29 (4H), 2,49 (3H), 2,73 (1H), 2,93 (1H), 3,25 (3H), 3,37 (2H), 3,43 (2H), 3,57 (1H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,14 (1H), 7,21 (4H), 7,38 (1H), 8,09 (1H), 8,46 (1H).
13		N-(2-metoxietil)-4-metil-2- ([1-(3-fenilisoxazol-5- il)carbonil]piperidin-4- il)-metil)-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,25 (2H), 1,55 (2H), 2,34 (1H), 2,49 (3H), 2,83 (1H), 3,15 (1H), 3,24 (3H), 3,40 (4H), 3,87 (1H), 4,35 (3H), 7,15 (1H), 7,40 (1H), 7,46 (1H), 7,50 (3H), 7,90 (2H), 8,13 (1H), 8,49 (1H).
14		2-([1-(4-(4-cloro- fenoxi)benzoil)-piperidin-4- il]-metil)-N-(2-metoxietil)- 4-metil-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (2H), 1,45 (2H), 2,26 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 2,94 (1H), 3,24 (3H), 3,40 (4H), 3,62 (1H), 4,33 (3H), 7,04 (4H), 7,15 (1H), 7,40 (5H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
15		N-(2-metoxietil)-4-metil-2- ([1-(4-(4-metilfenoxi)- benzoil]piperidin-4- il)-metil)-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,43 (2H), 2,26 (4H), 2,48 (3H), 2,76 (1H), 2,90 (1H), 3,24 (3H), 3,38 (4H), 3,62 (1H), 4,32 (3H), 6,92 (4H), 7,71 (3H), 7,34 (3H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
16		2-([1-(4-(4-terc- butilfenoxi)- benzoil]piperidin-4- il)-metil)-N-(2-metoxietil)-4- metil-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (2H), 1,25 (9H), 1,44 (2H), 2,26 (1H), 2,48 (3H), 2,77 (1H), 2,291 (1H), 3,24 (3H), 3,39 (4H), 3,64 (1H), 4,32 (3H), 6,95 (4H), 7,14 (1H), 7,36 (5H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
17		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)-fenoxi]benzoil}-piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,45 (2H), 2,27 (1H), 2,49 (3H), 2,77 (1H), 2,97 (1H), 3,24 (3H), 3,39 (4H), 3,61 (1H), 4,33 (3H), 7,15 (5H), 7,39 (3H), 7,73 (2H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).
18		N-(2-metoxietil)-2-[(1-{4-(4-metoxi-fenoxi)benzoil}-piperidin-4-il)-metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,44 (2H), 2,25 (1H), 2,48 (3H), 2,86 (2H), 3,24 (3H), 3,40 (4H), 3,64 (1H), 3,72 (3H), 4,32 (3H), 6,88 (2H), 6,95 (2H), 7,02 (2H), 7,14 (1H), 7,31 (2H), 7,38 (1H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
19		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-(fenoxi)benzoil}-piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 (2H), 1,44 (2H), 2,26 (1H), 2,49 (3H), 2,77 (1H), 2,92 (1H), 3,24 (3H), 3,38 (4H), 3,64 (1H), 4,32 (3H), 6,97 (2H), 7,04 (2H), 7,16 (2H), 7,26 (5H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
20		2-[(1-{4-(ciclopropil-benzoil)piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,65 (2H), 0,93 (2H), 1,19 (2H), 1,43 (2H), 1,90 (1H), 2,25 (1H), 2,48 (3H), 2,73 (1H), 2,92 (1H), 3,24 (3H), 3,39 (4H), 3,59 (1H), 4,32 (3H), 7,14 (5H), 7,38 (1H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
21		2-[(1-{4-(metoxi-benzoil)piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,44 (2H), 2,26 (1H), 2,49 (3H), 2,82 (2H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,50 (1H), 3,74 (3H), 4,31 (3H), 6,93 (2H), 7,14 (1H), 7,29 (2H), 7,38 (1H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
22		2-[(1-{4-(fluoro-benzoil)piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,37 (1H), 1,51 (1H), 2,27 (1H), 2,49 (3H), 2,72 (1H), 2,97 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,52 (1H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,14 (1H), 7,23 (2H), 7,39 (3H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
23		N-(2-metoxietil)-4-metil-2- ({1-[4-(trifluorometil)- benzoi]piperidin-4- il]metil)-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,34 (1H), 1,56 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 2,99 (1H), 3,24 (3H), 3,35 (2H), 3,42 (3H), 4,32 (2H), 4,44 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,55 (2H), 7,77 (2H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
24		2-([1-(2-metoxi- benzoi]piperidin-4- il]metil)-N-(2-metoxietil)-4- metil-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,11 (2H), 1,35 (1H), 1,52 (1H), 2,23 (1H), 2,49 (3H), 2,66 (1H), 2,87 (1H), 3,22 (1H), 3,24 (3H), 3,35 (2H), 3,42 (2H), 3,71 (3H), 4,29 (1H), 4,33 (1H), 4,45 (1H), 6,94 (1H), 7,07 (3H), 7,33 (1H), 7,39 (1H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).
25		N-(2-metoxietil)-4-metil-2- [[1-[4-((trifluorometil)- sulfonil]benzoi]piperidin- 4-il)-metil]-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,36 (1H), 1,57 (1H), 2,29 (1H), 2,49 (3H), 2,77 (1H), 3,01 (1H), 3,24 (3H), 3,35 (3H), 3,42 (2H), 4,32 (2H), 4,44 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,77 (2H), 8,15 (3H), 8,47 (1H).
26		N-(2-metoxietil)-4-metil-2- ({1-[3-(trifluorometil)- benzoi]piperidin-4- il]metil)-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,37 (1H), 1,55 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 3,01 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (3H), 4,32 (2H), 4,43 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,65 (3H), 7,78 (1H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
27		N-(2-metoxietil)-4-metil-2- [[1-(3-metilbenzoi]- piperidin-4-il]metil)-2H- indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,36 (1H), 1,52 (1H), 2,29 (4H), 2,49 (3H), 2,69 (1H), 2,95 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,53 (1H), 4,31 (2H), 4,41 (1H), 7,12 (3H), 7,21 (1H), 7,27 (1H), 7,38 (1H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
28		2-([1-(3-cloro- benzoi]piperidin-4- il]metil)-N-(2-metoxietil)-4- metil-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 (2H), 1,36 (1H), 1,53 (1H), 2,27 (1H), 2,49 (3H), 2,72 (1H), 2,98 (1H), 3,24 (3H), 3,35 (2H), 3,42 (3H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,14 (1H), 7,28 (1H), 7,43 (4H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
29		N-(2-metoxietil)-4-metil-2- ({1-[(1-metil-1H-indol-2- il]carbonil]-piperidin-4- il]metil)-2H-indazol-5- carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,25 (2H), 1,50 (2H), 2,31 (1H), 2,49 (3H), 2,82 (1H), 3,05 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,69 (3H), 3,98 (1H), 4,34 (2H), 4,44 (1H), 6,57 (1H), 7,05 (1H), 7,15 (1H), 7,20 (1H), 7,39 (1H), 7,46 (1H), 7,56 (1H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
30		2-({1-[4-(4-carbamoylphenoxy)benzoyl]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,49 (2H), 2,31 (1H), 2,52 (3H), 2,82 (1H), 2,98 (1H), 3,27 (3H), 3,39 (2H), 3,45 (2H), 3,65 (1H), 4,35 (2H), 4,43 (1H), 7,08 (4H), 7,17 (1H), 7,29 (1H), 7,41 (3H), 7,91 (3H), 8,12 (1H), 8,50 (1H).
31		2-({1-[4-(ciclopentiloxi)benzoyl]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,47 (2H), 1,57 (2H), 1,68 (4H), 1,90 (2H), 2,28 (1H), 2,52 (3H), 2,86 (2H), 3,27 (3H), 3,39 (2H), 3,45 (2H), 3,85 (2H), 4,34 (2H), 4,83 (1H), 6,91 (2H), 7,17 (1H), 7,28 (2H), 7,41 (1H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).
32		2-({1-[4-(difluorometil)benzoyl]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,39 (1H), 1,57 (1H), 2,30 (1H), 2,52 (3H), 2,76 (1H), 3,01 (1H), 3,27 (3H), 3,39 (2H), 3,45 (3H), 4,35 (2H), 4,45 (1H), 7,18 (2H), 7,41 (1H), 7,49 (2H), 7,62 (2H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).
33		2-({1-[4-(ciano-benzoyl]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,39 (1H), 1,58 (1H), 2,30 (1H), 2,52 (3H), 2,77 (1H), 3,01 (1H), 3,27 (3H), 3,39 (3H), 3,45 (2H), 4,34 (2H), 4,44 (1H), 7,17 (1H), 7,41 (1H), 7,54 (2H), 7,90 (2H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).
34		2-({1-[4-(1H-imidazol-1-il)-benzoyl]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,39 (1H), 1,56 (1H), 2,29 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 3,04 (1H), 3,24 (3H), 3,37 (3H), 3,42 (3H), 4,33 (2H), 4,44 (1H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 7,61 (2H), 7,84 (3H), 8,11 (1H), 8,26 (1H), 8,48 (1H).
35		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(oxazol-2-il)-benzoyl]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,37 (1H), 1,54 (1H), 2,27 (1H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 3,00 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,53 (1H), 4,32 (2H), 4,43 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (2H), 7,48 (2H), 8,00 (2H), 8,12 (1H), 8,23 (1H), 8,48 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
36		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-((1-[4-(oxazol-5-il)-benzoil]piperidin-4-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,38 (1H), 1,53 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,74 (1H), 2,98 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,41 (2H), 3,55 (1H), 4,32 (2H), 4,41 (1H), 7,15 (1H), 7,42 (3H), 7,74 (3H), 8,12 (1H), 8,47 (2H).
37		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-((1-[4-(isoxazol-5-il)-benzoil]piperidin-4-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,36 (1H), 1,55 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,74 (1H), 2,99 (1H), 3,24 (3H), 3,39 (5H), 4,31 (2H), 4,43 (1H), 4,74 (2H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,50 (2H), 7,95 (2H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
38		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-((1-[4-(1H-pirazol-1-il)-benzoil]piperidin-4-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,46 (2H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 2,99 (1H), 3,24 (3H), 3,39 (4H), 3,61 (1H), 4,32 (2H), 4,41 (1H), 6,54 (1H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 7,46 (2H), 7,74 (1H), 7,87 (2H), 8,12 (1H), 8,50 (2H).
39		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-((1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoil]piperidin-4-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,39 (1H), 1,53 (1H), 2,27 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 3,00 (1H), 3,24 (3H), 3,39 (4H), 3,54 (1H), 4,32 (2H), 4,43 (1H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 7,53 (2H), 7,90 (2H), 8,12 (1H), 8,24 (1H), 8,48 (1H), 9,32 (1H).
40		2-((1-[4-(difluoro-metoxi)-2-fluoro-benzoil]piperidin-4-il)metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,16 (2H), 1,38 (1H), 1,55 (1H), 2,26 (1H), 2,48 (3H), 2,73 (1H), 2,98 (1H), 3,24 (3H), 3,38 (5H), 4,31 (2H), 4,44 (1H), 7,12 (3H), 7,31 (1H), 7,40 (2H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
41		2-((1-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)-benzoil]piperidin-4-il)metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,14 (2H), 1,43 (2H), 1,90 (4H), 2,23 (1H), 2,48 (3H), 2,68 (1H), 2,94 (1H), 3,19 (4H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (3H), 4,31 (2H), 4,39 (1H), 6,29 (2H), 7,10 (2H), 7,38 (1H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
42		2-({1-[(3,4'-difluoro-bifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,39 (1H), 1,57 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 3,01 (1H), 3,24 (3H), 3,38 (5H), 4,32 (2H), 4,47 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (2H), 7,40 (2H), 7,56 (2H), 7,76 (2H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).
43		2-({1-[(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,39 (1H), 1,57 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 3,01 (1H), 3,24 (3H), 3,38 (5H), 4,32 (2H), 4,47 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (2H), 7,40 (2H), 7,56 (2H), 7,76 (2H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).
44		2-({1-[(3-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,39 (1H), 1,57 (1H), 2,31 (4H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 3,01 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (3H), 4,32 (2H), 4,48 (1H), 7,14 (1H), 7,26 (2H), 7,39 (2H), 7,56 (4H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).
45		2-([1-[(3-fluoro-3'-(trifluorometil)-bifenil-4-il]-carbonil]-piperidin-4-il)-metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,40 (1H), 1,57 (1H), 2,29 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 3,03 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,41 (3H), 4,33 (2H), 4,48 (1H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 7,45 (1H), 7,69 (4H), 8,03 (2H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).
46		2-([1-[(3-fluoro-2'-(trifluorometoxi)-bifenil-4-il]-carbonil]-piperidin-4-il)-metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,42 (1H), 1,57 (1H), 2,29 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 3,04 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (5H), 4,32 (2H), 4,48 (1H), 7,15 (1H), 7,44 (8H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).

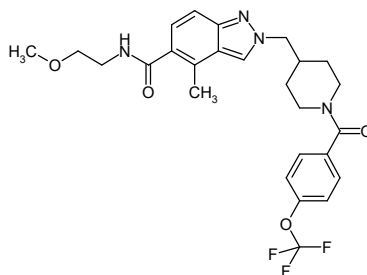
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
47		2-({1-[(2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,41 (1H), 1,53 (1H), 2,29 (1H), 2,49 (3H), 2,74 (1H), 3,01 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (4H), 3,60 (1H), 4,33 (2H), 4,44 (1H), 7,15 (1H), 7,29 (2H), 7,40 (4H), 7,55 (3H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).
48		2-({1-[(2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,39 (1H), 1,53 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 3,01 (1H), 3,24 (3H), 3,39 (4H), 3,60 (1H), 4,33 (2H), 4,43 (1H), 7,16 (2H), 7,40 (4H), 7,56 (3H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).
49		2-({1-[(2-fluoro-bifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,39 (1H), 1,56 (1H), 2,29 (1H), 2,49 (3H), 2,74 (1H), 3,02 (1H), 3,25 (3H), 3,37 (2H), 3,42 (2H), 3,59 (1H), 4,33 (2H), 4,43 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (2H), 7,40 (2H), 7,46 (2H), 7,54 (3H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).
50		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(2'-metilbifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,42 (1H), 1,55 (1H), 2,20 (3H), 2,29 (1H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 3,02 (1H), 3,25 (3H), 3,37 (2H), 3,42 (2H), 3,64 (1H), 4,33 (2H), 4,42 (1H), 7,21 (5H), 7,38 (5H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).
51		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(piridiloxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,42 (1H), 1,55 (1H), 2,29 (1H), 2,49 (3H), 2,76 (1H), 3,02 (1H), 3,25 (3H), 3,37 (2H), 3,43 (2H), 3,60 (1H), 4,33 (2H), 4,44 (1H), 7,15 (1H), 7,37 (3H), 7,48 (2H), 7,53 (2H), 8,12 (1H), 8,48 (1H), 8,75 (2H).
52		N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,38 (1H), 1,54 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,74 (1H), 3,02 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,53 (1H), 4,32 (2H), 4,42 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,55 (2H), 7,75 (2H), 8,14 (1H), 8,48 (1H), 9,15 (2H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
53		2-([1-(2-fluoro-4-morfolinobenzoyl)-piperidin-4-il]-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,01 (1H), 1,21 (1H), 1,36 (1H), 1,48 (1H), 1,57 (1H), 2,08 (1H), 2,53 (3H), 2,96 (7H), 3,29 (3H), 3,41 (2H), 3,47 (2H), 3,67 (4H), 4,34 (2H), 4,50 (1H), 6,86 (2H), 7,14 (2H), 7,41 (1H), 8,11 (1H), 8,47 (1H), 8,56 (1H).
54		2-([1-(4-bromo-benzoyl)piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1,22 (2H), 1,36 (1H), 1,52 (1H), 2,26 (1H), 2,49 (3H), 2,72 (1H), 2,97 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,49 (1H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,14 (1H), 7,29 (2H), 7,38 (1H), 7,60 (2H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).

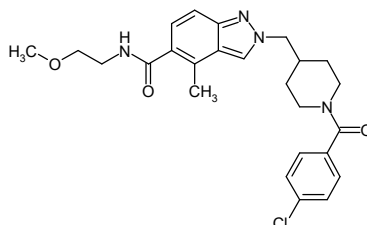
Ejemplo 55: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-([1-[4-(trifluorometoxi)benzoyl]piperidin-4-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida



150 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a se disolvieron primero en 1,5 ml de piridina. 101 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo luego se añadieron y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se trató con un poco de tolueno y se concentró. El residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua, dos veces con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (pH 9) y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en el Biotage SP4. Gradiente: acetato de etilo/metanol 0-10 %. Rendimiento: 118,2 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 - 1,30 (2H), 1,30 - 1,45 (1H), 1,45 - 1,62 (1H), 2,19 - 2,35 (1H), 2,49 (3H), 2,64 - 2,86 (1H), 2,86 - 3,07 (1H), 3,24 (3H), 3,31 - 3,56 (5H), 4,31 (2H), 4,36 - 4,49 (1H), 7,14 (1H), 7,35 - 7,42 (3H), 7,43 - 7,50 (2H), 8,11 (1H), 8,47 (1H).

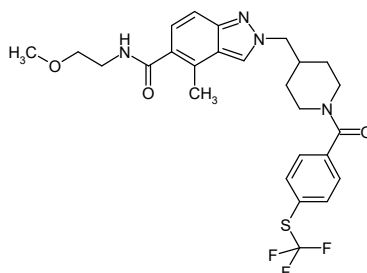
Ejemplo 56: 2-([1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 183 mg del compuesto del título a partir de 300 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a y 157,4 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 - 1,29 (2H), 1,29 - 1,43 (1H), 1,44 - 1,61 (1H), 2,20 - 2,34 (1H), 2,49 (3H), 2,66 - 2,83 (1H), 2,84 - 3,06 (1H), 3,25 (3H), 3,32 - 3,39 (2H), 3,40 - 3,45 (2H), 3,45 - 3,55 (1H), 4,26 - 4,35 (2H), 4,35 - 4,46 (1H), 7,14 (1H), 7,32 - 7,41 (3H), 7,47 (2H), 8,09 - 8,15 (1H), 8,47 (1H).

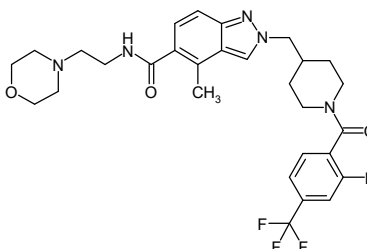
Ejemplo 57: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



60 mg de la amina preparada en el Ejemplo 1a se disolvieron primero en 2 ml de DCM a 0 °C. 0,034 ml de trietilamina y 43,2 mg de cloruro de 4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoilo luego se añadieron y la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (pH 9) y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en el Biotage SP4. Gradiente: DCM/Metanol 0-10 %. La fracción de producto se extrajo en acetato de etilo y se extrajo dos veces con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se concentró y el residuo otra vez se purificó por HPLC. Rendimiento: 26,5 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 - 1,30 (2H), 1,31 - 1,42 (1H), 1,49 - 1,61 (1H), 2,21 - 2,32 (1H), 2,49 (3H), 2,67 - 2,80 (1H), 2,93 - 3,05 (1H), 3,25 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (3H), 4,27 - 4,36 (2H), 4,38 - 4,48 (1H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (2H), 7,75 (2H), 8,09 - 8,14 (1H), 8,47 (1H).

Ejemplo 58: 2-[(1-{2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil}piperidin-4-il)metil]-4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida

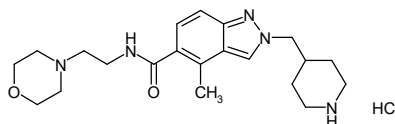


De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 34,6 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 58a y 37,0 mg de ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico.

¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ [ppm] = 1,24 - 1,43 (2H), 1,50 - 1,59 (1H), 1,65 - 1,73 (1H), 2,33 - 2,45 (1H), 2,65 (3H), 2,80 - 2,91 (1H), 3,05 - 3,18 (1H), 3,19 - 3,26 (2H), 3,39 - 3,44 (2H), 3,45 - 3,52 (1H), 3,63 - 3,70 (2H), 3,71 - 3,82 (4H), 4,06 - 4,14 (2H), 4,39 (2H), 4,62 - 4,70 (1H), 7,39 (1H), 7,47 (1H), 7,54 - 7,62 (3H), 8,45 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

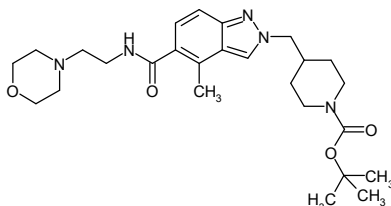
Ejemplo 58a: clorhidrato de 4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



A 624,4 mg de 58b se añadieron 2,9 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. Se formó una masa oleosa, que se disolvió en agitación vigorosa y calentamiento moderado. La mezcla se agitó durante 1 h a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró. Rendimiento: 980 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,33 - 1,51 (2H), 1,58 - 1,64 (1H), 2,17 - 2,31 (1H), 2,55 (3H), 2,70 - 2,86 (2H), 3,02 - 3,31 (7H), 3,43 - 3,51 (2H), 3,61 - 3,71 (2H), 3,72 - 3,88 (3H), 3,89 - 3,99 (2H), 4,30 - 4,36 (2H), 7,29 (1H), 7,40 (1H), 8,46 - 8,52 (1H), 8,54 - 8,58 (1H), 8,69 - 8,85 (1H), 8,96 - 9,10 (1H).

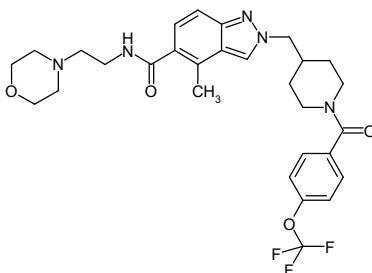
Ejemplo 58b: 4-({4-metil-5-[N-(2-morfolinoetil)carbamoyl]-1H-indazol-2-il}-metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



896 mg de 1c, 857 mg de 2-morfolinoetilamina, 579,3 mg de hexacarbonilo de molibdeno, 63,6 mg de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina y 205,8 mg de trans-bis(acetato)-bis[o-(di-*o*-tolilfosfina)encil]dipaladio (II) se colocaron en un tubo de microondas y se suspendieron en 18 ml de THF. Luego se añadió 1,0 ml de DBU y la mezcla se agitó durante 20 min a 125 °C y 200 watts en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con cierta cantidad de acetato de etilo y primero se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en el Biotage SP4. Gradiente: acetato de etilo/metanol 0-10 %. Rendimiento: 624,4 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,98 - 1,13 (2H), 1,34 (11H), 2,05 - 2,27 (2H), 2,33 - 2,41 (5H), 2,51 (3H), 2,56 - 2,73 (2H), 3,25 - 3,37 (2H), 3,51 - 3,57 (4H), 3,81 - 3,93 (2H), 4,28 (2H), 7,14 (1H), 7,36 - 7,41 (1H), 7,95 - 8,02 (1H), 8,46 (1H).

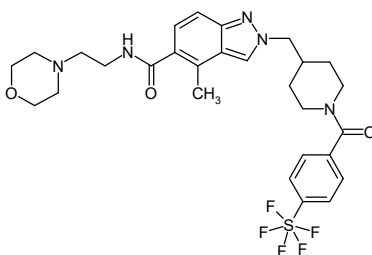
Ejemplo 59: 4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 10,1 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 58a y 43,9 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo.

¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ [ppm] = 1,24 - 1,44 (2H), 1,44 - 1,58 (1H), 1,59 - 1,74 (1H), 2,32 - 2,44 (1H), 2,51 - 2,58 (4H), 2,59 - 2,65 (5H), 2,77 - 2,90 (1H), 3,02 - 3,17 (1H), 3,53 (2H), 3,62 - 3,72 (5H), 4,35 - 4,41 (2H), 4,55 - 4,67 (1H), 7,29 (1H), 7,34 (2H), 7,43 (1H), 7,49 (2H), 8,39 (1H).

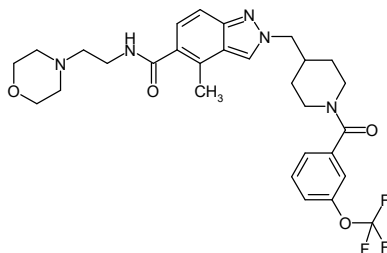
Ejemplo 60: 4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 14,0 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 58a y 44,1 mg de ácido 4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico.

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*): δ [ppm] = 1,16 - 1,32 (1H), 1,33 - 1,48 (1H), 1,50 - 1,63 (1H), 1,71 - 1,83 (1H), 1,84 - 2,08 (2H), 2,44 (1H), 2,55 (4H), 2,60 - 2,71 (5H), 2,72 - 2,85 (1H), 2,96 - 3,10 (1H), 3,60 (2H), 3,67 - 3,78 (4H), 4,33 (2H), 4,71 - 4,81 (1H), 6,45 (1H), 7,34 (1H), 7,47 (2H), 7,54 (1H), 7,79 (2H), 7,96 (1H).

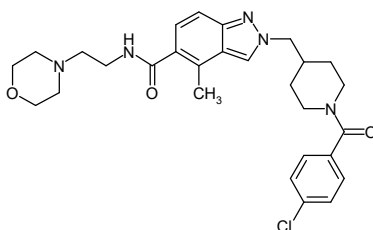
Ejemplo 61: 4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[3-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 18,1 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 58a y 43,9 mg de cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoilo.

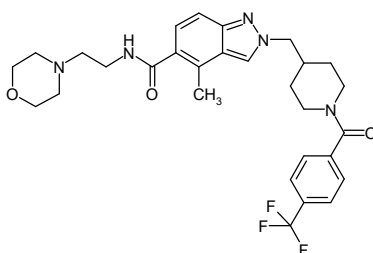
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 1,18 - 1,46 (2H), 1,49 - 1,63 (1H), 1,66 - 1,82 (1H), 2,37 - 2,49 (1H), 2,62 (3H), 2,67 (3H), 2,70 - 2,78 (4H), 2,79 - 2,86 (2H), 2,93 - 3,09 (1H), 3,66 - 3,74 (2H), 3,83 (4H), 4,32 (2H), 4,66 - 4,82 (1H), 6,83 - 6,96 (1H), 7,23 - 7,29 (2H), 7,29 - 7,34 (1H), 7,39 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,96 (1H).

Ejemplo 62: 2-([1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil)-4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida



- 10 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 14,9 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 58a y 34,2 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.
 ^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,24 - 1,42 (2H), 1,46 - 1,58 (1H), 1,58 - 1,71 (1H), 2,31 - 2,43 (1H), 2,63 (5H), 2,65 (3H), 2,73 - 2,91 (1H), 3,00 - 3,15 (1H), 3,25 - 3,33 (2H), 3,63 - 3,77 (3H), 3,79 - 4,03 (3H), 4,38 (2H), 4,54 - 4,67 (1H), 7,38 (3H), 7,42 - 7,49 (3H), 8,44 (1H).

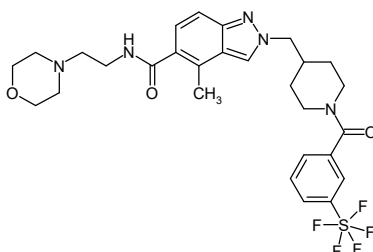
- 15 **Ejemplo 63:** 4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 31,7 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 58a y 33,8 mg de ácido 4-(trifluorometil)benzoico.

- 20 ^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,24 - 1,43 (2H), 1,45 - 1,57 (1H), 1,63 - 1,73 (1H), 2,33 - 2,45 (1H), 2,66 (3H), 2,79 - 2,90 (1H), 3,04 - 3,17 (1H), 3,18 - 3,27 (2H), 3,39 - 3,45 (2H), 3,56 - 3,70 (3H), 3,76 (4H), 4,06 - 4,14 (2H), 4,36 - 4,42 (2H), 4,59 - 4,68 (1H), 7,39 (1H), 7,47 (1H), 7,57 (2H), 7,73 (2H), 8,45 (1H).

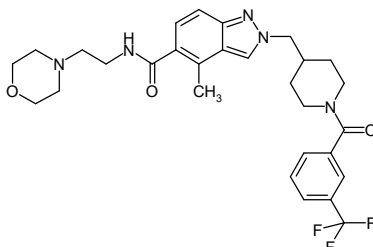
Ejemplo 64: 4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(pentafluoro- Λ^6 -sulfanil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 24,7 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 58a y 44,1 mg de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico.

^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,27 - 1,47 (2H), 1,48 - 1,60 (1H), 1,60 - 1,74 (1H), 2,31 - 2,46 (1H), 2,66 (3H), 2,78 - 2,93 (1H), 3,04 - 3,18 (1H), 3,18 - 3,26 (2H), 3,39 - 3,43 (2H), 3,57 - 3,70 (3H), 3,72 - 3,82 (4H), 4,06 - 4,14 (2H), 4,39 (2H), 4,55 - 4,67 (1H), 7,38 (1H), 7,47 (1H), 7,60 - 7,67 (2H), 7,82 - 7,86 (1H), 7,89 - 7,94 (1H), 8,45 (1H).

Ejemplo 65: 4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



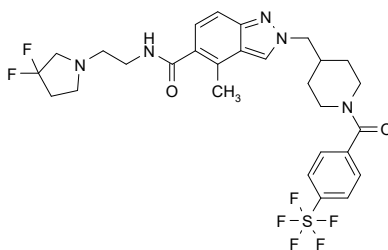
De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 14,0 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 58a y 33,8 mg de ácido 3-(trifluorometil)benzoico.

^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,28 - 1,45 (2H), 1,47 - 1,59 (1H), 1,59 - 1,73 (1H), 2,32 - 2,45 (1H), 2,66 (3H), 2,79 - 2,93 (1H), 3,05 - 3,18 (1H), 3,19 - 3,27 (2H), 3,39 - 3,45 (2H), 3,58 - 3,70 (3H), 3,72 - 3,82 (4H), 4,06 - 4,14 (2H), 4,39 (2H), 4,57 - 4,68 (1H), 7,39 (1H), 7,47 (1H), 7,64 (2H), 7,67 - 7,70 (1H), 7,73 - 7,78 (1H), 8,45 (1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
66		2-({1-[4-(4-fluorobifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida	^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,35 (2H), 1,53 (1H), 1,66 (1H), 2,40 (1H), 2,66 (3H), 2,85 (1H), 3,11 (1H), 3,24 (2H), 3,42 (2H), 3,65 (2H), 3,76 (5H), 4,08 (2H), 4,40 (2H), 4,63 (1H), 7,17 (2H), 7,38 (1H), 7,47 (3H), 7,65 (4H), 8,45 (1H).
67		2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida	^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,33 (2H), 1,68 (2H), 2,38 (1H), 2,66 (3H), 2,84 (1H), 3,11 (1H), 3,25 (2H), 3,42 (2H), 3,65 (2H), 3,76 (5H), 4,11 (2H), 4,38 (2H), 4,59 (1H), 6,98 (2H), 7,04 (2H), 7,11 (2H), 7,38 (3H), 7,47 (1H), 8,44 (1H).

Ejemplo 68: N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-metil-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulf-anil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



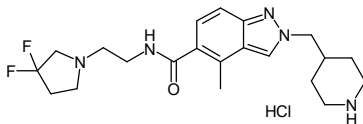
De forma análoga al Ejemplo 57, se obtuvieron 61,7 mg del compuesto del título a partir de 266,5 mg de la amina preparada en el Ejemplo 68a y 150,3 mg de cloruro de 4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoilo.

^1H -RMN (300 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 1,13 - 1,46 (2H), 1,48 - 1,65 (1H), 1,66 - 1,87 (1H), 2,26 - 2,50 (3H),

2,66 (3H), 2,71 - 3,23 (8H), 3,57 - 3,72 (3H), 4,25 - 4,42 (2H), 4,67 - 4,84 (1H), 6,40 - 6,61 (1H), 7,38 (1H), 7,47 (2H), 7,53 (1H), 7,79 (2H), 7,96 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

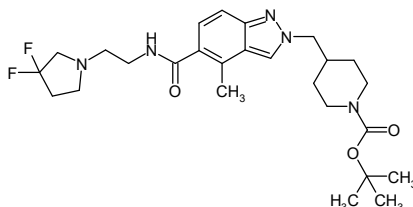
Ejemplo 68a: clorhidrato de *N*-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



A 416,6 mg de 68b se añadieron 1,85 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. Se formó una masa oleosa, que se disolvió en agitación vigorosa y calentamiento moderado. La mezcla se agitó durante 1 h a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró. Rendimiento: 439,2 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,36 - 1,48 (2H), 1,54 - 1,63 (2H), 2,18 - 2,28 (1H), 2,40 - 2,45 (2H), 2,55 (3H), 2,72 - 2,83 (2H), 3,14 - 3,22 (2H), 3,38 - 3,44 (2H), 3,56 - 3,63 (2H), 3,65 - 3,95 (2H), 4,11 - 4,21 (2H), 7,32 (1H), 7,40 (1H), 8,43 - 8,48 (1H), 8,57 (1H), 8,68 - 8,82 (1H), 8,96 - 9,07 (1H).

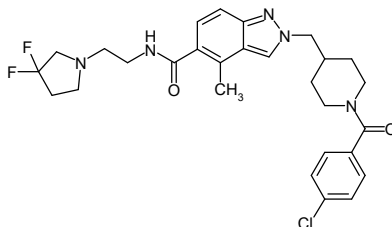
Ejemplo 68b: 4-[(5-[*N*-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



220 mg de 1c, 242,7 mg de 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)etilamina, 142,2 mg de hexacarbonilo de molibdeno, 15,6 mg de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina y 50,5 mg de trans-bis(acetato)-bis-[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) se colocaron en un tubo de microondas y se suspendieron en 4,4 ml de THF. 0,24 ml de DBU luego se añadieron y la mezcla se agitó durante 20 min a 125 °C y 200 watts en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con un poco de acetato de etilo y primero se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo (209,3 mg) se cromatografió en el Biotage SP4. Gradiente: DCM/metanol 0-10 %. Rendimiento: 53,4 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 - 1,12 (2H), 1,32 - 1,42 (2H), 1,34 (9H), 2,07 - 2,25 (3H), 2,50 (3H), 2,57 (2H), 2,60 - 2,68 (2H), 2,72 (2H), 2,91 (2H), 3,30 - 3,35 (2H), 3,83 - 3,92 (2H), 4,28 (2H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 8,04 - 8,09 (1H), 8,47 (1H).

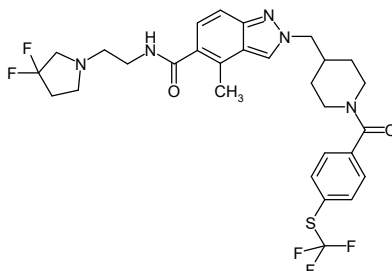
Ejemplo 69: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-*N*-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 57, se obtuvieron 79,9 mg del compuesto del título a partir de 125,0 mg de la amina preparada en el Ejemplo 68a y 54,5 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,13 - 1,35 (2H), 1,46 - 1,84 (2H), 2,27 - 2,50 (3H), 2,66 (3H), 2,80 - 3,26 (8H), 3,59 - 3,83 (3H), 4,25 - 4,39 (2H), 4,62 - 4,85 (1H), 6,41 - 6,69 (1H), 7,30 - 7,40 (6H), 7,55 (1H), 7,96 (1H).

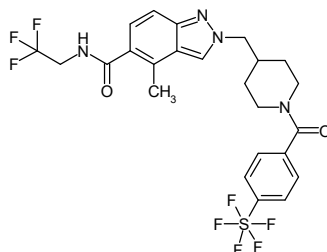
Ejemplo 70: N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-metil-2-[(1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 15,2 mg del compuesto del título a partir de 23,4 mg de la amina preparada en el Ejemplo 68a y 14,0 mg de cloruro de 4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoilo.

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,23 - 1,26 (1H), 1,33 - 1,46 (1H), 1,48 - 1,61 (1H), 1,77 (1H), 2,20 - 2,35 (2H), 2,36 - 2,49 (1H), 2,64 (3H), 2,73 - 2,85 (5H), 2,90 - 3,10 (3H), 3,56 (2H), 3,63 - 3,76 (1H), 4,26 - 4,39 (2H), 4,70 - 4,82 (1H), 6,28 (1H), 7,33 (1H), 7,42 (2H), 7,53 (1H), 7,68 (2H), 7,96 (1H).

Ejemplo 71: 4-metil-2-({1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoil]piperidin-4-il)metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

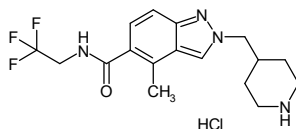


De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 124,8 mg del compuesto del título a partir de 146,9 mg de la amina preparada en el Ejemplo 71a y 93,3 mg de ácido 4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 - 1,31 (2H), 1,31 - 1,45 (1H), 1,47 - 1,63 (1H), 2,20 - 2,36 (1H), 2,50 (3H), 2,67 - 2,83 (1H), 2,91 - 3,07 (1H), 3,36 - 3,47 (1H), 3,96 - 4,10 (2H), 4,29 - 4,37 (2H), 4,37 - 4,48 (1H), 7,17 (1H), 7,43 (1H), 7,56 (2H), 7,94 (2H), 8,50 - 8,54 (1H), 8,75 - 8,83 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

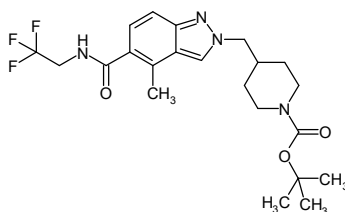
Ejemplo 71a: clorhidrato de 4-metil-2-(4-piperidilmetil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



A 425,2 mg de 71b se añadieron 2,35 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. Se formó una masa oleosa, que se disolvió en agitación vigorosa y calentamiento moderado. La mezcla se agitó durante 1 h a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró. Rendimiento: 440,6 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,35 - 1,49 (2H), 1,53 - 1,62 (2H), 2,20 - 2,32 (1H), 2,51 (3H), 2,72 - 2,85 (2H), 3,14 - 3,23 (2H), 3,97 - 4,09 (2H), 4,34 (2H), 7,18 (1H), 7,43 (1H), 8,58 (1H), 8,64 - 8,77 (1H), 8,78 - 8,85 (1H), 8,93 - 9,08 (1H).

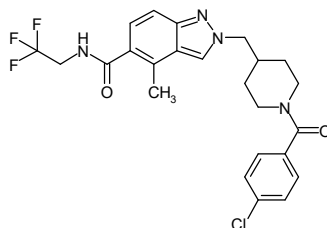
Ejemplo 71b: 4-({4-metil-5-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2H-indazol-2-il)-metil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



2820 mg de 1c, 2052 mg de 2,2,2-trifluoroetilamina, 1823,2 mg de hexacarbonilo de molibdeno, 200,4 mg de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina y 647,5 mg de trans-bis(acetato)-bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)-bencil]dipaladio (II) se colocaron en un tubo de microondas y se suspendieron en 56 ml de THF. 3,1 ml de DBU luego se añadieron y la mezcla se agitó durante 20 min a 125 °C y 200 watts en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con un poco de acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en el Biotage SP4. Gradiente: hexano/acetato de etilo 0-100 %. Rendimiento: 475,2 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,99 - 1,17 (2H), 1,30 - 1,44 (11H), 2,05 - 2,21 (1H), 2,50 (3H), 2,54 - 2,73 (2H), 3,81 - 3,94 (2H), 3,95 - 4,10 (2H), 4,29 (2H), 7,18 (1H), 7,43 (1H), 8,51 (1H), 8,74 - 8,83 (1H).

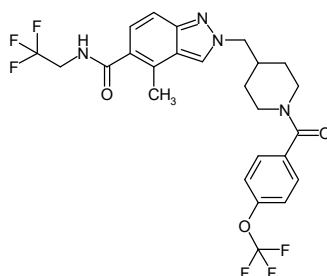
Ejemplo 72: 2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 97,8 mg del compuesto del título a partir de 146,9 mg de la amina preparada en el Ejemplo 71a y 58,8 mg de ácido 4-clorobenzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,11 - 1,29 (2H), 1,31 - 1,45 (1H), 1,45 - 1,61 (1H), 2,20 - 2,35 (1H), 2,50 (3H), 2,63 - 2,84 (1H), 2,85 - 3,08 (1H), 3,42 - 3,59 (1H), 3,96 - 4,10 (2H), 4,29 - 4,47 (3H), 7,17 (1H), 7,36 (2H), 7,40 - 7,50 (3H), 8,52 (1H), 8,75 - 8,82 (1H).

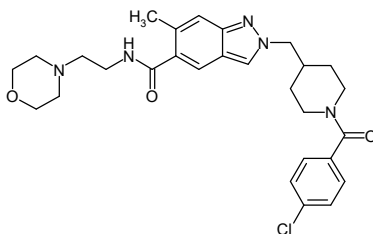
Ejemplo 73: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoyl]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 105,4 mg del compuesto del título a partir de 146,9 mg de la amina preparada en el Ejemplo 71a y 77,5 mg de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,12 - 1,30 (2H), 1,31 - 1,46 (1H), 1,47 - 1,64 (1H), 2,20 - 2,36 (1H), 2,50 (3H), 2,66 - 2,85 (1H), 2,86 - 3,09 (1H), 3,40 - 3,55 (1H), 3,96 - 4,10 (2H), 4,29 - 4,48 (3H), 7,17 (1H), 7,36 - 7,50 (5H), 8,52 (1H), 8,75 - 8,82 (1H).

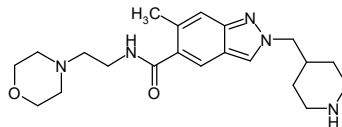
Ejemplo 74: 2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 79 mg de la amina preparada en el Ejemplo 74a y 26 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

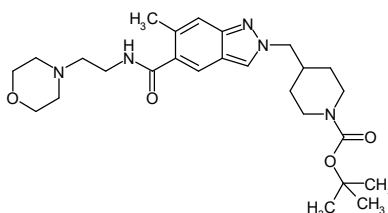
¹RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ [ppm] = 1,31 (2H), 1,50 (1H), 1,65 (1H), 2,35 (1H), 2,47 (3H), 2,63 (6H), 2,81 (1H), 3,07 (1H), 3,53 (2H), 3,71 (5H), 4,34 (2H), 4,59 (1H), 7,36 (2H), 7,43 (3H), 7,75 (1H), 8,24 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 74a: 6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida

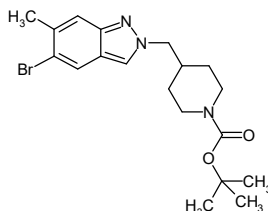
768 mg de (1,58 mmol) de carbamato de *tert*-butilo 74b se disolvieron en 4,0 ml ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Otros 0,8 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y dio 760 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,34 - 1,50 (2H), 1,53 - 1,67 (2H), 2,21 - 2,30 (1H), 2,41 (3H), 2,74 - 2,89 (2H), 3,07 - 3,33 (8H), 3,62 - 3,71 (2H), 3,77 - 3,90 (2H), 3,90 - 4,03 (2H), 4,35 (2H), 7,39 (1H), 7,88 (1H), 8,44 (1H), 8,57 (1H), 8,62 - 8,79 (1H), 8,87 - 9,02 (1H), 11,17 (1H).

Ejemplo 74b: 4-([6-metil-5-[N-(2-morfolinoetil)carbamoi]-2H-indazol-2-il]-metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

3,00 g (7,35 mmol) de 5-bromoindazol 74c y 2,87 g (22,04 mmol) de 2-morfolinietilamina se disolvieron en 134 ml de dioxano y se añadieron 1,94 g (7,35 mmol) de hexacarbonilo de molibdeno, 167 mg (1,47 mmol) de acetato de paladio, 213 mg (0,74 mmol) de tetrafluoroborato de tributilfosfonio, 2,34 g (22,0 mmol) de carbonato de sodio y 2 gotas de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 125 °C bajo nitrógeno y se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. Para la elaboración, la suspensión se filtró sobre Celite, se volvió a lavar con dioxano, se concentró al vacío y se secó. El producto crudo se separó por cromatografía en columna. Rendimiento: 518 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,93 - 1,16 (2H), 1,26-1,37 (2H), 1,34 (9H), 1,99 - 2,17 (1H), 2,32 - 2,43 (10H), 2,54 - 2,72 (2H), 3,34 (1H), 3,48 - 3,59 (4H), 3,86 (2H), 4,26 (2H), 7,35 (1H), 7,63 (1H), 8,09 (1H), 8,32 (1H).

Ejemplo 74c: 4-[(5-bromo-6-metil-2H-indazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

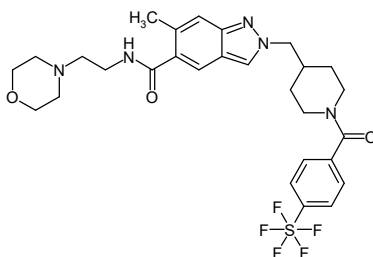
10,0 g (47,4 mmol) de 5-bromo-4-metil-1H-indazol y 21,0 g (56,9 mmol) de 4-[(tosiloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se disolvieron en 726 ml de DMF. A ello se añadieron 21,0 g (56,9 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio y 18,5 g (56,9 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 80 °C durante 1,5 h. Para la elaboración, se trató con agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Después de purificar por cromatografía en columna, esto dio como resultado el compuesto del título en 5 g de rendimiento.

¹H-RMN (600 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,16 - 1,30 (2H), 1,45 (9H), 1,54 (2H), 2,22 - 2,33 (1H), 2,51 (3H), 2,67 (2H), 4,03 - 4,17 (2H), 4,27 - 4,32 (2H), 7,60 (1H), 7,81 (1H), 7,90 (1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
75		6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,32 (2H), 1,51 (1H), 1,65 (1H), 2,36 (1H), 2,47 (3H), 2,60 (6H), 2,83 (1H), 3,10 (1H), 3,52 (2H), 3,70 (5H), 4,35 (2H), 4,61 (1H), 7,37 (3H), 7,49 (2H), 7,74 (1H), 8,24 (1H).
76		6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[3-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,32 (2H), 1,49 (1H), 1,65 (1H), 2,36 (1H), 2,46 (3H), 2,59 (6H), 2,83 (1H), 3,10 (1H), 3,51 (2H), 3,69 (5H), 4,35 (2H), 4,60 (1H), 7,33 (2H), 7,40 (2H), 7,54 (1H), 7,74 (1H), 8,24 (1H).

Ejemplo 77: 6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



5

De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 23 mg del compuesto del título a partir de 79 mg de la amina preparada en el Ejemplo 74a y 47 mg del ácido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,34 (2H), 1,52 (1H), 1,66 (1H), 2,37 (1H), 2,49 (3H), 2,84 (1H), 3,10 (1H), 3,25 (2H), 3,42 (2H), 3,63 (3H), 3,75 (4H), 4,10 (2H), 4,36 (2H), 4,62 (1H), 7,43 (1H), 7,56 (2H), 7,89 (3H), 8,28 (1H).

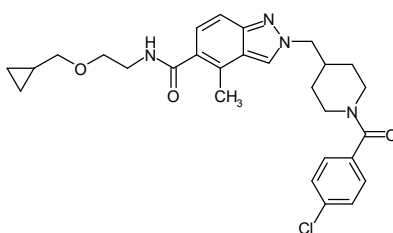
10 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
78		2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,31 (2H), 1,58 (2H), 2,35 (1H), 2,49 (3H), 2,40-4,20 (15H), 4,35 (2H), 4,58 (1H), 6,97 (2H), 7,04 (2H), 7,11 (2H), 7,37 (2H), 7,43 (1H), 7,87 (1H), 8,27 (1H).
79		6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,34 (2H), 1,51 (1H), 1,67 (1H), 2,38 (1H), 2,50 (3H), 2,85 (1H), 3,10 (1H), 3,25 (2H), 3,43 (2H), 3,64 (3H), 3,76 (4H), 4,10 (2H), 4,38 (2H), 4,64 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (2H), 7,76 (2H), 7,89 (1H), 8,31 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
80		2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoyl]piperidin-4-il}-metil)-6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, metanol-d ₄): δ [ppm] = 1,34 (2H), 1,54 (1H), 1,68 (1H), 2,38 (1H), 2,50 (3H), 2,86 (1H), 3,12 (1H), 3,26 (2H), 3,43 (3H), 3,66 (2H), 3,76 (4H), 4,11 (2H), 4,37 (2H), 4,67 (1H), 7,44 (1H), 7,59 (3H), 7,89 (1H), 8,31 (1H).
81		6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[3-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)benzoyl]-piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, metanol-d ₄): δ [ppm] = 1,35 (2H), 1,53 (1H), 1,65 (1H), 2,38 (1H), 2,50 (3H), 2,86 (1H), 3,14 (1H), 3,26 (2H), 3,43 (2H), 3,66 (3H), 3,76 (4H), 4,11 (2H), 4,37 (2H), 4,62 (1H), 7,44 (1H), 7,63 (2H), 7,89 (3H), 8,30 (1H).
82		6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[3-(trifluorometil)benzoyl]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, metanol-d ₄): δ [ppm] = 1,35 (2H), 1,53 (1H), 1,65 (1H), 2,38 (1H), 2,50 (3H), 2,85 (1H), 3,12 (1H), 3,26 (2H), 3,43 (2H), 3,66 (3H), 3,76 (4H), 4,11 (2H), 4,38 (2H), 4,63 (1H), 7,45 (1H), 7,66 (3H), 7,77 (1H), 7,90 (1H), 8,33 (1H).
83		2-({1-[(4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}-metil)-6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, metanol-d ₄): δ [ppm] = 1,35 (2H), 1,53 (1H), 1,65 (1H), 2,39 (1H), 2,50 (3H), 2,85 (1H), 3,12 (1H), 3,26 (2H), 3,42 (2H), 3,63 (3H), 3,74 (4H), 4,08 (2H), 4,37 (2H), 4,64 (1H), 7,18 (2H), 7,46 (3H), 7,66 (4H), 7,88 (1H), 8,30 (1H).

Ejemplo 84: 2-{{1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il}metil}-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

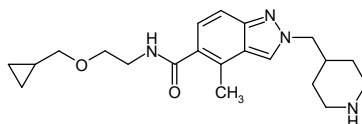


- 5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 38 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 84a y 29 mg de ácido 4-clorobenzoico.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,97 (1H), 1,21 (2H), 1,36 (1H), 1,52 (1H), 2,27 (1H), 2,50 (3H), 2,72 (1H), 2,97 (1H), 3,23 (2H), 3,36 (2H), 3,48 (3H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,14 (1H), 7,36 (3H), 7,46 (2H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).

- 10 El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 84a: N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida

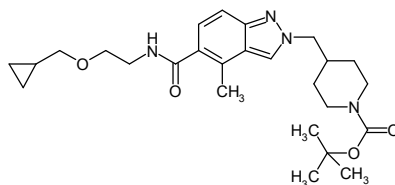


A 781 mg de 84b se añadieron 3,7 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante 30 min a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo en un poco de tolueno y

otra vez se concentró. Rendimiento: 751 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,97 (1H), 1,43 (2H), 1,58 (2H), 2,26 (1H), 2,50 (3H), 2,65 (1H), 2,78(2H), 3,18 (2H), 3,22 (2H), 3,36 (2H), 3,49 (2H), 4,33 (2H), 7,16 (2H), 7,38 (1H), 8,11 (1H), 8,53 (1H), 8,80 (1H), 9,06 (1H).

Ejemplo 84b: 4-[(5-{N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]carbamoil}-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



500 mg de 1d se hizo reaccionar con 203 mg de amina análogamente a 1b versión B. Rendimiento: 781 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,98 - 1,13 (2H), 1,34 (11H), 2,05 - 2,27 (2H), 2,33 - 2,41 (5H), 2,51 (3H), 2,56 - 2,73 (2H), 3,25 - 3,37 (2H), 3,51 - 3,57 (4H), 3,81 - 3,93 (2H), 4,28 (2H), 7,14 (1H), 7,36 - 7,41 (1H), 7,95 - 8,02 (1H), 8,46 (1H).

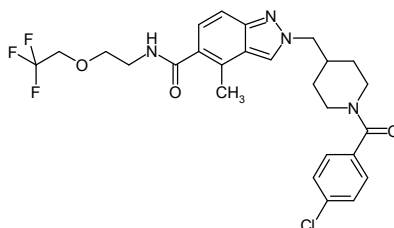
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
85		N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-[(1-(4-metilbenzoi)-piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,97 (1H), 1,19 (2H), 1,37 (1H), 1,50 (1H), 2,26 (1H), 2,29 (3H), 2,50 (3H), 2,72 (1H), 2,94 (1H), 3,23 (2H), 3,36 (2H), 3,48 (2H), 3,57 (1H), 4,30 (2H), 4,39 (1H), 7,14 (1H), 7,21 (4H), 7,38 (1H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
86		N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-[(1-[4-(4-fluorofenoxi)-benzoi]piperidin-4-il)-metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,97 (1H), 1,19 (2H), 1,45 (2H), 2,26 (1H), 2,50 (3H), 2,75 (1H), 2,96 (1H), 3,23 (2H), 3,36 (2H), 3,48 (2H), 3,62 (1H), 4,31 (2H), 4,39 (1H), 6,95 (2H), 7,12 (3H), 7,23 (2H), 7,36 (3H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
87		N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-[(1-[4-(tri-fluorometil)benzoi]piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,96 (1H), 1,22 (2H), 1,36 (1H), 1,56 (1H), 2,28 (1H), 2,50 (3H), 2,74 (1H), 2,99 (1H), 3,23 (2H), 3,36 (2H), 2,43 (1H), 3,48 (2H), 4,31 (2H), 4,43 (1H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,55 (2H), 7,77 (2H), 8,12 (1H), 8,47 (1H).
88		N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-[(1-[4-(4-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il)-metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,96 (1H), 1,23 (2H), 1,39 (1H), 1,55 (1H), 2,28 (1H), 2,50 (3H), 2,74 (1H), 3,01 (1H), 3,23 (2H), 3,36 (2H), 3,48 (2H), 3,61 (1H), 4,33 (2H), 4,44 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (2H), 7,40 (3H), 7,69 (4H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
89		2-[[1-(4-ciclopropilbenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,17 (2H), 0,45 (2H), 0,69 (2H), 0,97 (3H), 1,21 (2H), 1,47 (2H), 1,93 (1H), 2,27 (1H), 2,52 (3H), 2,78 (1H), 2,93 (1H), 3,26 (2H), 3,37 (2H), 3,51 (2H), 3,62 (1H), 4,34 (2H), 4,41 (1H), 7,10 (2H), 7,17 (1H), 7,22 (2H), 7,41 (1H), 8,11 (1H), 8,49 (1H).

Ejemplo 90: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida

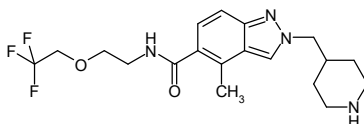


- 5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 90a y 27 mg de ácido 4-clorobenzoico.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,36 (1H), 1,53 (1H), 2,27 (1H), 2,49 (3H), 2,72 (1H), 2,97 (1H), 3,40 (2H), 3,49 (1H), 3,69 (2H), 4,07 (2H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,15 (1H), 7,37 (3H), 7,46 (2H), 8,19 (1H), 8,48 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

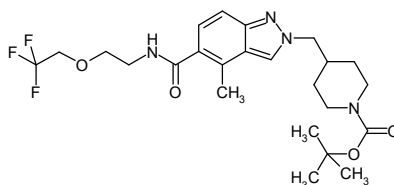
- 10 **Ejemplo 90a:** 4-metil-2-(4-piperidilmetil)-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida



A 610 mg de 90b se añadieron 3,0 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante 30 min a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo en un poco de tolueno y otra vez se concentró. Rendimiento: 619 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,42 (2H), 1,59 (2H), 2,26 (1H), 2,50 (3H), 2,64 (1H), 2,79 (2H), 3,20 (2H), 3,40 (2H), 3,70 (2H), 4,07 (2H), 4,33 (2H), 5,67 (1H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 8,18 (1H), 8,53 (1H), 8,69 (1H), 8,94 (1H).

Ejemplo 90b: 4-[[4-metil-5-{N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]carbamoil}-2H-indazol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



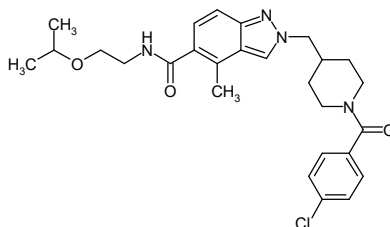
- 20 500 mg de 1d se hizo reaccionar con 240 mg de amina análogamente a 1b versión B. Rendimiento: 670 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07 (2H), 1,34 (9H), 1,37 (2H), 2,14 (1H), 2,49 (3H), 2,63 (2H), 3,40 (2H), 3,70 (2H), 3,88 (2H), 4,06 (2H), 4,29 (2H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 8,16 (1H), 8,47 (1H).

- 25 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
91		4-metil-2-([1-(4-metilbenzoil)-piperidin-4-il]-metil)-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,36 (1H), 1,49 (1H), 2,25 (1H), 2,29 (3H), 2,49 (3H), 2,71 (1H), 2,93 (1H), 3,40 (2H), 3,56 (1H), 3,69 (2H), 4,07 (2H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,15 (1H), 7,21 (4H), 7,39 (1H), 8,19 (1H), 8,48 (1H).
92		2-([1-(4-(4-fluorofenoxi)benzoil)-piperidin-4-il]-metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,44 (2H), 2,26 (1H), 2,49 (3H), 2,73 (1H), 2,95 (1H), 3,40 (2H), 3,60 (1H), 3,69 (2H), 4,07 (2H), 4,31 (2H), 4,38 (1H), 6,95 (2H), 7,12 (3H), 7,22 (2H), 7,37 (3H), 8,19 (1H), 8,48 (1H).
93		4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)etil]-2-([1-(4-(trifluoro-metil)benzoil)-piperidin-4-il]-metil)-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,36 (1H), 1,56 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,74 (1H), 2,99 (1H), 3,40 (3H), 3,69 (2H), 4,07 (2H), 4,32 (2H), 4,43 (1H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 7,55 (2H), 7,77 (2H), 8,19 (1H), 8,48 (1H).
94		2-([1-(4'-(4-fluorobifenil-4-il)-carbonil)piperidin-4-il]metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil]-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,39 (1H), 1,52 (1H), 2,28 (1H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 3,00 (1H), 3,39 (2H), 3,60 (1H), 3,69 (2H), 4,07 (2H), 4,33 (2H), 4,43 (1H), 7,15 (1H), 7,27 (2H), 7,40 (3H), 7,68 (4H), 8,19 (1H), 8,49 (1H).
95		2-([1-(4-ciclopropilbenzoil)-piperidin-4-il]-metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,69 (2H), 0,96 (2H), 1,21 (2H), 1,47 (2H), 1,93 (1H), 2,28 (1H), 2,52 (3H), 2,77 (1H), 2,94 (1H), 3,43 (2H), 3,61 (1H), 3,72 (2H), 4,09 (2H), 4,34 (2H), 4,42 (1H), 7,10 (2H), 7,17 (1H), 7,22 (2H), 7,41 (1H), 8,18 (1H).

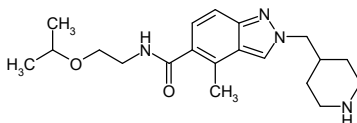
Ejemplo 96: 2-([1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 36 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 96a y 30 mg de ácido 4-clorobenzoico.

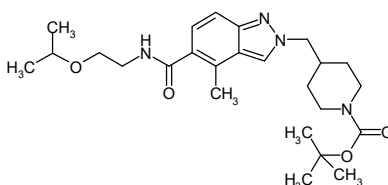
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,07 (6H), 1,22 (2H), 1,39 (1H), 1,51 (1H), 2,26 (1H), 2,50 (3H), 2,75 (1H), 2,97 (1H), 3,33 (2H), 3,45 (3H), 3,55 (1H), 4,31 (2H), 4,39 (1H), 7,14 (1H), 7,36 (3H), 7,47 (2H), 8,05 (1H), 8,46 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 96a: N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida

A 650 mg de 96b se añadieron 3,2 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante 30 min a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo en un poco de tolueno y otra vez se concentró. Rendimiento: 529 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,06 (3H), 1,07 (3H), 1,42 (2H), 1,57 (2H), 2,25 (1H), 2,50 (3H), 2,65 (1H), 2,78 (2H), 3,19 (2H), 3,32 (2H), 3,45 (2H), 3,55 (1H), 4,32 (1H), 6,61 (1H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 8,11 (1H), 8,53 (1H), 8,78 (1H), 9,04 (1H).

Ejemplo 96b: 4-([5-[N-(2-isopropoxietil)carbamoyl]-4-metil-2H-indazol-2-il]-metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

500 mg de 1d se hicieron reaccionar con 138 mg de amina análogamente a 1b versión B. Rendimiento: 650 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07 (8H), 1,34 (9H), 1,38 (2H), 2,13 (1H), 2,50 (3H), 2,63 (2H), 3,33 (2H), 3,46 (2H), 3,55 (1H), 3,87 (2H), 4,28 (2H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 8,05 (1H), 8,46 (1H).

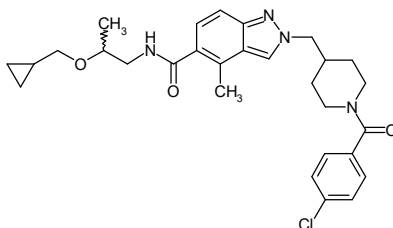
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
97		N-(2-isopropoxi-etil)-4-metil-2-([1-(4-metil-benzoyl)piperidin-4-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,07 (6H), 1,19 (2H), 1,45 (2H), 2,29 (4H), 2,50 (3H), 2,75 (1H), 2,92 (1H), 3,33 (2H), 3,45 (2H), 3,55 (2H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,14 (1H), 7,20 (4H), 7,38 (1H), 8,05 (1H), 8,46 (1H).
98		2-([1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoyl]piperidin-4-il]metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,07 (6H), 1,21 (2H), 1,45 (2H), 2,25 (1H), 2,49 (3H), 2,85 (2H), 3,31 (2H), 3,45 (2H), 3,55 (2H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 6,95 (2H), 7,10 (3H), 7,22 (2H), 7,36 (3H), 8,05 (1H), 8,46 (1H).
99		N-(2-isopropoxi-etil)-4-metil-2-([1-[4-(trifluorometil)benzoyl]piperidin-4-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,06 (6H), 1,22 (2H), 1,37 (1H), 1,56 (1H), 2,28 (1H), 2,50 (3H), 2,75 (1H), 2,99 (1H), 3,33 (2H), 3,45 (3H), 3,55 (1H), 4,32 (2H), 4,43 (1H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,55 (2H), 7,77 (2H), 8,05 (1H), 8,46 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
100		2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-[2-isopropoxietil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,06 (6H), 1,23 (2H), 1,47 (2H), 2,28 (1H), 2,50 (3H), 2,76 (1H), 2,98 (1H), 3,33 (2H), 3,45 (2H), 3,55 (2H), 4,33 (2H), 4,43 (1H), 7,15 (1H), 7,27 (2H), 7,39 (3H), 7,68 (4H), 8,05 (1H), 8,47 (1H).
101		2-({1-[(4-ciclopropilbenzoil)piperidin-4-il]metil}-N-[2-isopropoxietil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,66 (2H), 0,94 (2H), 1,06 (6H), 1,20 (2H), 1,44 (2H), 1,90 (1H), 2,24 (1H), 2,49 (3H), 2,82 (2H), 3,32 (2H), 3,45 (2H), 3,55 (2H), 4,31 (2H), 4,39 (1H), 7,12 (5H), 7,38 (1H), 8,05 (1H), 8,46 (1H).

Ejemplo 102: (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-[2-(ciclopropilmetoxi)propil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



5

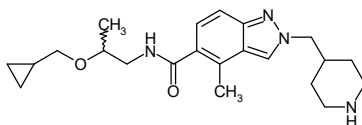
De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 41 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de la amina preparada en el Ejemplo 102a y 37 mg de ácido 4-clorobenzoico.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,16 (2H), 0,43 (2H), 0,97 (1H), 1,10 (3H), 1,23 (2H), 1,40 (1H), 1,55 (1H), 2,29 (1H), 2,53 (3H), 2,75 (1H), 2,99 (1H), 3,23 (2H), 3,20 (2H), 3,51 (1H), 3,59 (1H), 4,34 (2H), 4,43 (1H), 7,17 (1H), 7,39 (3H), 7,49 (2H), 8,09 (1H), 8,49 (1H).

10

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 102a: (+/-)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)propil]-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



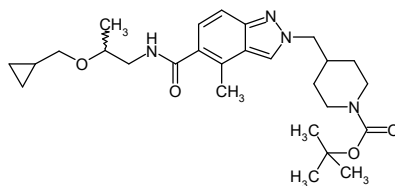
15

A 632 mg de 102b se añadieron 2,9 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante 30 min a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo en un poco de tolueno y otra vez se concentró. Rendimiento: 561 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,13 (2H), 0,40 (2H), 0,94 (1H), 1,07 (3H), 1,44 (2H), 1,57 (2H), 2,26 (1H), 2,50 (3H), 2,77 (2H), 3,20 (6H), 3,57 (1H), 4,33 (2H), 6,33 (1H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 8,11 (1H), 8,53 (1H), 8,79 (1H), 9,06 (1H).

20

Ejemplo 102b: 4-[(5-{N-[2-(ciclopropilmetoxi)propil]carbamoil}-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo



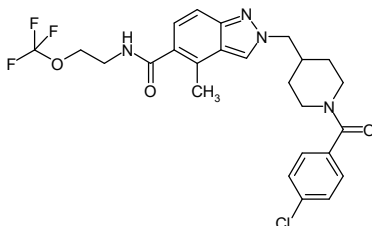
5 500 mg de 1d se hizo reaccionar con 222 mg de amina análogamente a 1b versión B. Rendimiento: 631 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,13 (2H), 0,40 (2H), 0-94 (1H), 1,07 (3H), 1,14 (2H), 1,34 (9H), 1,38 (2H), 2,13 (1H), 2,50 (3H), 3,24 (6H), 3,57 (1H), 3,87 (2H), 4,28 (2H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 8,09 (1H), 8,46 (1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
103		(+/-)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)-propil]-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)-benzoil]piperidin-4-il)-metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,16 (2H), 0,43 (2H), 0,97 (1H), 1,10 (3H), 1,22 (2H), 1,48 (2H), 2,29 (1H), 2,53 (3H), 2,81 (1H), 2,92 (1H), 3,23 (2H), 3,28 (2H), 3,60 (1H), 3,70 (1H), 4,34 (2H), 4,42 (1H), 6,98 (2H), 7,14 (3H), 7,25 (2H), 7,39 (3H), 8,09 (1H), 8,49 (1H).
104		(+/-)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)-propil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,16 (2H), 0,43 (2H), 0,97 (1H), 1,10 (3H), 1,24 (2H), 1,38 (1H), 1,59 (1H), 2,30 (1H), 2,53 (3H), 2,78 (1H), 3,02 (1H), 3,23 (2H), 3,28 (2H), 3,45 (1H), 3,60 (1H), 4,34 (2H), 4,46 (1H), 7,17 (1H), 7,41 (1H), 7,57 (2H), 7,80 (2H), 8,09 (1H), 8,49 (1H).
105		(+/-)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)-propil]-2-({1-[4'-fluorobifenil-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,16 (2H), 0,42 (2H), 0,97 (1H), 1,10 (3H), 1,26 (2H), 1,45 (1H), 1,55 (1H), 2,32 (1H), 2,53 (3H), 2,79 (1H), 3,03 (1H), 3,23 (2H), 3,27 (2H), 3,60 (2H), 4,36 (2H), 4,46 (1H), 7,17 (1H), 7,30 (2H), 7,42 (3H), 7,71 (4H), 8,09 (1H), 8,50 (1H).
106		(+/-)-2-({1-(4-ciclopropilbenzoil]piperidin-4-il)-metil]-N-[2-(ciclopropil-metoxi)propil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,16 (2H), 0,43 (2H), 0,69 (2H), 0,96 (3H), 1,10 (3H), 1,20 (2H), 1,47 (2H), 1,93 (1H), 2,28 (1H), 2,53 (3H), 2,77 (1H), 2,93 (1H), 3,23 (2H), 3,28 (2H), 3,59 (2H), 4,34 (2H), 4,40 (1H), 7,10 (2H), 7,17 (1H), 7,22 (2H), 7,41 (1H), 8,09 (1H), 8,49 (1H).

Ejemplo 107: 2-([1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil)-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida

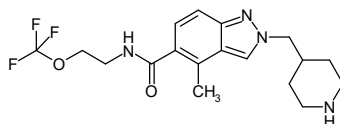


De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 26 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 107a y 28 mg de ácido 4-clorobenzoico.

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,36 (1H), 1,52 (1H), 2,27 (1H), 2,49 (3H), 2,72 (1H), 2,97 (1H), 3,51 (3H), 4,17 (2H), 4,33 (3H), 7,15 (1H), 7,41 (5H), 8,37 (1H), 8,49 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

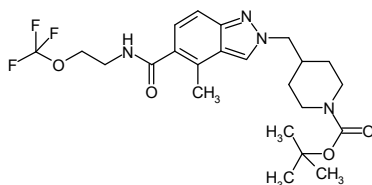
Ejemplo 107a: 4-metil-2-(4-piperidilmetil)-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida



- 10 A 648 mg de 107b se añadieron 3,0 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante 30 min a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo en un poco de tolueno y otra vez se concentró. Rendimiento: 766 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

- 15 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,43 (2H), 1,57 (2H), 2,24 (1H), 2,50 (3H), 2,78 (2H), 3,19 (2H), 3,50 (1H), 4,17 (2H), 4,33 (2H), 6,49 (1H), 7,17 (2H), 7,40 (1H), 8,39 (1H), 8,55 (1H), 8,70 (1H), 8,98 (1H).

Ejemplo 107b: 4-[(4-metil-5-[N-[2-(trifluorometoxi)etil]carbamoil]-2H-indazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 500 mg de 1d se hizo reaccionar con 293 mg de amina análogamente a 1b versión B. Rendimiento: 748 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,07 (2H), 1,34 (9H), 1,37 (2H), 2,12 (1H), 2,50 (3H), 2,63 (1H), 3,52 (2H), 3,87 (2H), 4,17 (2H), 4,29 (2H), 7,16 (2H), 7,41 (1H), 8,37 (1H), 8,48 (1H).

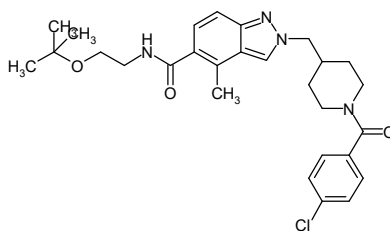
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
108		2-([1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]-piperidin-4-il]metil)-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida	^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,46 (2H), 2,26 (1H), 2,49 (3H), 2,87 (2H), 3,51 (3H), 4,17 (2H), 4,33 (3H), 6,95 (2H), 7,16 (5H), 7,38 (3H), 8,36 (1H), 8,49 (1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
109		2-({1-[(4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbonil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,47 (2H), 2,28 (1H), 2,50 (3H), 2,74 (1H), 2,99 (1H), 3,51 (2H), 3,61 (1H), 4,17 (2H), 4,34 (3H), 7,16 (1H), 7,27 (2H), 7,40 (3H), 7,68 (4H), 8,37 (1H), 8,50 (1H).
110		4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,21 (2H), 1,46 (2H), 2,27 (1H), 2,50 (3H), 2,76 (1H), 2,98 (1H), 3,51 (2H), 3,61 (1H), 4,17 (2H), 4,33 (2H), 4,43 (1H), 7,14 (5H), 7,41 (3H), 7,73 (2H), 8,37 (1H), 8,49 (1H).

Ejemplo 111: N-(2-*terc*-butoxietil)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

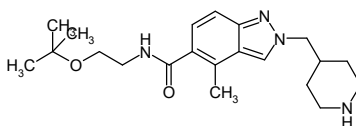


- 5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 8 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de la amina preparada en el Ejemplo 111a y 28 mg de ácido 4-clorobenzoico.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 (9H), 1,21 (2H), 1,36 (1H), 1,53 (1H), 2,27 (1H), 2,50 (3H), 2,72 (1H), 2,97 (1H), 3,29 (2H), 3,43 (3H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,14 (1H), 7,36 (3H), 7,46 (2H), 8,04 (1H), 8,46 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

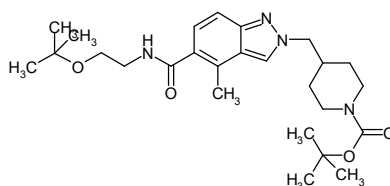
- 10 **Ejemplo 111a:** N-(2-*terc*-butoxietil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



A 743 mg de 111b se añadieron 3,5 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante 30 min a aproximadamente 30 °C. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo en un poco de tolueno y otra vez se concentró. Rendimiento: 677 mg del compuesto del título en una mezcla con N-(2-hidroxietil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

15

Ejemplo 111b: 4-({5-[N-(2-*terc*-butoxietil)carbamoyl]-4-metil-2H-indazol-2-il}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



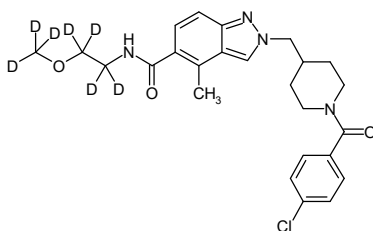
500 mg de 1d se hizo reaccionar con 206 mg de amina análogamente a 1b versión B. Rendimiento: 743 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,06 (2H), 1,11 (9H), 1,34 (9H), 1,39 (2H), 2,13 (1H), 2,50 (3H), 2,65 (2H), 3,27 (2H), 3,40 (2H), 3,87 (2H), 4,28 (2H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 8,05 (1H), 8,46 (1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
112		N-(2- <i>tert</i> -butoxietyl)-2-((1-[4-(4-fluoro-fenoxi)benzoyl]-piperidin-4-il)metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,12 (9H), 1,20 (2H), 1,44 (2H), 2,26 (1H), 2,50 (3H), 2,76 (1H), 2,93 (1H), 3,30 (2H), 3,40 (2H), 3,57 (1H), 4,31 (2H), 4,39 (1H), 6,95 (2H), 7,12 (3H), 7,23 (2H), 7,36 (3H), 8,04 (1H), 8,46 (1H).
113		N-(2- <i>tert</i> -butoxietyl)-2-((1-[(4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbonyl]piperidin-4-il)metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,11 (9H), 1,23 (2H), 1,40 (1H), 1,54 (1H), 2,29 (1H), 2,50 (3H), 2,75 (1H), 3,00 (1H), 3,29 (2H), 3,40 (2H), 3,65 (1H), 4,32 (2H), 4,43 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (2H), 7,40 (3H), 7,69 (4H), 8,05 (1H), 8,47 (1H).
114		N-(2- <i>tert</i> -butoxietyl)-4-metil-2-((1-[4-(4-(trifluorometil)-fenoxi]benzoyl)-piperidin-4-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,12 (9H), 1,21 (2H), 1,40 (1H), 1,52 (1H), 2,27 (1H), 2,50 (3H), 2,75 (1H), 2,99 (1H), 3,28 (2H), 3,40 (2H), 3,60 (1H), 4,32 (2H), 4,40 (1H), 7,15 (5H), 7,40 (3H), 7,73 (2H), 8,04 (1H), 8,47 (1H).

5 **Ejemplo 115:** 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-[²H₃]metoxi[²H₄]etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

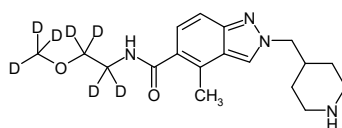


De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 1 mg del compuesto del título a partir de 54 mg de la amina preparada en el Ejemplo 115a y 22 mg de ácido 4-clorobenzoico.

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 (2H), 1,40 (1H), 1,51 (1H), 2,27 (1H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 2,96 (1H), 3,50 (1H), 4,31 (2H), 4,40 (1H), 7,15 (1H), 7,36 (3H), 7,47 (2H), 8,07 (1H), 8,46 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

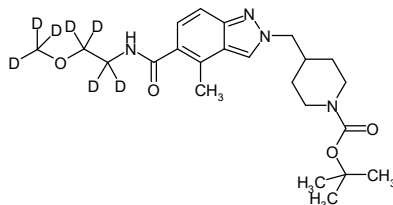
Ejemplo 115a: 4-metil-N-(2-[²H₃]metiloxi[²H₄]etil)-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



15 A 131 mg de 115b se añadieron 0,7 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y 0,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante 30 min a ca. 30 °C. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo en un poco de tolueno y otra vez se concentró. Rendimiento: 108 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,42 (2H), 1,58 (2H), 2,26 (1H), 2,49 (3H), 2,78 (2H), 3,19 (2H), 4,33 (2H), 5,55 (1H), 7,16 (1H), 7,38 (1H), 8,12 (1H), 8,53 (1H), 8,70 (1H), 8,97 (1H).

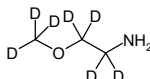
Ejemplo 115b: 4-({4-metil-5-[N-(2-[²H₃]metiloxi[²H₄]etil)carbamoil]-2H-indazol-2-il}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



500 mg de 1d se hizo reaccionar análogamente a 1b versión B con 110 mg de amina preparada en 115c. Rendimiento: 131 mg del compuesto del título.

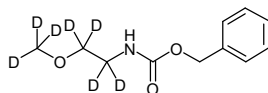
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07 (2H), 1,34 (9H), 1,37 (2H), 2,13 (1H), 2,49 (3H), 2,62 (2H), 3,88 (2H), 4,28 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 8,07 (1H), 8,46 (1H).

Ejemplo 115c: 2-[²H₃]metiloxi[²H₄]etan-1-amina



110 mg de (0,51 mmol) de 115d se colocaron primero en 2,2 ml de tolueno. Después de la adición de 11 mg de paladio/carbón (10 %) e hidrógeno a presión normal, la mezcla se agitó durante 50 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se volvió a lavar con tolueno. El filtrado incoloro se usó como solución en la posterior reacción.

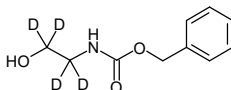
Ejemplo 115d: *N*-(2-[²H₃]metiloxi[²H₄]etil)carbamato de bencilo



1,32 g (6,6 mmol) de 115e se disolvieron en 23 ml acetonitrilo. Luego se añadieron 2,3 g (9,9 mmol) de óxido de plata y 1,64 ml (3,8 g, 26 mmol) de yodometano deuterado. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 40 °C, 7,5 h a 72 °C y luego durante la noche a temperatura ambiente. Otros 2,3 g (9,9 mmol) de óxido de plata se añadieron y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 72 °C. Para la elaboración, el sólido negro se filtró en la bomba y el filtrado claro se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 0-10 %). Rendimiento: 1,13 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,97 (2H), 7,31 (5H).

Ejemplo 115e: *N*-(2-hidroxi[²H₄]etil)carbamato de bencilo



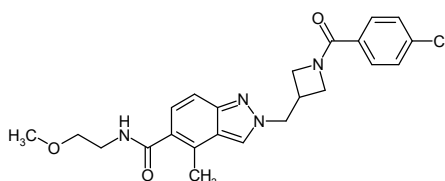
1,0 g (15 mmol) de aminoetanol deuterado se disolvió primero en 29 ml de diclorometano. A continuación, se añadieron 2,5 ml (1,8 g, 18 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción enfriado hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadieron cuidadosamente 2,75 ml (3,34 g, 19,6 mmol) de cloroformiato de bencilo gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 1 h más sin baño de hielo y en el procedimiento se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó una vez con cierta cantidad de diclorometano y se lavó una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó dos veces por cromatografía en columna (diclorometano/metanol 0-10 % y acetato de etilo). Rendimiento: 1,32 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,54 (1H), 4,97 (2H), 7,12 (1H), 7,81 (5H).

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
116		2-((1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]-piperidin-4-il)metil)-4-metil-N-(2-[² H ₃]-metiloxi[² H ₄]etil)-2H-indazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,19 (2H), 1,46 (2H), 2,25 (1H), 2,49 (3H), 2,85 (2H), 3,66 (1H), 4,31 (2H), 4,38 (1H), 6,95 (2H), 7,16 (5H), 7,36 (3H), 8,07 (1H), 8,46 (1H).

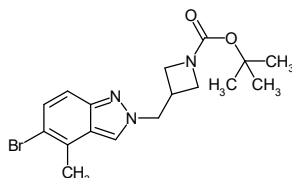
Ejemplo 117: 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidín-3-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



- 5 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 471 mg del compuesto del título a partir de 500 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e) y 287 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.
- ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,22 (1H), 3,25 (3H), 3,32-3,46 (4H), 3,89 (1H), 4,09 (1H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,12 (1H), 8,54 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

- 10 **Ejemplo 117a:** 3-[(5-bromo-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]-azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

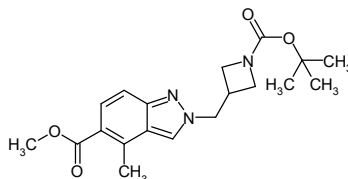


15 A una solución de 21,1 g de 5-bromo-4-metil-1H-indazol y 37,6 g de 3-[(tosiloxi)-metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 100 ml de dioxano se añadieron 150 ml de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano a 25 °C y esto se agitó durante 6 h a 90 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo y agua, las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml porciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío después de triturar.

El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en el Flashmaster (hexano/acetato de etilo 1:0-0:1). Se obtuvieron 15.0 g del compuesto del título.

- 20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,48 (3H), 3,07 (1H), 3,69 (2H), 3,87 (2H), 4,59 (2H), 7,28 (1H), 7,35 (1H), 8,53 (1H).

Ejemplo 117b: 2-[[1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

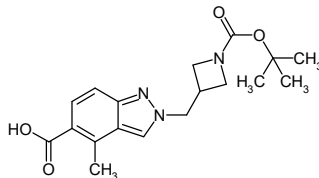


- 25 A una solución de 8,16 g del bromuro preparado en el Ejemplo 117a en 65,4 ml de metanol, se añadieron 6,5 g de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) y 15 g de acetato de potasio a 25 °C y la mezcla se agitó bajo CO a 10,15 bar y 120 °C durante 24 horas en un autoclave. La mezcla de reacción luego se enfrió, se filtró a través de Celite en la bomba y el filtrado se concentró al vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en el

Flashmaster (hexano/acetato de etilo 1:0-0:1). Se obtuvieron 6,97 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (9H), 2,73 (3H), 3,09 (1H), 3,71 (2H), 3,79 (3H), 3,87 (2H), 4,62 (2H), 7,42 (1H), 7,63 (1H), 8,74 (1H).

Ejemplo 117c: ácido 2-[[1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidin-3-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxílico

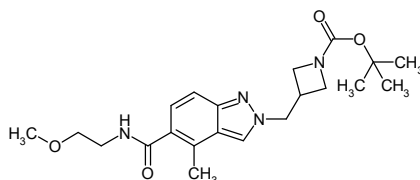


5

De forma análoga al Ejemplo 1d, se obtuvieron 5,2 g del compuesto del título a partir de 15,1 g del éster preparado en el Ejemplo 117b.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (9H), 2,73 (3H), 3,09 (1H), 3,71 (2H), 3,87 (2H), 4,61 (2H), 7,39 (1H), 7,64 (1H), 8,70 (1H), 12,57 (1H).

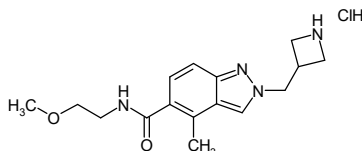
10 **Ejemplo 117d:** 3-([5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il]-metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron de 2,5 g del ácido preparado en el Ejemplo 117c y 0,54 g de 2-metoxietilamina, se obtuvo un producto crudo por medio de purificación en una unidad Biotage (acetato de etilo: 0 a 30 % de metanol) dio 2,69 g del compuesto del título.

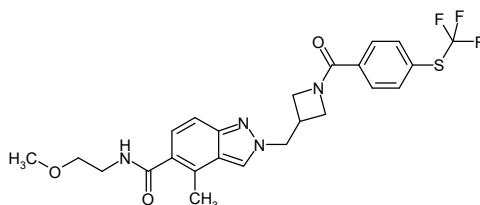
15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (9H), 2,49 (3H), 3,08 (1H), 3,25 (3H), 3,32-3,46 (4H), 3,70 (2H), 3,86 (2H), 4,60 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 8,11 (1H), 8,54 (1H).

Ejemplo 117e: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



20 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 2,69 g de la amida preparada en el Ejemplo 117d, se obtuvieron 2,59 g del compuesto del título que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

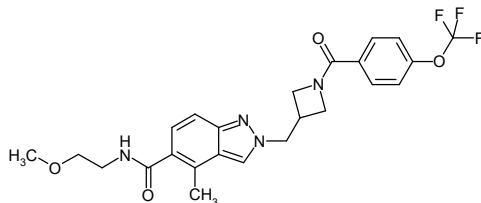
Ejemplo 118: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil}azetidin-3-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



25 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 29 mg del compuesto del título a partir de 55 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 43 mg de cloruro de 4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoilo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,49 (3H), 3,22 (1H), 3,25 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 4,20 (1H), 4,39 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,69 (2H), 7,76 (2H), 8,12 (1H), 8,54 (1H).

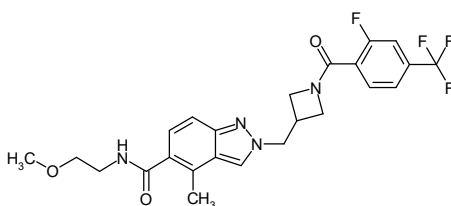
Ejemplo 119: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 27 mg del compuesto del título a partir de 55 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 40 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

5 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,49 (3H), 3,20 (1H), 3,24 (3H), 3,32-3,46 (4H), 3,91 (1H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 4,39 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,35-7,44 (3H), 7,70 (2H), 8,12 (1H), 8,54 (1H).

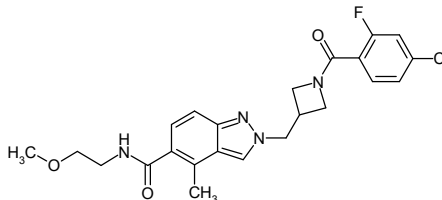
Ejemplo 120: 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



10 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 17 mg del compuesto del título a partir de 55 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 41 mg de cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,48 (3H), 3,23 (1H), 3,25 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,94 (2H), 4,11 (2H), 4,66 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,64 (2H), 7,79 (1H), 8,12 (1H), 8,54 (1H).

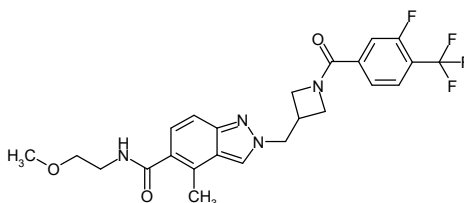
Ejemplo 121: 2-([1-(4-cloro-2-fluorobenzoil)azetidín-3-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



15 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 19 mg del compuesto del título a partir de 42 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 26 mg de cloruro de 4-cloro-2-fluorobenzoilo.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,48 (3H), 3,21 (1H), 3,24 (3H), 3,33-3,46 (4H), 3,86-3,97 (2H), 4,08 (2H), 4,65 (2H), 7,15 (1H), 7,34 (1H), 7,37 (1H), 7,44 (1H), 7,52 (1H), 8,12 (1H), 8,53 (1H).

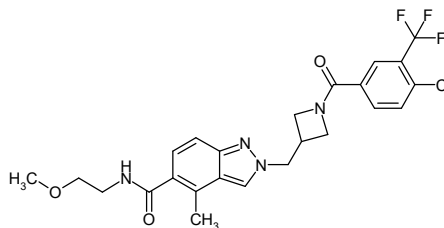
20 **Ejemplo 122:** 2-({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 15 mg del compuesto del título a partir de 42 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 31 mg de cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo.

25 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,49 (3H), 3,21 (1H), 3,25 (3H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,93 (1H), 4,12 (1H), 4,22 (1H), 4,40 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 7,85 (1H), 8,12 (1H), 8,54 (1H).

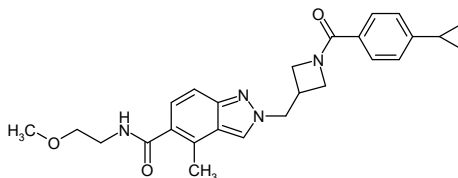
Ejemplo 123: 2-({1-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil]azetidin-3-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 6 mg del compuesto del título a partir de 42 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 33 mg de cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,21 (1H), 3,25 (3H), 3,31-3,46 (4H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 4,22 (1H), 4,41 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,37 (1H), 7,79 (1H), 7,86 (1H), 7,94 (1H), 8,12 (1H), 8,53 (1H).

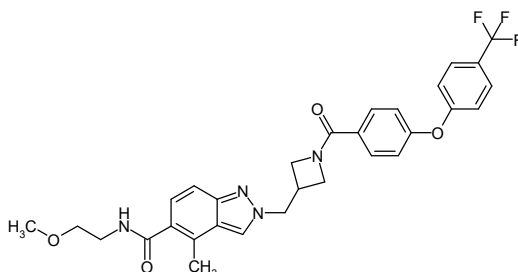
Ejemplo 124: 2-([1-(4-ciclopropilbenzoil)azetidin-3-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 76 mg del compuesto del título a partir de 163 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 78 mg de ácido 4-ciclopropilbenzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,71 (2H), 0,99 (2H), 1,95 (1H), 2,52 (3H), 3,24 (1H), 3,34-3,41 (5H), 3,45 (2H), 3,90 (1H), 4,09 (1H), 4,20 (1H), 4,38 (1H), 4,68 (2H), 7,12 (2H), 7,18 (1H), 7,41 (1H), 7,48 (2H), 8,12 (1H), 8,57 (1H).

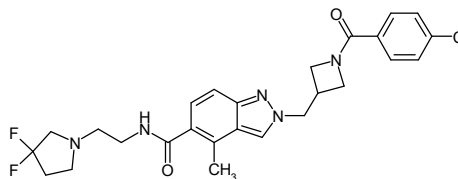
Ejemplo 125: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-([1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil} azetidin-3-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 478 mg del compuesto del título a partir de 1,20 g del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 850 mg de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,52 (3H), 3,25 (1H), 3,27 (3H), 3,39 (2H), 3,45 (2H), 3,94 (1H), 4,12 (1H), 4,24 (1H), 4,42 (1H), 4,70 (2H), 7,14 (2H), 7,18 (1H), 7,22 (2H), 7,41 (1H), 7,69 (2H), 7,77 (2H), 8,12 (1H), 8,57 (1H).

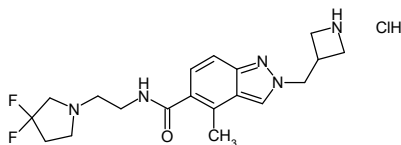
Ejemplo 126: 2-([1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil)-N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 38 mg del compuesto del título a partir de 43 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 126a y 20 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

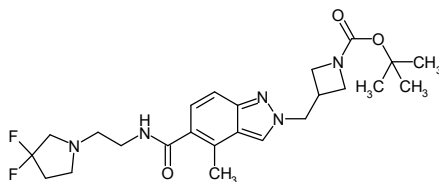
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,10-2,27 (3H), 2,49 (3H), 2,57 (2H), 2,72 (2H), 2,91 (2H), 3,17-3,36 (2H), 3,89 (1H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,36 (1H), 4,67 (2H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,05 (1H), 8,54 (1H).

Ejemplo 126a: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 50 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 126b, se obtuvieron 43 mg del compuesto del título que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

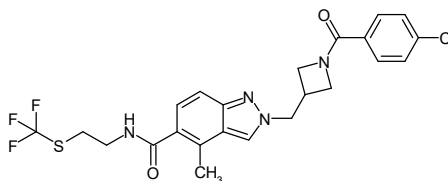
Ejemplo 126b: 3-[(5-{N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]carbamoil}-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1b, se obtuvieron 71 mg del compuesto del título a partir de 70 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117a y 83 mg de 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilamina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 1,32 (9H), 2,10-2,28 (2H), 2,50 (3H), 2,57 (2H), 2,66-2,77 (2H), 2,84-2,98 (2H), 3,08 (1H), 3,23-3,36 (2H), 3,69 (2H), 3,86 (2H), 4,60 (2H), 7,14 (1H), 7,39 (1H), 8,05 (1H), 8,55 (1H).

Ejemplo 127: 2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-4-metil-N-{2-[(trifluorometil) sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida

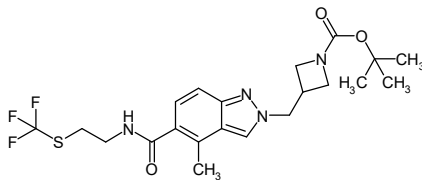


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 143 mg del compuesto del título a partir de 130 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 127b y 61 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,51 (3H), 3,13-3,29 (3H), 3,50 (2H), 3,90 (1H), 4,09 (1H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,67 (2H), 7,19 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,38 (1H), 8,57 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

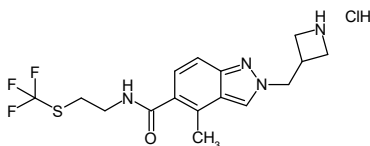
Ejemplo 127a: 3-[[4-metil-5-(N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}carbamoil)-indazol-2-il]metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 674 mg del compuesto del título a partir de 500 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c.

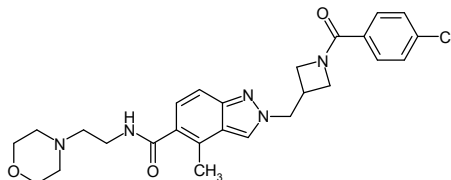
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,52 (3H), 3,08 (1H), 3,17 (2H), 3,50 (2H), 3,69 (2H), 3,86 (2H), 4,61 (2H), 7,19 (1H), 7,41 (1H), 8,38 (1H), 8,57 (1H).

Ejemplo 127b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-4-metil-N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 150 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 127a, se obtuvieron 130 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 128: 2-([1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil)-4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida

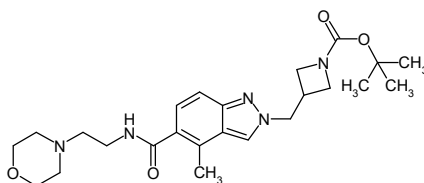


5 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 50 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 128b y 24 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34-2,45 (6H), 2,51 (3H), 3,22 (1H), 3,33 (2H), 3,54 (4H), 3,89 (1H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,36 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 7,99 (1H), 8,54 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

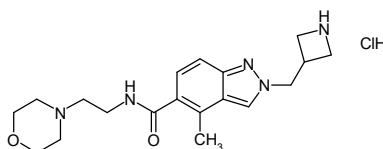
10 **Ejemplo 128a:** 3-({4-metil-5-[N-(2-morfolinoetil)carbamoil]-2H-indazol-2-il}metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1b, se obtuvieron 59 mg del compuesto del título a partir de 200 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117a y 205 mg de 2-morfolinoetilamina.

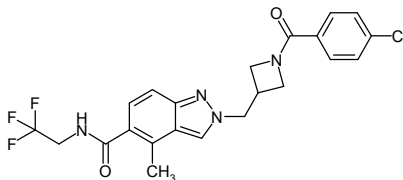
15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,34-2,44 (6H), 2,52 (3H), 3,08 (1H), 3,33 (2H), 3,54 (4H), 3,69 (2H), 3,86 (2H), 4,61 (2H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 7,98 (1H), 8,55 (1H).

Ejemplo 128b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-4-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 59 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 128a, se obtuvieron 63 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

20 **Ejemplo 129:** 2-([1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

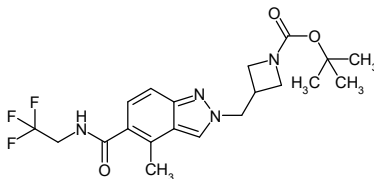


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 127 mg del compuesto del título a partir de 128 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 68 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,50 (3H), 3,22 (1H), 3,90 (1H), 3,96-4,13 (3H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,68 (2H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,59 (1H), 8,79 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

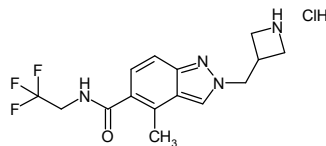
Ejemplo 129a: 3-({4-metil-5-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2H-indazol-2-il}metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título a partir de 1,0 g del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 287 mg de 2,2,2-trifluoroetilamina.

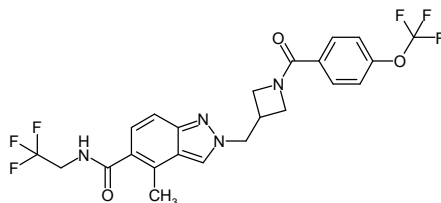
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,51 (3H), 3,09 (1H), 3,70 (2H), 3,86 (2H), 4,03 (2H), 4,62 (2H), 7,17 (1H), 7,43 (1H), 8,60 (1H), 8,79 (1H).

Ejemplo 129b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 1,0 g del compuesto preparado en el Ejemplo 129a, se obtuvieron 852 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

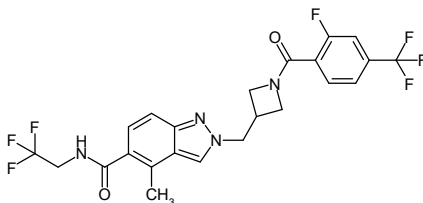
Ejemplo 130: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 113 mg del compuesto del título a partir de 128 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 87 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,50 (3H), 3,23 (1H), 3,92 (1H), 3,96-4,14 (3H), 4,20 (1H), 4,39 (1H), 4,68 (2H), 7,18 (1H), 7,36-7,46 (3H), 7,70 (2H), 8,59 (1H), 8,79 (1H).

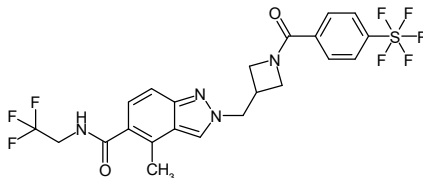
Ejemplo 131: 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]azetidin-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 128 mg del compuesto del título a partir de 128 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 88 mg de cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoílo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,23 (1H), 3,89-4,16 (6H), 4,67 (2H), 7,17 (1H), 7,42 (1H), 7,60-7,67 (2H), 7,79 (1H), 8,58 (1H), 8,80 (1H).

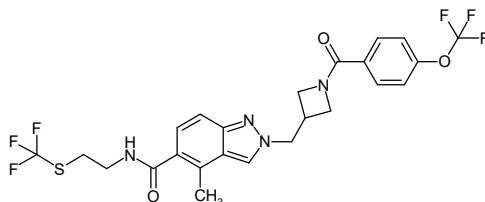
Ejemplo 132: 4-metil-2-({1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoil]azetidin-3-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 121 mg del compuesto del título a partir de 128 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 96 mg de ácido 4-(pentafluoro- λ^6 -sufanil)benzoico.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,50 (3H), 3,24 (1H), 3,94 (1H), 3,98-4,08 (2H), 4,12 (1H), 4,20 (1H), 4,39 (1H), 4,69 (2H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 7,76 (2H), 7,95 (2H), 8,59 (1H), 8,80 (1H).

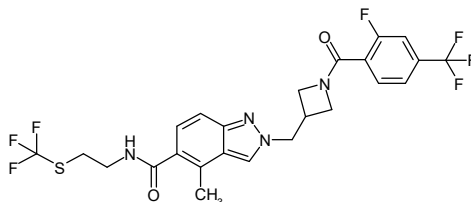
- 5 **Ejemplo 133:** 4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-{2-[(trifluorometil)sufanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 178 mg del compuesto del título a partir de 130 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 127b y 78 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,51 (3H), 3,13-3,28 (3H), 3,51 (2H), 3,91 (1H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 4,39 (1H), 4,67 (2H), 7,19 (1H), 7,40 (3H), 7,70 (2H), 8,38 (1H), 8,57 (1H).

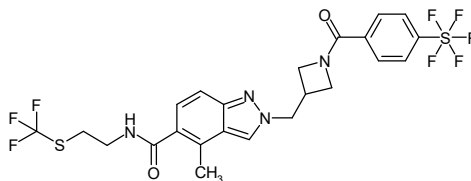
Ejemplo 134: 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]azetidín-3-il}metil)-4-metil-N-{2-[(trifluorometil)sufanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida



- 15 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 128 mg del compuesto del título a partir de 130 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 127b y 79 mg de cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,51 (3H), 3,12-3,25 (3H), 3,50 (2H), 3,89-3,98 (2H), 4,06-4,16 (2H), 4,67 (2H), 7,19 (1H), 7,40 (1H), 7,64 (2H), 7,79 (1H), 8,39 (1H), 8,56 (1H).

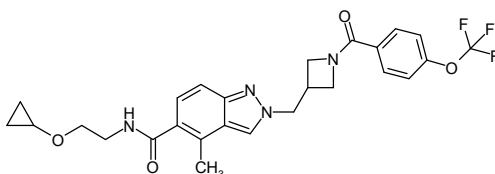
- 20 **Ejemplo 135:** 4-metil-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sufanil)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-{2-[(trifluorometil)sufanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 84 mg del compuesto del título a partir de 130 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 127b y 87 mg de ácido 4-(pentafluoro- λ^6 -sufanil)benzoico.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,51 (3H), 3,18 (2H), 3,23 (1H), 3,51 (2H), 3,94 (1H), 4,12 (1H), 4,20 (1H), 4,39 (1H), 4,68 (2H), 7,19 (1H), 7,41 (1H), 7,76 (2H), 7,95 (2H), 8,39 (1H), 8,56 (1H).

Ejemplo 136: N-[2-(ciclopropiloxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil] azetidín-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

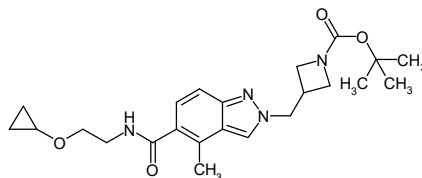


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 172 mg del compuesto del título a partir de 161 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 136b y 109 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,36-0,48 (4H), 2,48 (3H), 3,22 (1H), 3,27 (1H), 3,35 (2H), 3,53 (2H), 3,91 (1H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 4,39 (1H), 4,67 (2H), 7,14 (1H), 7,35-7,44 (3H), 7,71 (2H), 8,11 (1H), 8,54 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

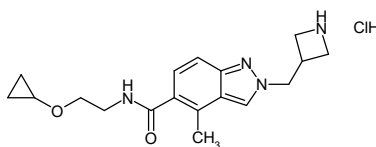
Ejemplo 136a: 3-[(5-{N-[2-(ciclopropiloxi)etil]carbamoil}-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 189 mg del compuesto del título a partir de 150 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 118c y 140 mg de trifluoroacetato de 2-(ciclopropoxi-etilamonio (preparable de acuerdo con el Ejemplo 154a) y 154b) a partir de ciclopropanol y bromoacetamida seguido de clivaje de Boc con ácido trifluoroacético análogamente a Ejemplo 1a)).

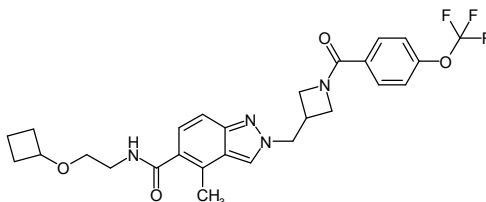
10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,36-0,48 (4H), 1,33 (9H), 2,49 (3H), 3,08 (1H), 3,25-3,39 (3H), 3,53 (2H), 3,70 (2H), 3,87 (2H), 4,61 (2H), 7,14 (1H), 7,38 (1H), 8,10 (1H), 8,54 (1H).

Ejemplo 136b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-N-[(2-ciclopropiloxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 189 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 136a, se obtuvieron 161 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

15 **Ejemplo 137:** N-[2-(ciclobutiloxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil] azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

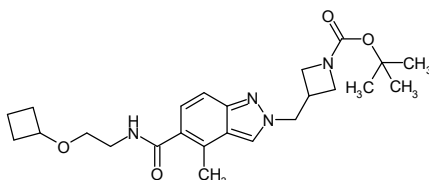


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 207 mg del compuesto del título a partir de 254 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 137b y 166 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,42 (1H), 1,59 (1H), 1,80 (2H), 2,11 (2H), 2,50 (3H), 3,17-3,28 (1H), 3,31-3,41 (4H), 3,85-3,95 (2H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 4,39 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,35-7,44 (3H), 7,71 (2H), 8,11 (1H), 8,54 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

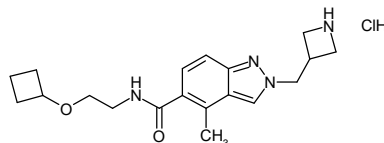
25 **Ejemplo 137a:** 3-[(5-{N-[2-(ciclobutiloxi)etil]carbamoil}-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 297 mg del compuesto del título a partir de 220 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 143 mg de trifluoroacetato de 2-(ciclobutiloxi)etilamonio (preparable de acuerdo con Ejemplo 154a) y 154b) a partir de ciclobutanol y bromoacetamida seguido de clivaje de Boc con ácido trifluoroacético análogamente a Ejemplo 1a)).

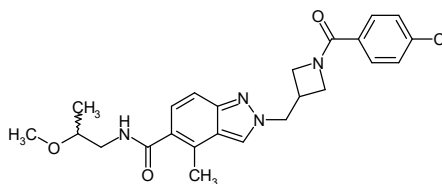
30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (9H), 1,35-1,49 (1H), 1,59 (1H), 1,80 (2H), 2,11 (2H), 2,50 (3H), 3,08 (1H), 3,30-3,41 (4H), 3,69 (2H), 3,82-3,95 (3H), 4,61 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 8,10 (1H), 8,54 (1H).

Ejemplo 137b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-N-[(2-(ciclobutiloxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 297 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 137a, se obtuvieron 254 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

5 **Ejemplo 138:** (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-N-(2-metoxipropil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

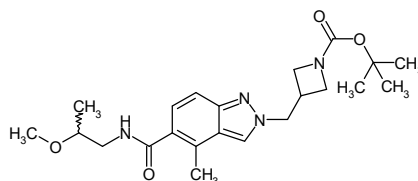


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 166 mg del compuesto del título a partir de 237 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 138b y 129 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,07 (3H), 2,49 (3H), 3,14-3,28 (3H), 3,43 (1H), 3,89 (1H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,36 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,11 (1H), 8,54 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

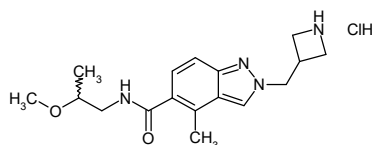
Ejemplo 138a: 3-({5-[N-(2-metoxipropil)carbamoyl]-4-metil-2H-indazol-2-il}metil)azetidin-1-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo



15 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 331 mg del compuesto del título a partir de 323 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 117 mg de 2-metoxipropilamina.

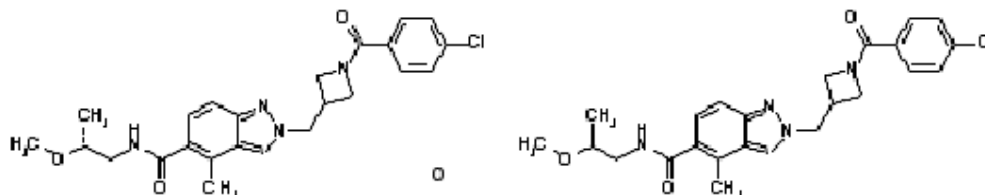
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (3H), 1,33 (9H), 2,50 (3H), 3,09 (1H), 3,16-3,31 (2H), 3,44 (1H), 3,69 (2H), 3,85 (2H), 4,61 (2H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 8,08 (1H), 8,54 (1H).

Ejemplo 138b: clorhidrato de (+/-)-2-(azetidin-3-ilmetil)-N-(2-metoxipropil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



20 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 280 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 138a, se obtuvieron 247 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

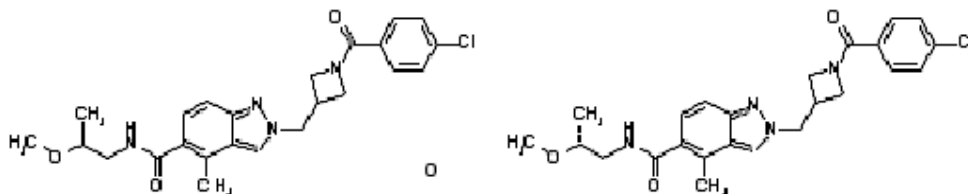
Ejemplo 139: (R o S)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-N-(2-metoxipropil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



25 A partir de 158 mg del racemato preparado en el Ejemplo 138, se obtuvieron 52 mg del compuesto del título junto con 48 mg del enantiómero de elución más lenta (Ejemplo 140) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento A).

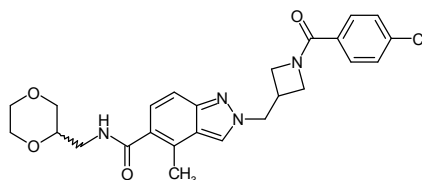
HPLC quiral analítica: 14,5 min.

Ejemplo 140: (S o R)-2-[[1-(4-clorobenzil)azetidin-3-il]metil]-N-(2-metoxipropil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



- 5 A partir de 158 mg del racemato preparado en el Ejemplo 138, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título junto con 52 mg del enantiómero de elución más rápida (Ejemplo 139) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento A).
HPLC quiral analítica: 17,1 min.

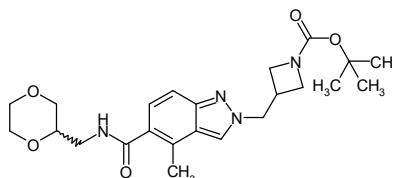
Ejemplo 141: (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzil)azetidin-3-il]metil]-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



- 10 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 177 mg del compuesto del título a partir de 269 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 141b y 136 mg de cloruro de 4-clorobenzil.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,13-3,28 (4H), 3,38-3,66 (4H), 3,67-3,77 (2H), 3,89 (1H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,17 (1H), 8,55 (1H).

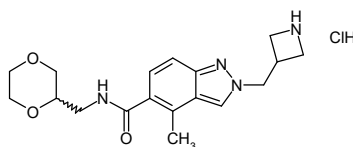
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

- 15 **Ejemplo 141a:** 3-([5-[N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il]metil)azetidin-1-carboxilato de (+/-)-terc-butilo



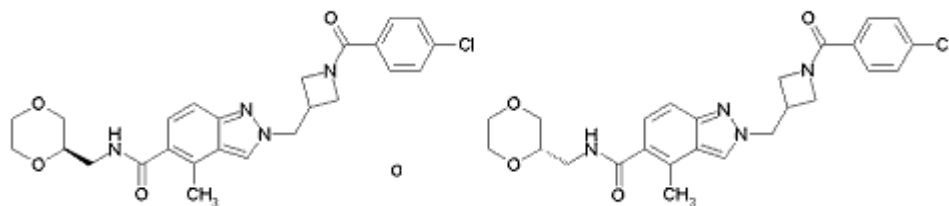
- 20 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 364 mg del compuesto del título a partir de 323 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 110 mg de 1,4-dioxan-2-ilmetilamina.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (9H), 2,50 (3H), 3,09 (1H), 3,16-3,29 (3H), 3,40-3,77 (8H), 3,86 (2H), 4,61 (2H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 8,14 (1H), 8,55 (1H).

Ejemplo 141b: clorhidrato de (+/-)-2-(azetidin-3-ilmetil)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



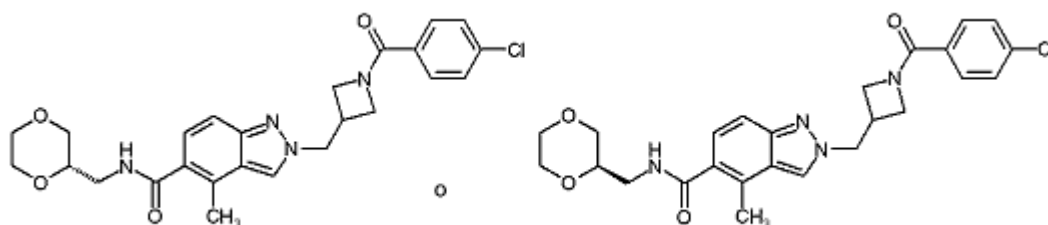
- 25 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 314 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 141a, se obtuvieron 274 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 142: (R o S)-2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil]-N-(1,4-dioxan-2-il-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



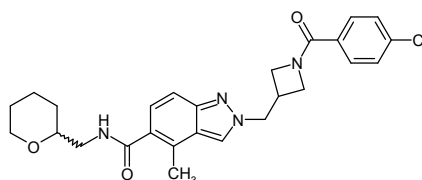
5 A partir de 172 mg del racemato preparado en el Ejemplo 141, se obtuvieron 60 mg del compuesto del título junto con 60 mg del enantiómero de elución más lenta (Ejemplo 143) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento B).
HPLC quiral analítica: 5,84 min.

Ejemplo 143: (S o R)-2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil]-N-(1,4-dioxan-2-il-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



10 A partir de 172 mg del racemato preparado en el Ejemplo 141, se obtuvieron 60 mg del compuesto del título junto con 60 mg del enantiómero de elución más rápida (Ejemplo 142) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento B).
HPLC quiral analítica: 6,28 min.

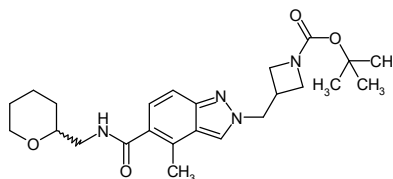
15 **Ejemplo 144:** (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil]-4-metil-N-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



20 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 144 mg del compuesto del título a partir de 255 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 144b y 130 mg de cloruro de 4-clorobenzoílo.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,10-1,23 (1H), 1,35-1,47 (3H), 1,61 (1H), 1,71-1,81 (1H), 2,48 (3H), 3,15-3,27 (4H), 3,37 (1H), 3,80-3,93 (2H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,36 (1H), 4,66 (2H), 7,14 (1H), 7,37 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,09 (1H), 8,54 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

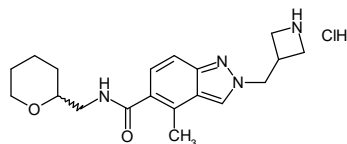
25 **Ejemplo 144a:** 3-([4-metil-5-[N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-carbamoil]-2H-indazol-2-il]metil)azetidin-1-carboxilato de (+/-)-*tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 342 mg del compuesto del título a partir de 323 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 141 mg de clorhidrato de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil-amina.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14-1,21 (1H), 1,33 (9H), 1,37-1,49 (3H), 1,61 (1H), 1,71-1,80 (1H), 2,49 (3H),

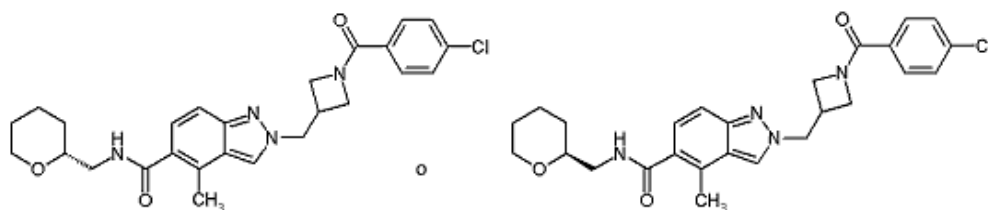
3,09 (1H), 3,21 (2H), 3,27-3,43 (2H), 3,69 (2H), 3,81-3,91 (3H), 4,61 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 8,06 (1H), 8,53 (1H).

Ejemplo 144b: clorhidrato de (+/-)-2-(azetidin-3-ilmetil)-4-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



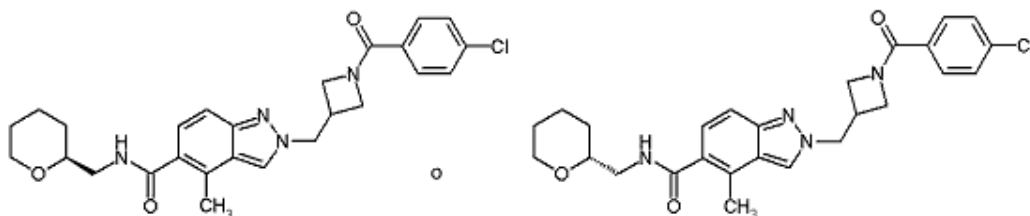
- 5 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 298 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 144a, se obtuvieron 261 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 145: (R o S)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-4-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



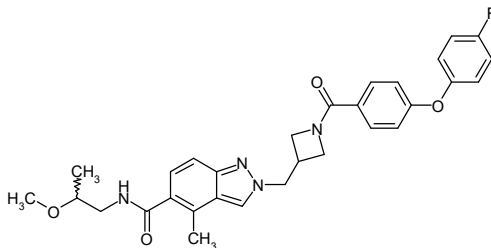
- 10 A partir de 140 mg del racemato preparado en el Ejemplo 144, se obtuvieron 43 mg del compuesto del título junto con 35 mg del enantiómero de elución más lenta (Ejemplo 146) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento C).
HPLC quiral analítica: 4,38 min.

- 15 **Ejemplo 146:** (S o R)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-4-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



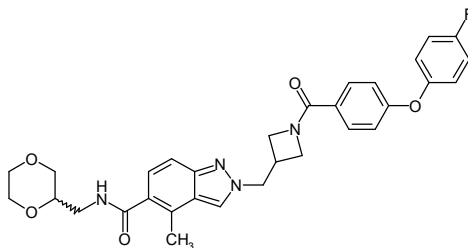
- 20 A partir de 140 mg del racemato preparado en el Ejemplo 144, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título junto con 43 mg del enantiómero de elución más rápida (Ejemplo 145) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento C).
HPLC quiral analítica: 4,88 min.

Ejemplo 147: (+/-)-2-([1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoyl]azetidin-3-il]metil)-N-(2-metoxi-propil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



- 25 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron de 42 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 138b y 28 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico, un material aún contaminado después de purificación por HPLC, que luego se purificó por una cromatografía de capa fina preparativa adicional con acetato de etilo / metanol en la relación 9:1 as fase móvil. Rendimiento de esta manera: 15 mg del compuesto del título.
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (3H), 2,64 (3H), 3,28 (1H), 3,36 (3H), 3,40 (1H), 3,57 (1H), 3,76 (1H), 3,97-4,46 (4H), 4,66 (2H), 6,14 (1H), 6,93 (2H), 6,97-7,11 (4H), 7,32 (1H), 7,51 (1H), 7,60 (2H), 8,00 (1H).

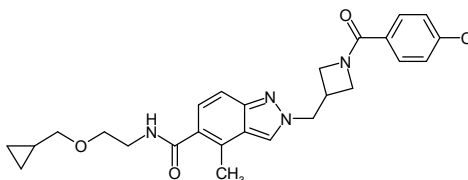
Ejemplo 148: (+/-)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]azetidin-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 18 mg del compuesto del título a partir de 43 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 141b y 26 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,13-3,28 (4H), 3,38-3,66 (4H), 3,67-3,77 (2H), 3,89 (1H), 4,07 (1H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,66 (2H), 6,94 (2H), 7,08-7,18 (3H), 7,24 (2H), 7,38 (1H), 7,60 (2H), 8,17 (1H), 8,55 (1H).

Ejemplo 149: 2-{{1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il}metil}-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

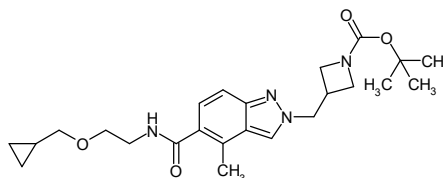


10 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 72 mg del compuesto del título a partir de 127 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 149b y 65 mg de cloruro de 4-clorobenzoílo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,17 (2H), 0,45 (2H), 0,99 (1H), 2,51-2,54 (3H), 3,20-3,28 (3H), 3,38 (2H), 3,51 (2H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 4,21 (1H), 4,39 (1H), 4,69 (2H), 7,18 (1H), 7,40 (1H), 7,50 (2H), 7,62 (2H), 8,12 (1H), 8,56 (1H).

15 El material de partida se preparó de la siguiente manera:

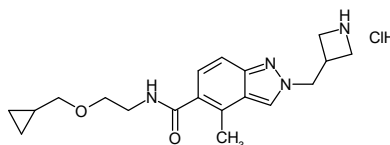
Ejemplo 149a: 3-[(5-{N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]carbamoyl}-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 448 mg del compuesto del título a partir de 400 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 133 mg de clorhidrato de 2-(ciclopropilmetoxi)etilamina.

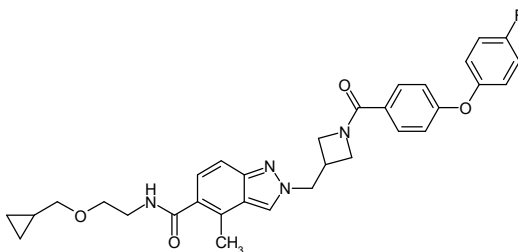
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,97 (1H), 1,33 (9H), 2,50 (3H), 3,09 (1H), 3,24 (2H), 3,36 (2H), 3,49 (2H), 3,69 (2H), 3,86 (2H), 4,61 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 8,08 (1H), 8,54 (1H).

Ejemplo 149b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



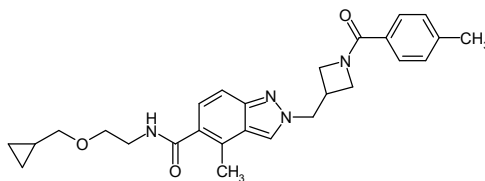
25 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 448 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 149a, se obtuvieron 390 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 150: N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



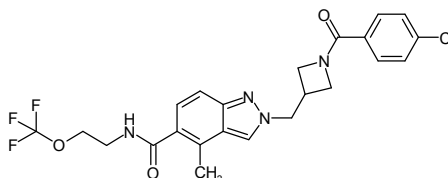
- 5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título a partir de 102 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 149b y 63 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,20 (2H), 0,54 (2H), 1,05 (1H), 2,65 (3H), 3,32 (2H), 3,35-3,45 (1H), 3,63-3,75 (4H), 3,99-4,50 (4H), 4,66 (2H), 6,22 (1H), 6,93 (2H), 6,97-7,11 (4H), 7,34 (1H), 7,51 (1H), 7,61 (2H), 8,00 (1H).

Ejemplo 151: N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-{{1-(4-metilbenzoil)azetidín-3-il}metil}-2H-indazol-5-carboxamida



- 10 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 55 mg del compuesto del título a partir de 127 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 149b y 46 mg de ácido 4-metilbenzoico.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,17 (2H), 0,45 (2H), 0,99 (1H), 2,33 (3H), 2,53 (3H), 3,19-3,28 (3H), 3,38 (2H), 3,51 (2H), 3,90 (1H), 4,09 (1H), 4,20 (1H), 4,38 (1H), 4,69 (2H), 7,18 (1H), 7,24 (2H), 7,41 (1H), 7,50 (2H), 8,11 (1H), 8,57 (1H).

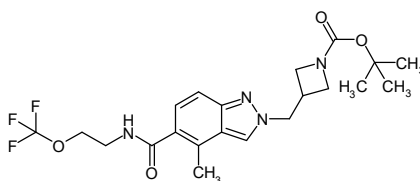
- 15 **Ejemplo 152:** 2-{{1-(4-clorobenzoil)azetidín-3-il}metil}-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida



- 20 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 122 mg del compuesto del título a partir de 234 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 152b y 115 mg de cloruro de 4-clorobenzoílo.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,52 (3H), 3,25 (1H), 3,54 (2H), 3,93 (1H), 4,11 (1H), 4,17-4,25 (3H), 4,40 (1H), 4,70 (2H), 7,19 (1H), 7,43 (1H), 7,50 (2H), 7,61 (2H), 8,38 (1H), 8,58 (1H).

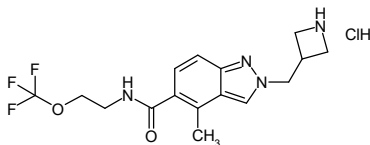
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 152a: 3-[(4-metil-5-{N-[2-(trifluorometoxi)etil]carbamoil}-2H-indazol-2-il)metil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



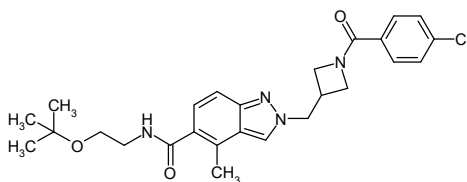
- 25 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 272 mg del compuesto del título a partir de 250 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 120 mg de clorhidrato de 2-(trifluorometoxi)etilamina.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,50 (3H), 3,08 (1H), 3,51 (2H), 3,70 (2H), 3,86 (2H), 4,17 (2H), 4,61 (2H), 7,16 (1H), 7,41 (1H), 8,36 (1H), 8,56 (1H).

Ejemplo 152b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 272 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 152a, se obtuvieron 240 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

5 **Ejemplo 153:** N-(2-*tert*-butoxi)etil-2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

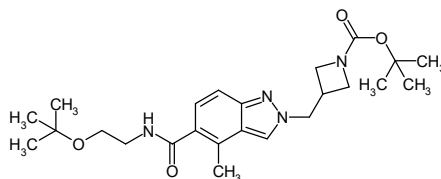


De forma análoga al Ejemplo 55) 12 mg del compuesto del título a partir de 160 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 153b) y 81 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,14 (9H), 2,53 (3H), 3,19-3,34 (3H), 3,43 (2H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 4,21 (1H), 4,39 (1H), 4,69 (2H), 7,18 (1H), 7,40 (1H), 7,50 (2H), 7,62 (2H), 8,05 (1H), 8,56 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

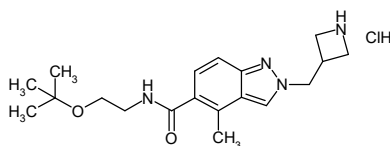
Ejemplo 153a: 3-({5-[N-(2-*tert*-butoxi)etil]carbamoil}-4-metil-2H-indazol-2-il)-metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 284 mg del compuesto del título a partir de 250 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 111 mg de clorhidrato de 2-*tert*-butoxi)etilamina.

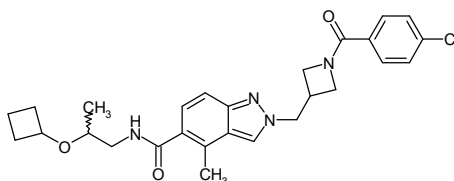
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,11 (9H), 1,32 (9H), 2,50 (3H), 3,08 (1H), 3,27 (2H), 3,40 (2H), 3,69 (2H), 3,86 (2H), 4,60 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 8,04 (1H), 8,54 (1H).

Ejemplo 153b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-N-(2-*tert*-butoxi)etil-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



20 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 284 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 153a, se obtuvieron 240 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 154: (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-N-[2-(ciclobutiloxi)propil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



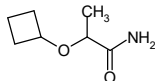
25 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 135 mg del compuesto del título a partir de 222 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 154d y 109 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,05 (3H), 1,39 (1H), 1,55 (1H), 1,80 (2H), 2,11 (2H), 2,50 (3H), 3,08-3,23 (3H), 3,55 (1H), 3,89 (1H), 4,03-4,13 (1H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,07

(1H), 8,53 (1H).

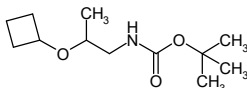
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 154a: (+/-)-2-(ciclobutiloxi)-propanamida



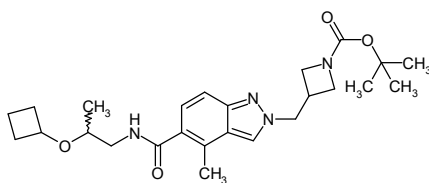
- 5 A una suspensión de 732 mg de hidruro de sodio en 15 ml de THF, 2,0 g de ciclobutanol en 0,5 ml de THF se añadieron gota a gota y se agitó durante 30 minutos a 25 °C. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y 2,11 g de (+/-) 2-bromopropanamida en 0,5 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota y luego se agitó durante 18 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo una vez con 75 ml diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío después de triturar. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano / 0-50 % de acetato de etilo. Rendimiento: 0,79 g del compuesto del título.
- 10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14 (3H), 1,38 (1H), 1,56 (1H), 1,83 (2H), 2,08 (2H), 3,62 (1H), 3,90 (1H), 7,07 (2H).

Ejemplo 154b: N-[2-(ciclobutiloxi)propil]carbamato de (+/-)-*terc*-butilo

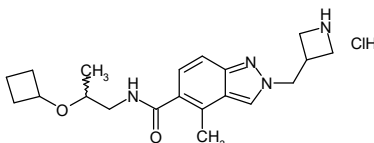


- 15 A una suspensión de 6,9 g de hidruro de litio y aluminio en 250 ml de THF, se añadieron cuidadosamente 6,5 g de la amida preparada en el Ejemplo 154a en 81 ml de THF gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó primero durante 30 minutos a 0 °C y luego se calentó durante 5 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se trató cuidadosamente con 20 g de sulfato de sodio decahidrato y 20 g de fluoruro de potasio y materia sólida se eliminó por filtración después brevemente. El filtrado se concentró al vacío. El residuo así obtenido (5,8 g) se disolvió sin ulterior purificación en 174 ml de diclorometano y se trató con 11,9 g de bicarbonato de di-*terc*-butilo. Después de agitar durante 16 horas a 25 °C, se concentró al vacío y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía doble en columna en gel de sílice con hexano / 0-40 % de acetato de etilo.
- 20 Rendimiento: 8,54 g del compuesto del título.
- 25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,94 (3H), 1,28-1,42 (10H), 1,53 (1H), 1,76 (2H), 2,07 (2H), 2,76 (1H), 2,90 (1H), 3,34 (1H), 3,92 (1H), 6,72 (1H).

Ejemplo 154c: 3-[(5-[N-[2-(ciclobutiloxi)propil]carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]azetidín-1-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo

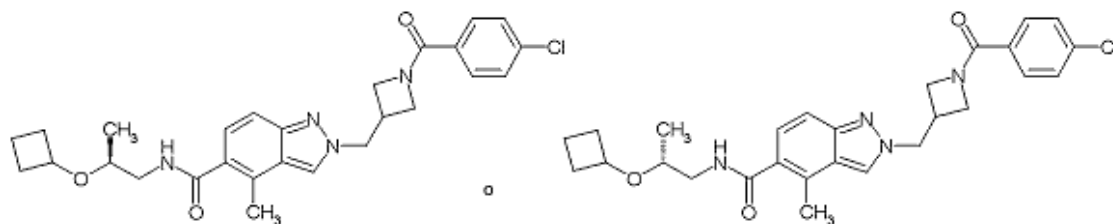


- 30 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 200 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 154b), se obtuvo 2-(ciclobutiloxi)propilamina como el clorhidrato que, sin ulterior purificación junto con 250 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c análogamente a Ejemplo 1, dio como resultado 259 mg del compuesto del título.
- ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,05 (3H), 1,32 (9H), 1,39 (1H), 1,55 (1H), 1,80 (2H), 2,11 (2H), 2,50 (3H), 3,02-3,17 (2H), 3,22 (1H), 3,54 (1H), 3,69 (2H), 3,86 (2H), 3,99 (1H), 4,61 (2H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 8,09 (1H), 8,55 (1H).
- 35 **Ejemplo 154d:** clorhidrato de (+/-)-2-(azetidín-3-ilmetil)-N-[2-(ciclobutiloxi)propil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



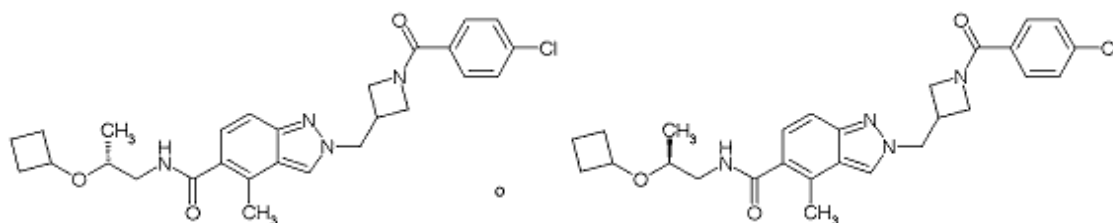
De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 259 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 154c, se obtuvieron 225 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 155: (S o R)-2-([1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil)-N-[2-(ciclobutiloxi)-propil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



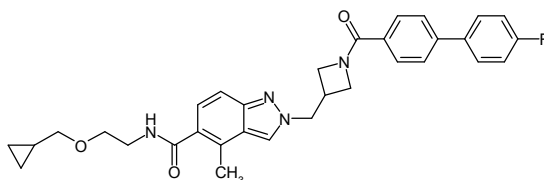
A partir de 135 mg del racemato preparado en el Ejemplo 154, se obtuvieron 41 mg del compuesto del título junto con 21 mg del enantiómero de elución más lenta (Ejemplo 156) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento A).
HPLC quiral analítica: 10,05 min.

Ejemplo 156: (R o S)-2-([1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil)-N-[2-(ciclobutiloxi)-propil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



A partir de 135 mg del racemato preparado en el Ejemplo 154, se obtuvieron 21 mg del compuesto del título junto con 41 mg del enantiómero de elución más rápida (Ejemplo 155) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento A).
HPLC quiral analítica: 13,14 min.

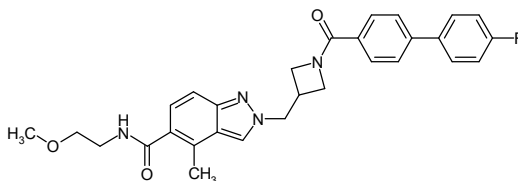
Ejemplo 157: N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-([1-([4'-fluorobifenil-4-il]carbonil)azetidin-3-il]metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 54 mg del compuesto del título a partir de 102 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 149b y 58 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,20 (2H), 0,54 (2H), 1,05 (1H), 2,66 (3H), 3,32 (2H), 3,42 (1H), 3,61-3,73 (4H), 4,09 (1H), 4,28 (1H), 4,38 (1H), 4,49 (1H), 4,69 (2H), 6,22 (1H), 7,10-7,18 (2H), 7,26 (2H), 7,35 (1H), 7,50-7,59 (3H), 7,70 (2H), 8,01 (1H).

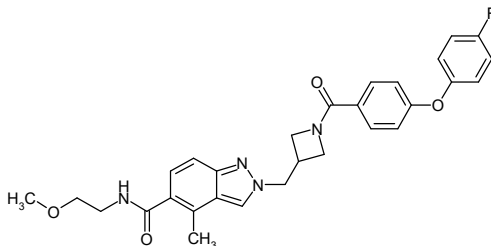
Ejemplo 158: 2-([1-([4'-fluorobifenil-4-il]carbonil)azetidin-3-il]metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 54 mg del compuesto del título a partir de 108 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 69 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,17-3,29 (4H), 3,36 (2H), 3,43 (2H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 4,24 (1H), 4,42 (1H), 4,68 (2H), 7,15 (1H), 7,29 (2H), 7,39 (1H), 7,63-7,78 (6H), 8,12 (1H), 8,56 (1H).

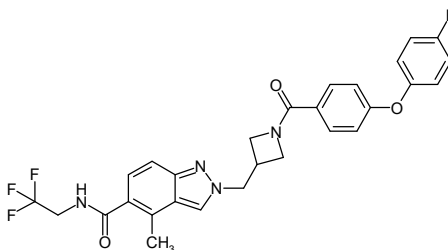
Ejemplo 159: 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título a partir de 108 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 74 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,65 (3H), 3,31-3,46 (4H), 3,58 (2H), 3,67 (2H), 4,06 (1H), 4,24 (1H), 4,40 (2H), 4,66 (2H), 6,15 (1H), 6,89-7,13 (6H), 7,33 (1H), 7,51 (1H), 7,61 (2H), 8,00 (1H).

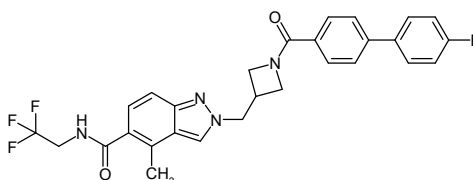
Ejemplo 160: 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título a partir de 115 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 74 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,65 (3H), 3,39 (1H), 3,97-4,52 (6H), 4,67 (2H), 6,04 (1H), 6,89-7,12 (6H), 7,31 (1H), 7,53 (1H), 7,60 (2H), 8,03 (1H).

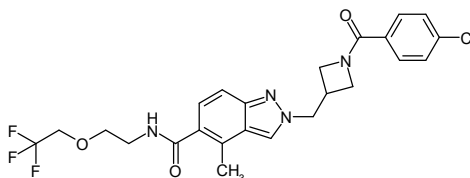
Ejemplo 161: 2-({1-[4'-(4-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título a partir de 115 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 69 mg de ácido 4'-(4-fluorobifenil-4-carboxílico).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,65 (3H), 3,42 (1H), 4,01-4,54 (6H), 4,69 (2H), 6,02 (1H), 7,15 (2H), 7,32 (1H), 7,51-7,62 (5H), 7,69 (2H), 8,04 (1H).

Ejemplo 162: 2-([1-(4-clorobenzoil)azetidín-3-il]metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida

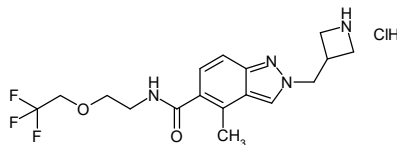


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 197 mg del compuesto del título a partir de 252 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 162a y 108 mg de cloruro de 4-clorobenzoílo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,22 (1H), 3,40 (2H), 3,69 (2H), 3,90 (1H), 4,03-4,13 (3H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,67 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 8,19 (1H), 8,55 (1H).

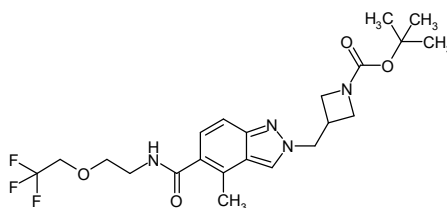
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 162a: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 583 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 162b, se obtuvieron 505 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

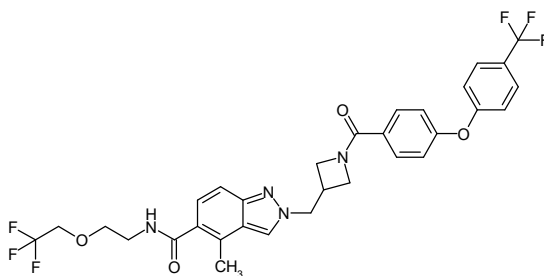
5 **Ejemplo 162b:** 3-[(4-metil-5-{N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]carbamoil}-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 580 mg del compuesto del título a partir de 500 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117c y 260 mg de clorhidrato de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilamina.

10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (9H), 2,50 (3H), 3,08 (1H), 3,40 (2H), 3,61-3,76 (4H), 3,86 (2H), 4,07 (2H), 4,61 (2H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 8,18 (1H), 8,55 (1H).

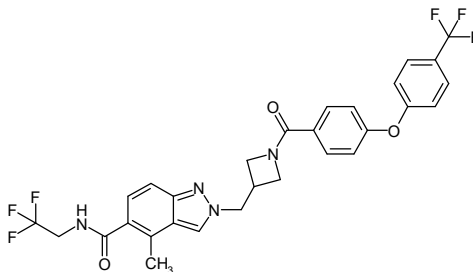
Ejemplo 163: 4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil) fenoxi]benzoil}azetidin-3-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



15 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 89 mg del compuesto del título a partir de 252 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 162a y 175 mg de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,49 (3H), 3,23 (1H), 3,40 (2H), 3,69 (2H), 3,90 (1H), 4,01-4,14 (3H), 4,21 (1H), 4,40 (1H), 4,68 (2H), 7,11 (2H), 7,15 (1H), 7,20 (2H), 7,39 (1H), 7,66 (2H), 7,75 (2H), 8,19 (1H), 8,56 (1H).

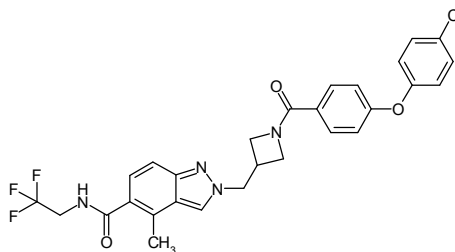
20 **Ejemplo 164:** 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi] benzoil}azetidin-3-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 64 mg del compuesto del título a partir de 225 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 149 mg de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico.

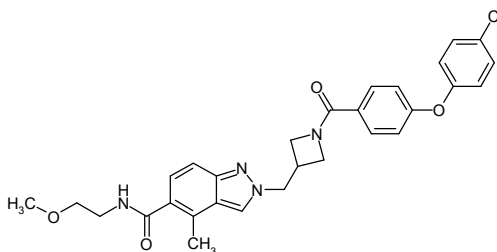
25 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,50 (3H), 3,24 (1H), 3,91 (1H), 3,95-4,15 (3H), 4,22 (1H), 4,40 (1H), 4,69 (2H), 7,11 (2H), 7,15-7,23 (3H), 7,43 (1H), 7,66 (2H), 7,75 (2H), 8,60 (1H), 8,79 (1H).

Ejemplo 165: 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



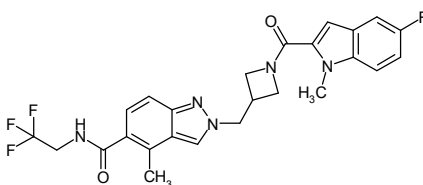
- 5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 97 mg del compuesto del título a partir de 225 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 131 mg de ácido 4-(4-clorofenoxi)benzoico.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,50 (3H), 3,23 (1H), 3,90 (1H), 3,96-4,12 (3H), 4,20 (1H), 4,38 (1H), 4,68 (2H), 7,00 (2H), 7,09 (2H), 7,18 (1H), 7,40-7,48 (3H), 7,62 (2H), 8,60 (1H), 8,79 (1H)

Ejemplo 166: 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



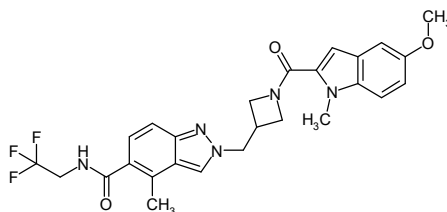
- 10 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 99 mg del compuesto del título a partir de 225 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 140 mg de ácido 4-(4-clorofenoxi)benzoico.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,16-3,27 (4H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,89 (1H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,38 (1H), 4,67 (2H), 7,00 (2H), 7,09 (2H), 7,15 (1H), 7,38 (1H), 7,45 (2H), 7,62 (2H), 8,12 (1H), 8,55 (1H).

15 **Ejemplo 167:** 2-({1-[(5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



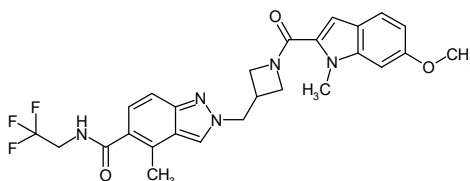
- 20 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 82 mg de ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,66 (3H), 2,80 (3H), 3,36-3,51 (1H), 4,01 (3H), 4,04-4,63 (6H), 4,70 (2H), 6,03 (1H), 6,68 (1H), 7,08 (1H), 7,22-7,36 (3H), 7,55 (1H), 8,05 (1H).

Ejemplo 168: 2-({1-[(5-metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



- 25 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 15 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 87 mg de ácido 5-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,66 (3H), 3,43 (1H), 3,84 (3H), 4,00 (3H), 4,03-4,59 (6H), 4,70 (2H), 6,02 (1H), 6,66 (1H), 7,02 (1H), 7,27-7,35 (3H), 7,56 (1H), 8,06 (1H).

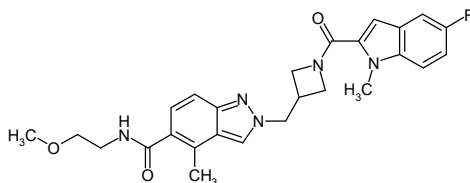
Ejemplo 169: 2-({1-[(6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 57 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 87 mg de ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,66 (3H), 3,43 (1H), 3,89 (3H), 3,99 (3H), 4,05-4,60 (6H), 4,70 (2H), 6,01 (1H), 6,69 (1H), 6,77 (1H), 6,81 (1H), 7,32 (1H), 7,48 (1H), 7,56 (1H), 8,05 (1H).

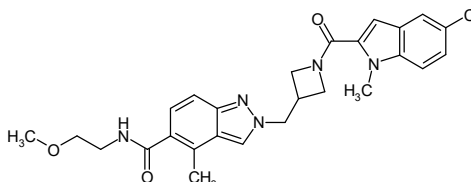
Ejemplo 170: 2-({1-[(5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



10 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 95 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 87 mg de ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,65 (3H), 3,35-3,51 (4H), 3,58 (2H), 3,67 (2H), 4,01 (3H), 4,02-4,62 (4H), 4,69 (2H), 6,15 (1H), 6,68 (1H), 7,08 (1H), 7,21-7,38 (3H), 7,53 (1H), 8,02 (1H).

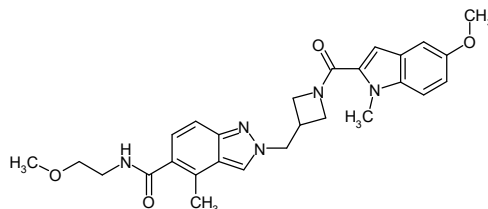
15 **Ejemplo 171:** 2-({1-[(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 90 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y ácido 95 mg de 5-cloro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,66 (3H), 3,37-3,49 (4H), 3,58 (2H), 3,67 (2H), 4,00 (3H), 4,08 (1H), 4,37 (2H), 4,56 (1H), 4,70 (2H), 6,15 (1H), 6,66 (1H), 7,27-7,38 (3H), 7,53 (1H), 7,58 (1H), 8,02 (1H).

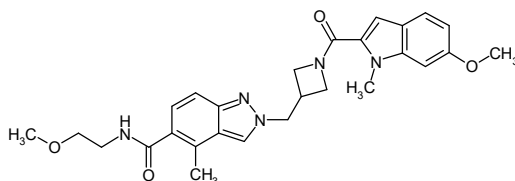
Ejemplo 172: N-(2-metoxietil)-2-({1-[(5-metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil] azetidín-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



25 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 86 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 93 mg de ácido 5-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,65 (3H), 3,36-3,50 (4H), 3,58 (2H), 3,67 (2H), 3,84 (3H), 4,00 (3H), 4,07 (1H), 4,35 (2H), 4,55 (1H), 4,69 (2H), 6,15 (1H), 6,66 (1H), 6,97-7,06 (2H), 7,28 (1H), 7,34 (1H), 7,53 (1H), 8,02 (1H).

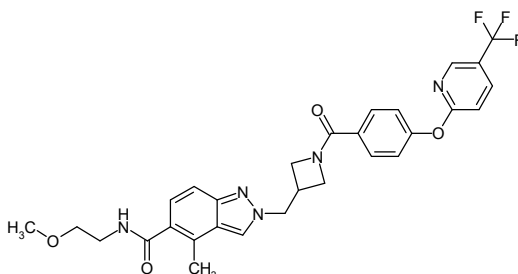
Ejemplo 173: N-(2-metoxietil)-2-({1-[(6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil] azetidin-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 97 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 93 mg de ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,66 (3H), 3,37-3,47 (4H), 3,58 (2H), 3,67 (2H), 3,89 (3H), 3,99 (3H), 4,02-4,60 (4H), 4,69 (2H), 6,15 (1H), 6,69 (1H), 6,77 (1H), 6,81 (1H), 7,34 (1H), 7,48 (1H), 7,53 (1H), 8,02 (1H).

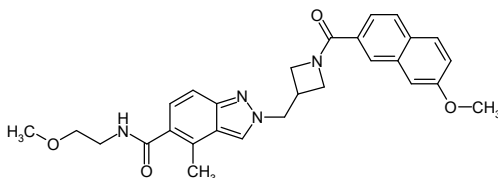
Ejemplo 174: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-{{1-(4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi] benzoil)azetidin-3-il}metil}-2H-indazol-5-carboxamida



10 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 66 mg del compuesto del título a partir de 135 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 96 mg de ácido 4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,50 (3H), 3,18-3,27 (4H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,91 (1H), 4,10 (1H), 4,24 (1H), 4,42 (1H), 4,68 (2H), 7,15 (1H), 7,24 (2H), 7,28 (1H), 7,39 (1H), 7,67 (2H), 8,12 (1H), 8,24 (1H), 8,56 (2H).

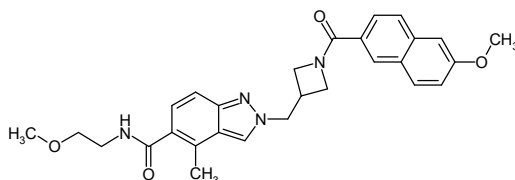
15 **Ejemplo 175:** N-(2-metoxietil)-2-[[1-(7-metoxi-2-naftoil)azetidin-3-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 72 mg del compuesto del título a partir de 135 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 69 mg de ácido 7-metoxi-naftalen-2-carboxílico.

20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,50 (3H), 3,21-3,28 (4H), 3,36 (2H), 3,42 (2H), 3,85 (3H), 3,93-3,99 (1H), 4,14 (1H), 4,26 (1H), 4,47 (1H), 4,69 (2H), 7,15 (1H), 7,22 (1H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,50 (1H), 7,81-7,88 (2H), 8,05 (1H), 8,12 (1H), 8,56 (1H).

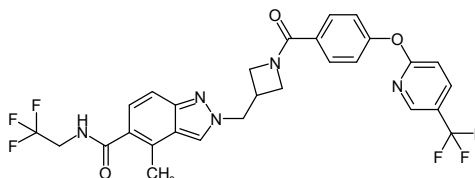
Ejemplo 176: N-(2-metoxietil)-2-[[1-(6-metoxi-2-naftoil)azetidin-3-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



25 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 72 mg del compuesto del título a partir de 135 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 117e y 69 mg de ácido 6-metoxinaftalen-2-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (3H), 3,21-3,28 (4H), 3,33-3,39 (2H), 3,42 (2H), 3,86 (3H), 3,91-3,98 (1H), 4,13 (1H), 4,27 (1H), 4,48 (1H), 4,69 (2H), 7,15 (1H), 7,19 (1H), 7,34 (1H), 7,38 (1H), 7,63 (1H), 7,82 (1H), 7,92 (1H), 8,08-8,14 (2H), 8,56 (1H).

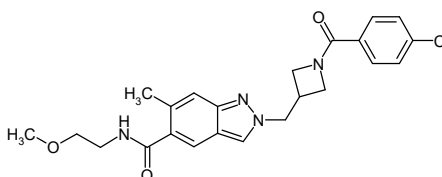
Ejemplo 177: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[1-(4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoil)azetidin-3-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 68 mg del compuesto del título a partir de 170 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 129b y 113 mg de ácido 4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,35 (3H), 3,21 (1H), 3,89 (1H), 3,96-4,13 (3H), 4,21 (1H), 4,40 (1H), 4,68 (2H), 7,24 (2H), 7,28 (1H), 7,40 (1H), 7,66 (2H), 7,72 (1H), 8,24 (1H), 8,48 (1H), 8,56 (1H), 8,89 (1H).

Ejemplo 178: 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil]-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida

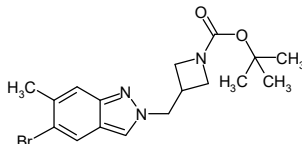


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 154 mg del compuesto del título a partir de 210 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 119 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,19 (1H), 3,24 (3H), 3,34 (2H), 3,42 (2H), 3,87 (1H), 4,07 (1H), 4,16 (1H), 4,34 (1H), 4,65 (2H), 7,35 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 7,63 (1H), 8,21 (1H), 8,41 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 178a: 3-[(5-bromo-6-metil-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

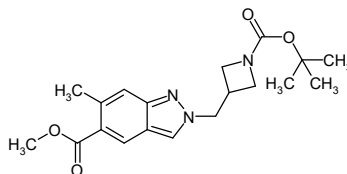


A una solución de 6,18 g de 5-bromo-6-metil-1H-indazol y 15 g de 3-[(tosil-oxi)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 200 ml de DMF se añadieron 9,54 g de carbonato de cesio y 10,8 g de yoduro de tetrabutilamonio a 25 °C y esto luego se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se trató con 1:1 hexano / éter y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con porciones de 250 ml de 1:1 hexano / éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío después de triturar.

El residuo así obtenido se purificó por cromatografía doble en columna en gel de sílice con hexano / 0-20 % de acetato de etilo. Se obtuvieron 2,88 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,37 (3H), 3,05 (1H), 3,67 (2H), 3,85 (2H), 4,59 (2H), 7,56 (1H), 7,97 (1H), 8,33 (1H).

Ejemplo 178b: 2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidin-3-il]metil]-6-metil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

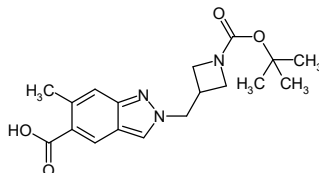


A una solución de 730 mg del bromuro preparado en el Ejemplo 178a en 17,5 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,23 ml de metanol, 145 mg de trans-bis(acetato)-bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)-bencil]dipaladio (II), 877 mg de DBU y 760 mg de hexacarbonilo de molibdeno. Esta mezcla de reacción se calentó luego en el microondas (120 watts) durante 20 minutos a 125 °C. Siete preparaciones más se realizaron de la misma manera y todo se elaboró en conjunto. Para ello, se concentraron al vacío y el residuo se extrajo en agua y acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con porciones de 75 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas

combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío después de triturar. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía doble en columna en gel de sílice con hexano / 0-30 % de acetato de etilo. Rendimiento: 4,0 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,52 (3H), 3,07 (1H), 3,69 (2H), 3,86 (2H), 3,78 (3H), 4,62 (2H), 7,43 (1H), 8,33 (1H), 8,53 (1H).

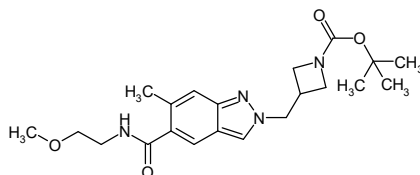
Ejemplo 178c: ácido 2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il]metil]-6-metil-2H-indazol-5-carboxílico



De forma análoga al Ejemplo 1d, se obtuvieron 3,2 g del compuesto del título a partir de 4,0 g del éster preparado en el Ejemplo 178b.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,53 (3H), 3,07 (1H), 3,69 (2H), 3,86 (2H), 4,61 (2H), 7,39 (1H), 8,31 (1H), 8,50 (1H), 12,48 (1H).

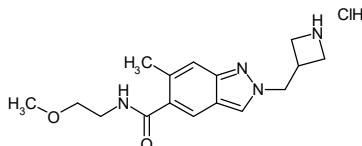
Ejemplo 178d: 3-{{5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-6-metil-2H-indazol-2-il}-metil}azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 603 mg del compuesto del título a partir de 500 mg del ácido preparado en el Ejemplo 178c y 109 mg de 2-metoxietilamina.

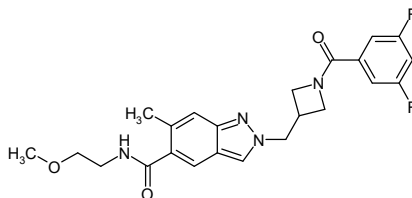
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,34 (3H), 3,06 (1H), 3,25 (3H), 3,32-3,45 (4H), 3,67 (2H), 3,84 (2H), 4,59 (2H), 7,35 (1H), 7,64 (1H), 8,21 (1H), 8,41 (1H).

Ejemplo 178e: clorhidrato de 2-(azetidín-3-ilmetil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 250 mg de la amida preparada en el Ejemplo 178d, se obtuvieron 275 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

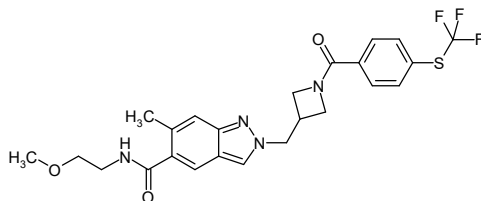
Ejemplo 179: 2-[[1-(3,5-Difluorobenzoil)azetidín-3-il]metil]-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 51 mg del compuesto del título a partir de 77 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 44 mg de cloruro de 3,5-difluorobenzóilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,33 (3H), 3,18 (1H), 3,24 (3H), 3,34 (2H), 3,42 (2H), 3,87 (1H), 4,03-4,11 (1H), 4,20 (1H), 4,38 (1H), 4,65 (2H), 7,20-7,28 (2H), 7,34 (1H), 7,36-7,45 (2H), 7,64 (1H), 8,22 (1H), 8,42 (1H).

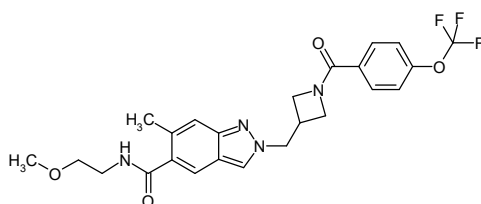
Ejemplo 180: N-(2-metoxietil)-6-metil-2-[(1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil} azetidin-3-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 43 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 34 mg de cloruro de 4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,20 (1H), 3,24 (3H), 3,34 (2H), 3,42 (2H), 3,89 (1H), 4,09 (1H), 4,17 (1H), 4,36 (1H), 4,65 (2H), 7,34 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (2H), 7,76 (2H), 8,21 (1H), 8,41 (1H).

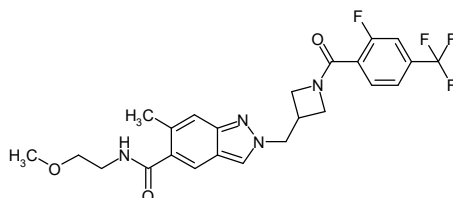
Ejemplo 181: N-(2-metoxietil)-6-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 221 mg del compuesto del título a partir de 294 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 214 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,20 (1H), 3,25 (3H), 3,34 (2H), 3,42 (2H), 3,89 (1H), 4,08 (1H), 4,18 (1H), 4,36 (1H), 4,65 (2H), 7,35 (1H), 7,40 (2H), 7,64 (1H), 7,70 (2H), 8,21 (1H), 8,42 (1H).

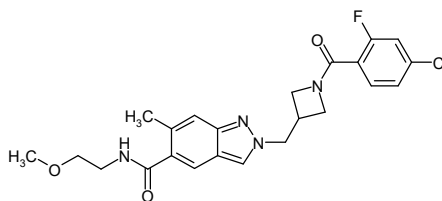
Ejemplo 182: 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]azetidin-3-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 11 mg del compuesto del título a partir de 43 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 32 mg de cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,33 (3H), 3,20 (1H), 3,24 (3H), 3,35 (2H), 3,42 (2H), 3,86- 3,95 (2H), 4,02-4,16 (2H), 4,65 (2H), 7,34 (1H), 7,61-7,69 (3H), 7,79 (1H), 8,21 (1H), 8,41 (1H).

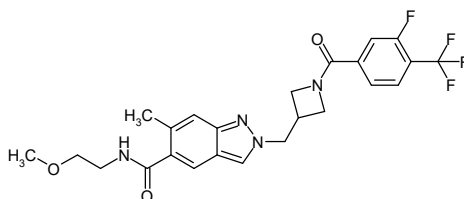
Ejemplo 183: 2-([1-(4-cloro-2-fluorobenzoil)azetidin-3-il]metil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron de 70 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 44 mg de cloruro de 4-cloro-2-fluorobenzoilo, se obtuvo un material aún contaminado después de la purificación por HPLC, que luego se purificó por cromatografía de capa fina preparativa adicional con acetato de etilo / metanol en la relación 9:1 como fase móvil. Esto dio 12 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,19 (1H), 3,25 (3H), 3,34 (2H), 3,42 (2H), 3,84-3,93 (2H), 4,02-4,10 (2H), 4,64 (2H), 7,32-7,36 (2H), 7,46 (1H), 7,53 (1H), 7,63 (1H), 8,22 (1H), 8,41 (1H).

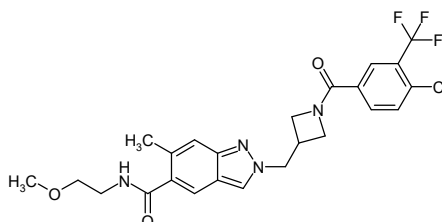
Ejemplo 184: 2-({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 32 mg del compuesto del título a partir de 70 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 52 mg de cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,20 (1H), 3,24 (3H), 3,30-3,38 (2H), 3,42 (2H), 3,90 (1H), 4,10 (1H), 4,19 (1H), 4,38 (1H), 4,66 (2H), 7,34 (1H), 7,57 (1H), 7,60-7,67 (2H), 7,85 (1H), 8,21 (1H), 8,41 (1H).

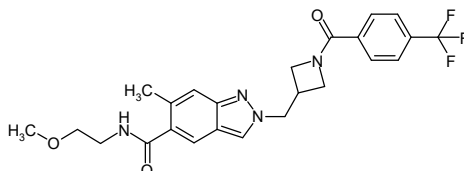
Ejemplo 185: 2-({1-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 70 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 55 mg de cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,19 (1H), 3,24 (3H), 3,34 (2H), 3,42 (2H), 3,89 (1H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 4,35-4,43 (1H), 4,65 (2H), 7,33 (1H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 7,85 (1H), 7,93 (1H), 8,21 (1H), 8,40 (1H).

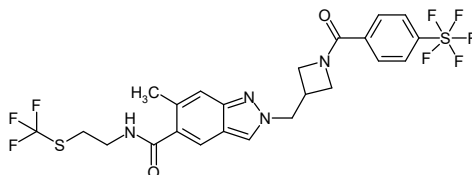
Ejemplo 186: N-(2-metoxietil)-6-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoil]azetidín-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 31 mg del compuesto del título a partir de 70 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 47 mg de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,20 (1H), 3,24 (3H), 3,35 (2H), 3,42 (2H), 3,90 (1H), 4,06-4,21 (2H), 4,35 (1H), 4,66 (2H), 7,34 (1H), 7,63 (1H), 7,73-7,82 (4H), 8,21 (1H), 8,41 (1H).

Ejemplo 187: 6-metil-2-({1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida

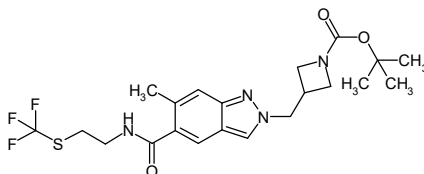


De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título a partir de 170 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 187b y 103 mg de ácido 4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,36 (3H), 3,12-3,23 (3H), 3,49 (2H), 3,91 (1H), 4,06-4,21 (2H), 4,36 (1H), 4,66 (2H), 7,36 (1H), 7,69 (1H), 7,76 (2H), 7,95 (2H), 8,44 (1H), 8,46 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

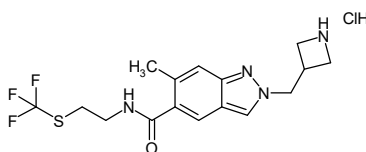
Ejemplo 187a: 3-([6-metil-5-(N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}carbamoil)-2H-indazol-2-il]metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 998 mg del compuesto del título a partir de 800 mg del ácido preparado en el Ejemplo 178c y 336 mg de 2-[(trifluorometil)sulfanil]etilamina.

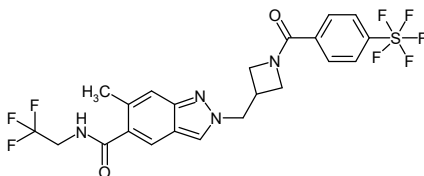
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,36 (3H), 3,06 (1H), 3,13-3,21 (2H), 3,49 (2H), 3,67 (2H), 3,84 (2H), 4,59 (2H), 7,37 (1H), 7,70 (1H), 8,44 (1H), 8,47 (1H).

Ejemplo 187b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-6-metil-N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a), a partir de 395 mg de la amida preparada en el Ejemplo 187a), se obtuvieron 402 mg del compuesto del título que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

Ejemplo 188: 6-metil-2-([1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoil]azetidin-3-il]metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

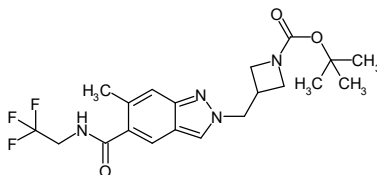


De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 25 mg del compuesto del título a partir de 136 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 188b y 93 mg de ácido 4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,20 (1H), 3,91 (1H), 3,95-4,21 (4H), 4,36 (1H), 4,67 (2H), 7,38 (1H), 7,71 (1H), 7,76 (2H), 7,95 (2H), 8,45 (1H), 8,86 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

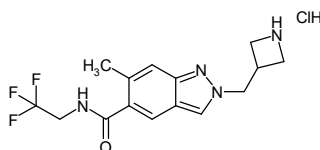
Ejemplo 188a: 3-([6-metil-5-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2H-indazol-2-il]metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 550 mg del compuesto del título a partir de 560 mg del ácido preparado en el Ejemplo 178c y 160 mg de 2,2,2-trifluoroetilamina.

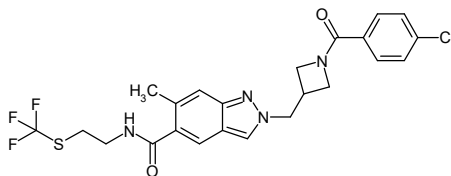
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,34 (3H), 3,06 (1H), 3,67 (2H), 3,84 (2H), 3,93-4,10 (2H), 4,60 (2H), 7,40 (1H), 7,71 (1H), 8,46 (1H), 8,88 (1H).

Ejemplo 188b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 550 mg de la amida preparada en el Ejemplo 188a, se obtuvieron 530 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

Ejemplo 189: 2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-6-metil-N-{2-[(trifluorometil) sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida

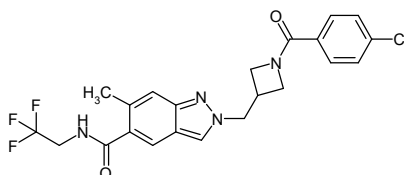


5

De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 45 mg del compuesto del título a partir de 170 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 187b y 80 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,39 (3H), 3,17-3,27 (3H), 3,52 (2H), 3,90 (1H), 4,10 (1H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,68 (2H), 7,39 (1H), 7,50 (2H), 7,61 (2H), 7,72 (1H), 8,47 (1H), 8,49 (1H).

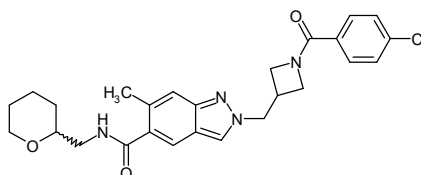
10 **Ejemplo 190:** 2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 60 mg del compuesto del título a partir de 136 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 188b y 72 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,20 (1H), 3,87 (1H), 3,94-4,11 (3H), 4,16 (1H), 4,35 (1H), 4,66 (2H), 7,39 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 7,71 (1H), 8,46 (1H), 8,89 (1H).

Ejemplo 191: (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-6-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida

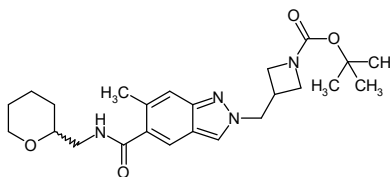


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 49 mg del compuesto del título a partir de 120 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 191b y 61 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08-1,23 (1H), 1,36-1,49 (3H), 1,62 (1H), 1,72-1,80 (1H), 2,34 (3H), 3,10-3,43 (5H), 3,80-3,92 (2H), 4,07 (1H), 4,16 (1H), 4,34 (1H), 4,65 (2H), 7,34 (1H), 7,47 (2H), 7,59 (2H), 7,63 (1H), 8,16 (1H), 8,40 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

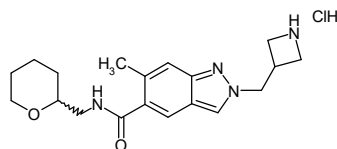
25 **Ejemplo 191a:** 3-({6-metil-5-[N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-carbamoil]-2H-indazol-2-il}metil)azetidin-1-carboxilato de (+/-)-*tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 140 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del ácido preparado en el Ejemplo 178c y 105 mg de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetilamina.

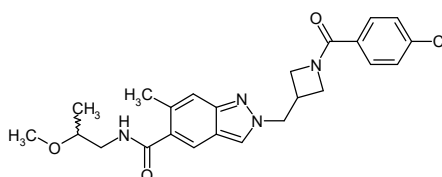
30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,07-1,24 (1H), 1,27-1,49 (12H), 1,62 (1H), 1,76 (1H), 2,33 (3H), 3,06 (1H), 3,20 (2H), 3,29-3,45 (2H), 3,67 (2H), 3,78-3,90 (3H), 4,59 (2H), 7,35 (1H), 7,63 (1H), 8,16 (1H), 8,40 (1H).

Ejemplo 191b: clorhidrato de (+/-)-2-(azetidin-3-ilmetil)-6-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 140 mg de la amida preparada en el Ejemplo 191a, se obtuvieron 132 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

Ejemplo 192: (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-N-(2-metoxipropil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida

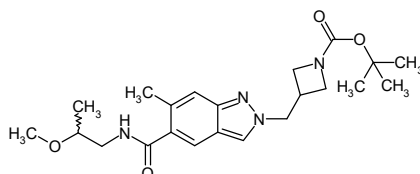


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 89 mg del compuesto del título a partir de 151 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 192b y 82 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (3H), 2,34 (3H), 3,13-3,32 (6H), 3,43 (1H), 3,87 (1H), 4,07 (1H), 4,16 (1H), 4,34 (1H), 4,65 (2H), 7,35 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 7,63 (1H), 8,18 (1H), 8,41 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

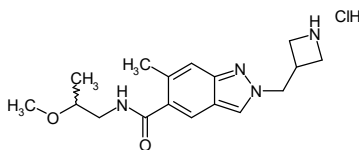
Ejemplo 192a: 3-({5-[N-(2-metoxipropil)carbamoyl]-6-metil-2H-indazol-2-il}metil)azetidin-1-carboxilato de (+/-)-*tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 358 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del ácido preparado en el Ejemplo 178c y 77 mg de 2-metoxipropan-1-amina.

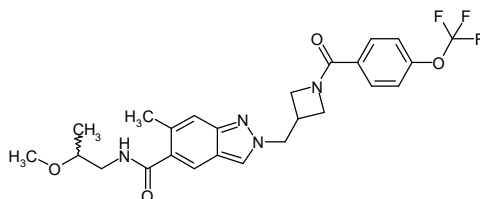
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (3H), 1,32 (9H), 2,34 (3H), 3,06 (1H), 3,13-3,31 (5H), 3,43 (1H), 3,67 (2H), 3,84 (2H), 4,59 (2H), 7,35 (1H), 7,64 (1H), 8,18 (1H), 8,40 (1H).

Ejemplo 192b: clorhidrato de (+/-)-2-(azetidin-3-ilmetil)-N-(2-metoxipropil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a), a partir de 358 mg de la amida preparada en el Ejemplo 192a), se obtuvieron 319 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

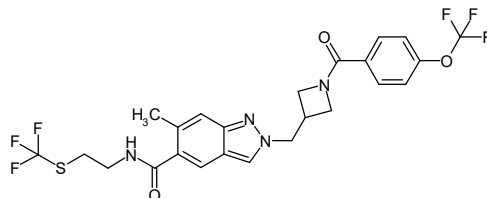
Ejemplo 193: (+/-)-N-(2-metoxipropil)-6-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoyl]-azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 87 mg del compuesto del título a partir de 151 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 192b y 106 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoylo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (3H), 2,34 (3H), 3,13-3,31 (6H), 3,43 (1H), 3,88 (1H), 4,08 (1H), 4,17 (1H), 4,36 (1H), 4,65 (2H), 7,35 (1H), 7,40 (2H), 7,64 (1H), 7,70 (2H), 8,18 (1H), 8,41 (1H).

Ejemplo 194: 6-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida

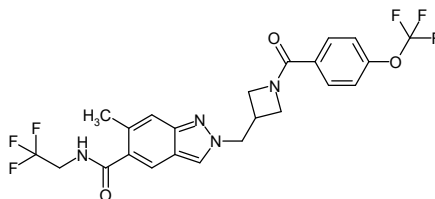


5

De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 87 mg del compuesto del título a partir de 173 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 187b y 105 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,36 (3H), 3,11-3,24 (3H), 3,49 (2H), 3,89 (1H), 4,09 (1H), 4,17 (1H), 4,36 (1H), 4,66 (2H), 7,36 (1H), 7,40 (2H), 7,66-7,74 (3H), 8,44 (1H), 8,46 (1H).

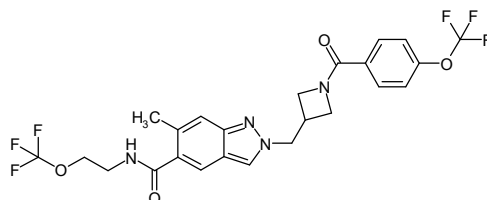
10 **Ejemplo 195:** 6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 70 mg del compuesto del título a partir de 170 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 188b y 116 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,35 (3H), 3,21 (1H), 3,89 (1H), 3,95-4,13 (3H), 4,18 (1H), 4,36 (1H), 4,67 (2H), 7,40 (3H), 7,66-7,75 (3H), 8,45 (1H), 8,86 (1H).

Ejemplo 196: 6-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidín-3-il}metil)-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida

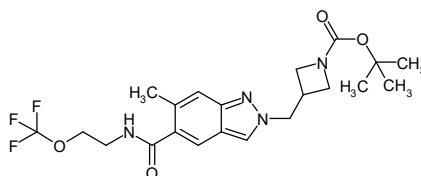


20 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 22 mg del compuesto del título a partir de 179 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 196b y 113 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,20 (1H), 3,50 (2H), 3,89 (1H), 4,08 (1H), 4,14-4,21 (3H), 4,36 (1H), 4,66 (2H), 7,36 (1H), 7,40 (2H), 7,66 (1H), 7,70 (2H), 8,44 (1H), 8,46 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

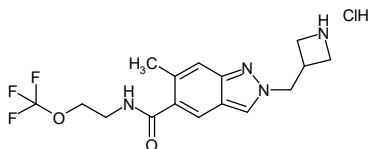
25 **Ejemplo 196a:** 3-[(6-metil-5-{N-[2-(trifluorometoxi)etil]carbamoil}-2H-indazol-2-il)metil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 417 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del ácido preparado en el Ejemplo 178c y 144 mg de clorhidrato de 2-(trifluorometoxi)etilamina.

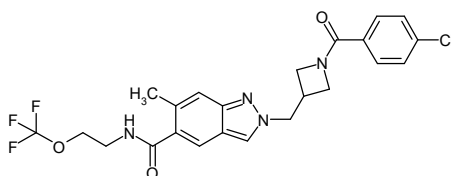
30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 2,34 (3H), 3,06 (1H), 3,50 (2H), 3,68 (2H), 3,84 (2H), 4,16 (2H), 4,59 (2H), 7,37 (1H), 7,66 (1H), 8,44 (1H), 8,46 (1H).

Ejemplo 196b: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-6-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 417 mg de la amida preparada en el Ejemplo 196a, se obtuvieron 369 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

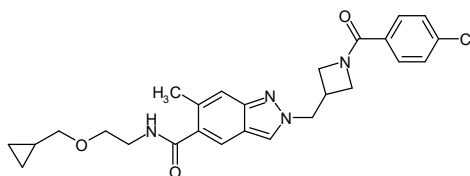
5 **Ejemplo 197:** 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil]-6-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 41 mg del compuesto del título a partir de 179 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 196b y 88 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,34 (3H), 3,19 (1H), 3,50 (2H), 3,87 (1H), 4,07 (1H), 4,13-4,21 (3H), 4,34 (1H), 4,65 (2H), 7,36 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 7,66 (1H), 8,44 (1H), 8,46 (1H).

Ejemplo 198: 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil]-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida

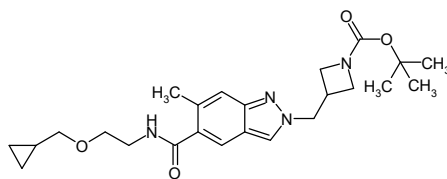


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 107 mg del compuesto del título a partir de 214 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 198b y 109 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,97 (1H), 2,34 (3H), 3,12-3,26 (3H), 3,34 (2H), 3,47 (2H), 3,87 (1H), 4,07 (1H), 4,16 (1H), 4,34 (1H), 4,65 (2H), 7,35 (1H), 7,48 (2H), 7,59 (2H), 7,63 (1H), 8,21 (1H), 8,42 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

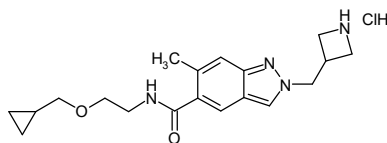
Ejemplo 198a: 3-[(5-{N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]carbamoil}-6-metil-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 247 mg del compuesto del título a partir de 245 mg del ácido preparado en el Ejemplo 178c y 82 mg de clorhidrato de 2-(ciclopropilmetoxi)etilamina.

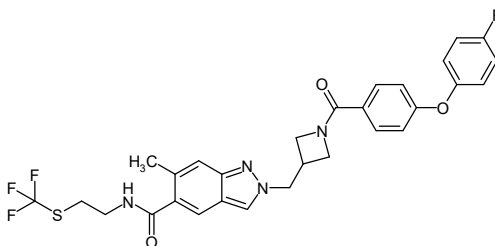
20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,14 (2H), 0,43 (2H), 0,97 (1H), 1,32 (9H), 2,35 (3H), 3,06 (1H), 3,23 (2H), 3,34 (2H), 3,48 (2H), 3,67 (2H), 3,85 (2H), 4,59 (2H), 7,35 (1H), 7,64 (1H), 8,18 (1H), 8,41 (1H).

25 **Ejemplo 198b:** clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 247 mg de la amida preparada en el Ejemplo 198a, se obtuvieron 214 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

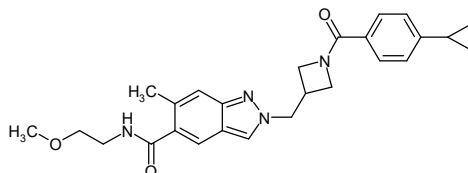
Ejemplo 199: 2-([1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]azetidin-3-il]metil)-6-metil-N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida



5 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 56 mg del compuesto del título a partir de 173 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 187b y 98 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,38 (3H), 3,16-3,27 (3H), 3,52 (2H), 3,90 (1H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,38 (1H), 4,68 (2H), 6,97 (2H), 7,14 (2H), 7,27 (2H), 7,39 (1H), 7,62 (2H), 7,72 (1H), 8,47 (1H), 8,49 (1H).

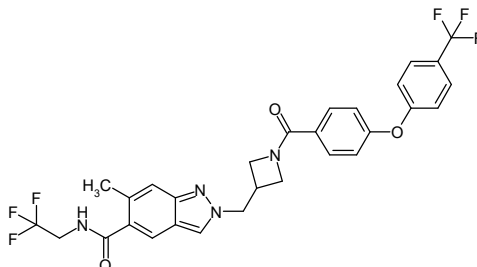
Ejemplo 200: 2-([1-(4-ciclopropilbenzoil)azetidin-3-il]metil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



10 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 86 mg del compuesto del título a partir de 168 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 80 mg de ácido 4-ciclopropilbenzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,71 (2H), 0,99 (2H), 1,95 (1H), 2,37 (3H), 3,21 (1H), 3,27 (3H), 3,37 (2H), 3,45 (2H), 3,88 (1H), 4,07 (1H), 4,17 (1H), 4,35 (1H), 4,67 (2H), 7,12 (2H), 7,38 (1H), 7,47 (2H), 7,66 (1H), 8,22 (1H), 8,44 (1H).

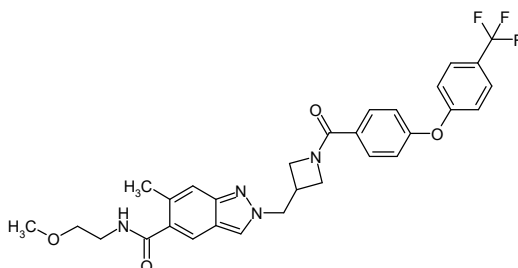
15 **Ejemplo 201:** 6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-([1-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi] benzoil]azetidin-3-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida



20 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 71 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 188b y 95 mg de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,21 (1H), 3,88 (1H), 3,95-4,13 (3H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,67 (2H), 7,11 (2H), 7,19 (2H), 7,39 (1H), 7,65 (2H), 7,69-7,79 (3H), 8,47 (1H), 8,88 (1H).

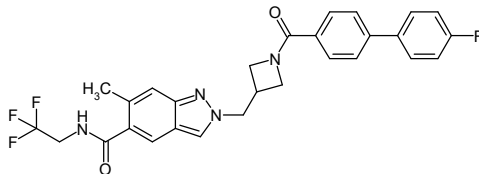
Ejemplo 202: N-(2-metoxietil)-6-metil-2-([1-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil]azetidin-3-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida



25 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 108 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 102 mg de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,14-3,26 (4H), 3,34 (2H), 3,42 (2H), 3,88 (1H), 4,07 (1H), 4,19 (1H), 4,37 (1H), 4,66 (2H), 7,11 (2H), 7,19 (2H), 7,35 (1H), 7,61-7,68 (3H), 7,75 (2H), 8,21 (1H), 8,42 (1H).

Ejemplo 203: 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

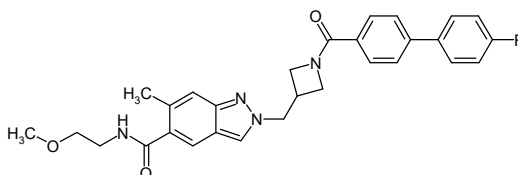


5

De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 104 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 188b y 73 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,22 (1H), 3,90 (1H), 3,95-4,14 (3H), 4,21 (1H), 4,40 (1H), 4,68 (2H), 7,28 (2H), 7,40 (1H), 7,60-7,77 (7H), 8,48 (1H), 8,89 (1H).

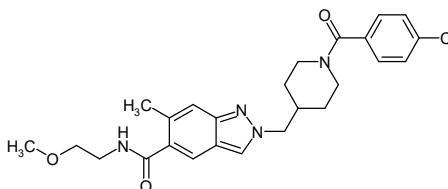
10 **Ejemplo 204:** 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 73 mg del compuesto del título a partir de 180 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 178e y 78 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H), 3,14-3,26 (4H), 3,34 (2H), 3,41 (2H), 3,89 (1H), 4,09 (1H), 4,21 (1H), 4,39 (1H), 4,66 (2H), 7,28 (2H), 7,35 (1H), 7,61-7,77 (7H), 8,21 (1H), 8,43 (1H).

Ejemplo 205: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidín-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida

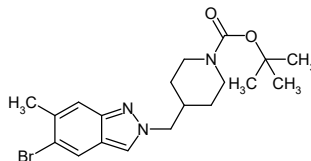


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron de 85 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 205c y 45 mg de cloruro de 4-clorobenzoil, se obtuvo un material aún contaminado después de cromatografía en columna que luego se purificó por cromatografía de capa fina preparativa adicional con diclorometano / metanol en la relación 95:5 as fase móvil. Rendimiento: 48 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,09-1,53 (4H), 2,24 (1H), 2,34 (3H), 2,71 (1H), 2,97 (1H), 3,24 (3H), 3,34 (2H), 3,38-3,54 (3H), 7,31-7,37 (3H), 7,46 (2H), 7,63 (1H), 8,21 (1H), 8,33 (H).

25 El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 205a: 4-[(5-bromo-6-metil-2H-indazol-2-il)metil]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

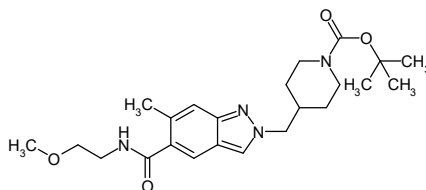


De forma análoga al Ejemplo 1c, se obtuvieron 2,99 g del compuesto del título a partir de 5,7 g de 5-bromo-6-metil-2H-indazol y 15,0 g de 4-[(tosiloxi)metil]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,14-1,30 (2H), 1,44 (9H), 1,53 (2H), 2,24 (1H), 2,50 (3H), 2,66 (2H), 4,11 (2H), 4,23 (2H), 7,55 (1H), 7,77 (1H), 7,87 (1H).

30

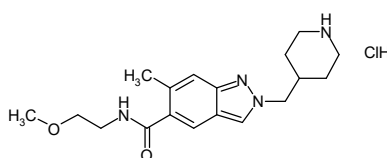
Ejemplo 205b: 4-({5-[N-(2-metoxietil)carbamoyl]-6-metil-2H-indazol-2-il}-metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1b, se obtuvieron 3,56 g del compuesto del título a partir de 600 mg del bromuro preparado en el Ejemplo 205a y 331 mg de 2-metoxietilamina después de cuatro corridas y purificación doble por cromatografía.

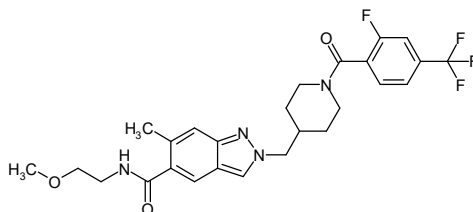
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,96-1,15 (2H), 1,29-1,42 (10H), 2,03-2,18 (1H), 2,34 (3H), 2,51-2,73 (3H), 3,25 (3H), 3,31-3,45 (4H), 3,86 (2H), 4,26 (2H), 7,35 (1H), 7,63 (1H), 8,21 (1H), 8,32 (1H).

Ejemplo 205c: clorhidrato de N-(2-metoxietil)-6-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 100 mg de la amida preparada en el Ejemplo 205b, se obtuvieron 85 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

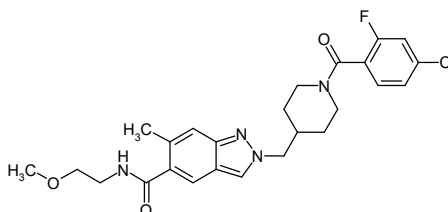
Ejemplo 206: 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoyl]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron de 85 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 205c y 58 mg de cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo, se obtuvo un material aún contaminado después de cromatografía en columna que luego se purificó por cromatografía de capa fina preparativa adicional con diclorometano / metanol en la relación 95:5 como fase móvil. Rendimiento: 40 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,03-1,28 (2H), 1,37 (1H), 1,53 (1H), 2,23 (1H), 2,34 (3H), 2,77 (1H), 3,00 (1H), 3,26-3,49 (11H), 4,30 (2H), 4,44 (1H), 7,35 (1H), 7,54-7,67 (3H), 7,78 (1H), 8,21 (1H), 8,34 (1H).

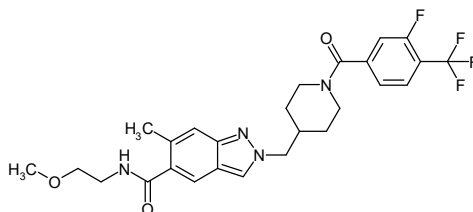
Ejemplo 207: 2-([1-(4-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 68 mg del compuesto del título a partir de 85 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 205c y 49 mg de cloruro de 4-cloro-2-fluorobenzoylo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,04-1,25 (2H), 1,37 (1H), 1,51 (1H), 2,23 (1H), 2,34 (3H), 2,73 (1H), 2,98 (1H), 3,21-3,48 (3H), 3,30-3,38 (3H), 3,42 (2H), 4,29 (2H), 4,42 (1H), 7,29-7,42 (3H), 7,51 (1H), 7,63 (1H), 8,21 (1H), 8,33 (1H).

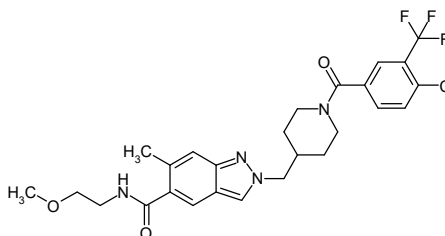
Ejemplo 208: 2-({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 70 mg del compuesto del título a partir de 85 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 205c y 58 mg de cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,13-1,27 (2H), 1,35 (1H), 1,51 (1H), 2,23 (1H), 2,34 (3H), 2,74 (1H), 2,98 (1H), 3,22-3,45 (8H), 4,29 (2H), 4,40 (1H), 7,32-7,38 (2H), 7,52 (1H), 7,63 (1H), 7,82 (1H), 8,21 (1H), 8,33 (1H).

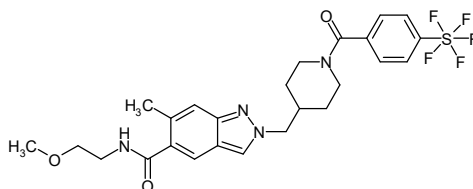
Ejemplo 209: 2-({1-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 92 mg del compuesto del título a partir de 85 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 205c y 62 mg de cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14-1,28 (2H), 1,35 (1H), 1,44-1,53 (1H), 2,25 (1H), 2,34 (3H), 2,74 (1H), 3,01 (1H), 3,24 (3H), 3,34 (2H), 3,39-3,50 (3H), 4,29 (2H), 4,39 (1H), 7,35 (1H), 7,61-7,68 (2H), 7,74-7,80 (2H), 8,21 (1H), 8,33 (1H).

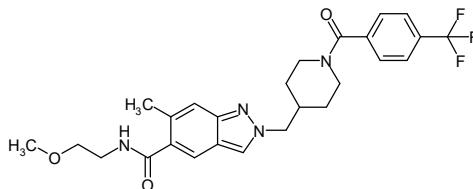
Ejemplo 210: N-(2-metoxietil)-6-metil-2-({1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 126 mg del compuesto del título a partir de 85 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 205c y 58 mg de ácido 4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico.

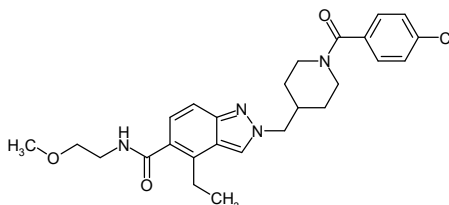
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,12-1,27 (2H), 1,35 (1H), 1,51 (1H), 2,24 (1H), 2,34 (3H), 2,74 (1H), 2,99 (1H), 3,24 (3H), 3,34-3,46 (5H), 4,30 (2H), 4,41 (1H), 7,35 (1H), 7,55 (2H), 7,63 (1H), 7,94 (2H), 8,21 (1H), 8,33 (1H).

Ejemplo 211: N-(2-metoxietil)-6-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 69 mg del compuesto del título a partir de 85 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 205c y 53 mg de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo.

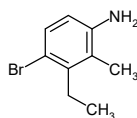
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,10-1,26 (2H), 1,35 (1H), 1,51 (1H), 2,19-2,30 (1H), 2,34 (3H), 2,74 (1H), 2,98 (1H), 3,21-3,47 (8H), 4,30 (2H), 4,42 (1H), 7,35 (1H), 7,54 (2H), 7,63 (1H), 7,77 (2H), 8,21 (1H), 8,33 (1H).

Ejemplo 212: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-etil-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida

De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 61 mg del compuesto del título a partir de 91 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 212i y 46 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,14-1,28 (5H), 1,31-1,60 (2H), 2,27 (1H), 2,63-3,04 (4H), 3,24 (3H), 3,31-3,56 (5H), 4,31 (2H), 4,39 (1H), 7,10 (1H), 7,32-7,41 (3H), 7,46 (2H), 8,11 (1H), 8,50 (1H).

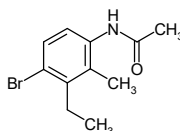
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 212a: 4-bromo-3-etil-2-metilnilina

- 10 Una suspensión de 3 g de clorhidrato de 3-etil-2-metilnilina en 200 ml de acetato de etilo se lavó dos veces con 30 ml porciones de solución saturada de carbonato de sodio y dos veces con porciones de 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío después de triturar. Esto dio 2,69 g de etil-2-metilnilina, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

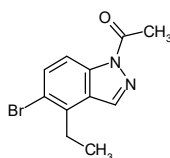
- 15 A una solución de 2,36 g de la amina preparada anteriormente en 29 ml de DMF, una solución de 3,1 g de N-bromosuccinimida en 14,5 ml de DMF se añadió gota a gota a 0 °C y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 400 ml de acetato de etilo y se lavó una vez con 30 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio y una vez con 30 ml de agua. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentró al vacío. El producto crudo así obtenido (3,86 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

- 20 **Ejemplo 212b:** N-(4-bromo-3-etil-2-metilfenil)acetamida



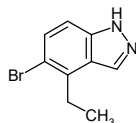
- 25 A una solución de 3,86 g del bromuro preparado en el Ejemplo 212a en 48 ml de piridina, se añadieron 2,04 ml de anhídrido acético gota a gota a 0 °C y se agitaron durante 20 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano / 0-100 % de acetato de etilo. De esta manera, se obtuvieron 3,73 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 2,20 (3H), 2,25 (3H), 2,86 (2H), 6,91 (1H), 7,33 (1H), 7,40 (1H).

Ejemplo 212c: 1-(5-bromo-4-etil-1H-indazol-1-il)etan-1-ona

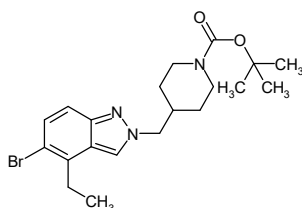
- 30 A una solución de 3,72 g de la acetamida preparada en el Ejemplo 212b en 31,5 ml de cloroformo se añadieron 4,1 ml de anhídrido acético y 2,85 g de acetato de potasio y 192 mg de 18-corona-6 y 3,4 g de nitrilo de isopentilo luego se añadieron gota a gota. La mezcla de reacción se calentó durante 20 horas a reflujo y después de agitar se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 20 ml de solución de carbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentró al vacío y el producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano / 0-50 % de acetato de etilo. Rendimiento: 3,78 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,18 (3H), 2,68 (3H), 3,04 (2H), 7,73 (1H), 8,03 (1H), 8,64 (1H).

Ejemplo 212d: 5-bromo-4-etil-1H-indazol

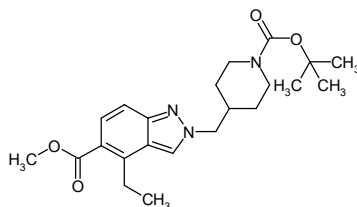
Una mezcla de 3,78 g del compuesto preparado en el Ejemplo 212c en 7,3 ml de metanol y 26,3 ml de ácido clorhídrico al 37 % se calentó a reflujo durante 2 horas. Esto luego se diluyó con 400 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó tres veces con porciones de 50 ml de solución de hidrógeno-carbonato de sodio y una vez con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano / 0-50 % de acetato de etilo. Rendimiento: 2,97 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,17 (3H), 2,98 (2H), 7,30 (1H), 7,41 (1H), 8,16 (1H), 13,17 (1H).

Ejemplo 212e: 4-[(5-bromo-4-etil-2H-indazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

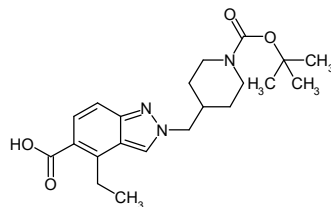
De forma análoga al Ejemplo 1c, se obtuvieron 961 mg del compuesto del título a partir de 2,97 g del indazol preparado en el Ejemplo 212d y 7,3 g de 4-[(tosiloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,01-1,13 (2H), 1,16 (3H), 1,34 (9H), 1,41 (2H), 2,12 (1H), 2,63 (2H), 2,90 (2H), 3,87 (2H), 4,27 (2H), 7,27 (1H), 7,35 (1H), 8,49 (1H).

Ejemplo 212f: 2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-etil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 1e, después de dos corridas, se obtuvieron 571 mg del compuesto del título de 347 mg del bromuro preparado en el Ejemplo 212e y 0,1 ml de metanol.

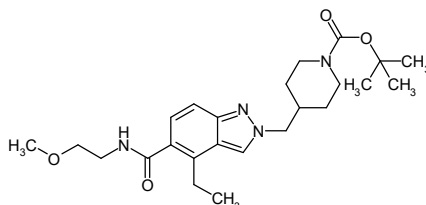
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,02-1,15 (2H), 1,17-1,24 (3H), 1,34 (9H), 1,42 (2H), 2,14 (1H), 2,63 (2H), 3,17 (2H), 3,79 (3H), 3,88 (2H), 4,30 (2H), 7,43 (1H), 7,60 (1H), 8,68 (1H).

Ejemplo 212g: ácido 2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-etil-2H-indazol-5-carboxílico

De forma análoga al Ejemplo 1d, se obtuvieron 427 mg del compuesto del título a partir de 371 mg del éster en el Ejemplo 212f.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,00-1,15 (2H), 1,20 (3H), 1,34 (9H), 1,42 (2H), 2,14 (1H), 2,64 (2H), 3,19 (2H), 3,88 (2H), 4,29 (2H), 7,39 (1H), 7,61 (1H), 8,63 (1H), 12,33 (1H).

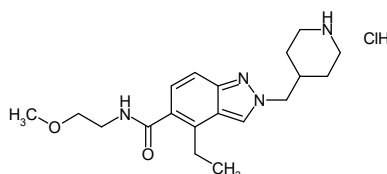
Ejemplo 212h: 4-({4-etil-5-[N-(2-metoxietil)carbamoyl]-2H-indazol-2-il}-metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 215 mg del compuesto del título a partir de 427 mg del ácido preparado en el Ejemplo 212g y 83 mg de 2-metoxi-etilamina.

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,98-1,14 (2H), 1,19 (3H), 1,30-1,47 (11H), 2,13 (1H), 2,65 (2H), 2,90 (2H), 3,24 (3H), 3,32-3,45 (4H), 3,87 (2H), 4,28 (2H), 7,10 (1H), 7,38 (1H), 8,12 (1H), 8,50 (1H).

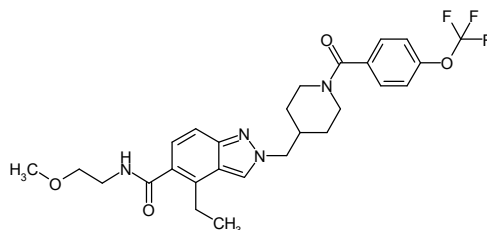
Ejemplo 212i: clorhidrato de 4-etil-N-(2-metoxietil)-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 215 mg de la amida preparada en el Ejemplo 212h, se obtuvieron 258 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

10

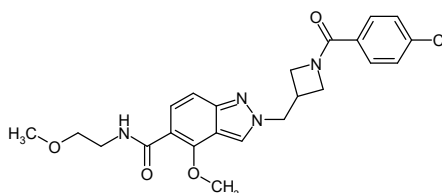
Ejemplo 213: 4-Etil-N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 32 mg del compuesto del título a partir de 91 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 212i y 59 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,14-1,29 (5H), 1,31-1,61 (2H), 2,20-2,35 (1H), 2,66-3,06 (4H), 3,24 (3H), 3,30-3,56 (5H), 4,31 (2H), 4,41 (1H), 7,10 (1H), 7,34-7,43 (3H), 7,47 (2H), 8,11 (1H), 8,50 (1H).

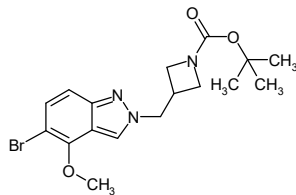
Ejemplo 214: 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il]metil]-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 691 mg del compuesto del título a partir de 68 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214c y 37 mg de cloruro de 4-clorobenzoílo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,22 (1H), 3,27 (3H), 3,40-3,47 (4H), 3,92 (1H), 4,10 (1H), 4,16 (3H), 4,19 (1H), 4,38 (1H), 4,66 (2H), 7,21 (1H), 7,48 (2H), 7,55-7,67 (3H), 8,18 (1H), 8,87 (1H).

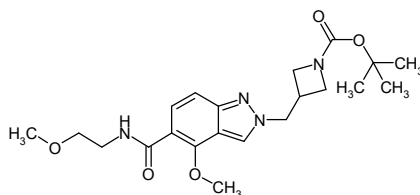
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 214a: 3-[(5-bromo-4-metoxi-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 1,94 g de 3-[(tosiloxi)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 15,5 ml acetona se añadieron 837 mg de yoduro de litio y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 35 °C. Después de enfriar, se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con porciones de 30 ml de agua y una vez con 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentró al vacío. De esta manera, se obtuvieron 1,6 g de 3-(yodometil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

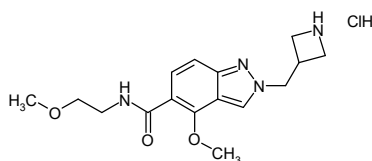
A una solución de 620 mg de 5-bromo-7-metoxi-1H-indazol en 24 ml de DMF se añadieron 1,11 g de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 1,25 g del yoduro preparado con anterioridad y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60 °C. Después de enfriar, se diluyó con 200 ml de 1:1 éter *tert*-butilmetílico / hexano, se lavó una vez con porciones de 20 ml de agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío y el producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con un gradiente de hexano / acetato de etilo. Rendimiento: 263 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (9H), 3,23 (1H), 3,78 (2H), 4,07 (2H), 4,10 (3H), 4,59 (2H), 7,28 (1H), 7,36 (1H), 8,03 (1H).

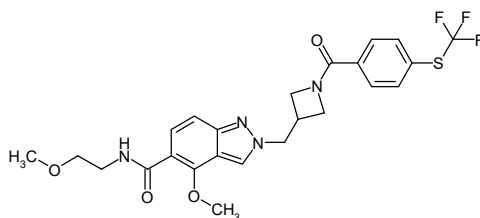
Ejemplo 214b: 3-[(4-metoxi-5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

De forma análoga al Ejemplo 1b, se obtuvo un total de 193 mg del compuesto del título de 110 y 252 mg, respectivamente, del compuesto preparado en el Ejemplo 214a y 63 y 143 mg, respectivamente, de 2-metoxietilamina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (9H), 3,10 (1H), 3,27 (3H), 3,38-3,48 (4H), 3,72 (2H), 3,82-3,94 (2H), 4,17 (3H), 4,60 (2H), 7,21 (1H), 7,63 (1H), 8,18 (1H), 8,87 (1H).

Ejemplo 214c: clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetil)-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida

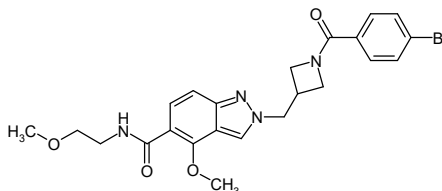
De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 50 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214b, se obtuvieron 42 mg del compuesto del título, que luego se hizo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 215: 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-[(1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil} azetidin-3-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida

De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 56 mg del compuesto del título a partir de 42 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214c y 32 mg de cloruro de 4-[(trifluorometil)sulfani]benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,21 (1H), 3,27 (3H), 3,38-3,49 (4H), 3,95 (1H), 4,12 (1H), 4,16 (3H), 4,21 (1H), 4,40 (1H), 4,67 (2H), 7,20 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (2H), 7,76 (2H), 8,18 (1H), 8,87 (1H).

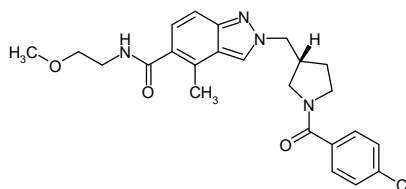
5 **Ejemplo 216:** 2-[[1-(4-bromobenzoi)azetidin-3-il]metil]-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título a partir de 42 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214c y 29 mg de cloruro de 4-bromobenzoi.

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,23 (1H), 3,26 (3H), 3,38-3,48 (4H), 3,92 (1H), 4,09 (1H), 4,16 (3H), 4,19 (1H), 4,38 (1H), 4,66 (2H), 7,20 (1H), 7,51 (2H), 7,58-7,68 (3H), 8,18 (1H), 8,86 (1H).

Ejemplo 217: 2-[[1-(4-clorobenzoi)pirrolidin-3-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

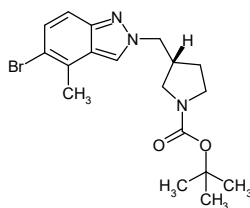


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 217e y 58 mg de cloruro de 4-clorobenzoi.

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,57-1,73 (1H), 1,81-1,97 (1H), 2,47 / 2,51 (3H), 2,78-2,93 (1H), 3,25 (3H), 3,19-3,61 (8H), 4,39 / 4,51 (2H), 7,11-7,18 (1H), 7,33-7,43 (1H), 7,45 (2H), 7,50 (2H), 8,09-8,16 (1H), 8,47 / 8,55 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 217a: 3-[(5-bromo-4-metil-2H-indazol-2-il)metil]pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

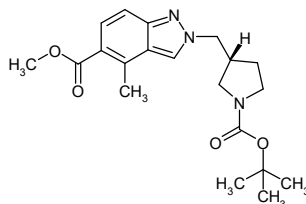


20 A una solución de 9,0 g de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en 100 ml de piridina se añadieron 12,8 g de cloruro de p-toluensulfonilo a 0 °C bajo nitrógeno y se agitó durante 3 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se agitó durante 30 minutos con hidrógeno-carbonato de sodio. Las fases se separaron luego y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío después de triturar. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna
25 en gel de sílice con hexano / 0-100 % de acetato de etilo. Rendimiento: 11,4 g de 3-[(tosiloxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo.

De forma análoga al Ejemplo 1c, se obtuvieron 1,97 g del compuesto del título a partir de 4,53 g de 5-bromo-4-metil-1H-indazol y 11,4 g de 3-[(tosiloxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo preparado con anterioridad con adición de 7,9 g de yoduro de tetrabutilamonio.

30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (9H), 1,50-1,66 (1H), 1,81 (1H), 2,48 (3H), 2,78 (1H), 3,01 (1H), 3,16 (1H), 3,25-3,37 (2H), 4,41 (2H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 8,51 (1H).

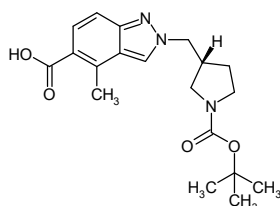
Ejemplo 217b: 2-[[*(R)*-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



De forma análoga al Ejemplo 1e, después de dos corridas, se obtuvieron 820 mg del compuesto del título de 563 mg del bromuro preparado en el Ejemplo 217a y 0,17 ml de metanol.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (9H), 1,58 (1H), 1,83 (1H), 2,73 (3H), 2,80 (1H), 3,03 (1H), 3,17 (1H), 3,25-3,37 (2H), 3,79 (3H), 4,37-4,49 (2H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,72 (1H).

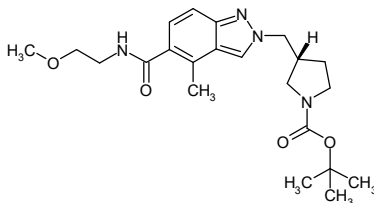
Ejemplo 217c: ácido 2-[[*(R)*-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxílico



De forma análoga al Ejemplo 1d, se obtuvieron 701 mg del compuesto del título a partir de 620 mg del éster preparado en el Ejemplo 217b.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (9H), 1,50-1,69 (1H), 1,82 (1H), 1,75-1,86 (1H), 2,69-2,88 (4H), 3,03 (1H), 3,17 (1H), 3,24-3,38 (1H), 4,42 (2H), 7,40 (1H), 7,65 (1H), 8,68 (1H), 12,28 (1H).

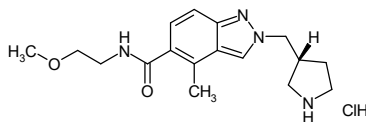
Ejemplo 217d: 3-{{5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il]metil}pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 376 mg del compuesto del título a partir de 350 mg del ácido preparado en el Ejemplo 217c y 73 mg de 2-metoxietilamina.

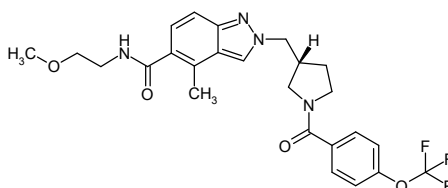
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,35 (9H), 1,57 (1H), 1,80 (1H), 2,50 (3H), 2,73-2,86 (1H), 3,01 (1H), 3,11-3,22 (1H), 3,25 (3H), 3,26-3,39 (3H), 3,39-3,46 (2H), 4,42 (2H), 7,15 (1H), 7,39 (1H), 8,13 (1H), 8,52 (1H).

Ejemplo 217e: clorhidrato de N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[*(R)*-pirrolidin-3-ilmetil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 376 mg de la amida preparada en el Ejemplo 217d, se obtuvieron 465 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

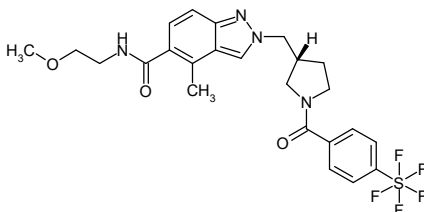
Ejemplo 218: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[*(R)*-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-pirrolidin-3-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 61 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 217e y 74 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,57-1,74 (1H), 1,81-1,97 (1H), 2,47 / 2,51 (3H), 2,77-2,94 (1H), 3,25-3,62 (11H), 4,40 / 4,51 (2H), 7,09-7,19 (1H), 7,31-7,44 (3H), 7,61 (2H), 8,08-8,16 (1H), 8,47 / 8,55 (1H).

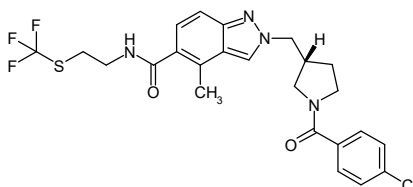
- 5 **Ejemplo 219:** N-(2-metoxietil)-4-metil-2-(((3R)-1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoil]-pirrolidin-3-il)metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 29 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 217e y 75 mg de ácido 4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico.

- 10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,57-1,76 (1H), 1,81-1,99 (1H), 2,50 (3H), 2,77-2,94 (1H), 3,16-3,62 (11H), 4,39 / 4,52 (2H), 7,09-7,19 (1H), 7,32-7,44 (1H), 7,68 (2H), 7,90-7,97 (2H), 8,10-8,17 (1H), 8,46 / 8,55 (1H).

Ejemplo 220: 2-(((R)-1-(4-clorobenzoil)pirrolidin-3-il)metil)-4-metil-N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida

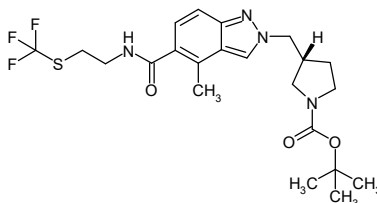


- 15 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 29 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 220b y 48 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,57-1,73 (1H), 1,81-1,96 (1H), 2,48 / 2,53 (3H), 2,79-2,93 (1H), 3,13-3,60 (8H), 4,40 / 4,51 (2H), 7,14-7,23 (1H), 7,33-7,53 (5H), 8,35-8,42 (1H), 8,49 / 8,58 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

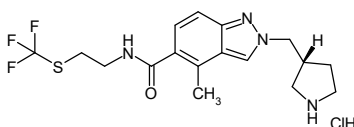
- 20 **Ejemplo 220a:** 3-[[4-metil-5-(N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-carbamoil)-2H-indazol-2-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 245 mg del compuesto del título a partir de 350 mg del ácido preparado en el Ejemplo 217c y 141 mg de 2-[(trifluorometil)sulfanil]etilamina.

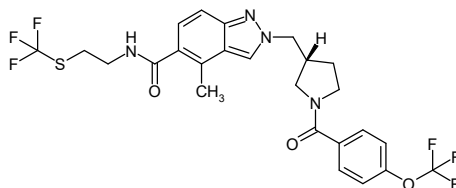
- 25 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (9H), 1,52-1,64 (1H), 1,81 (1H), 2,52 (3H), 2,71-2,96 (2H), 2,97-3,05 (12H), 3,18 (2H), 3,23-3,28 (1H), 3,51 (2H), 4,42 (2H), 7,19 (1H), 7,42 (1H), 8,39 (1H), 8,54 (1H).

Ejemplo 220b: clorhidrato de 4-metil-2-[(R)-pirrolidin-3-ilmetil]-N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida



- 30 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 245 mg de la amida preparada en el Ejemplo 220a, se obtuvieron 410 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

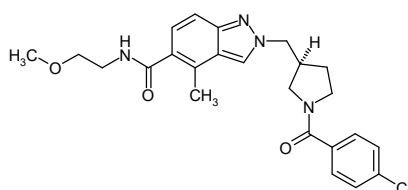
Ejemplo 221: 4-metil-2-(((R)-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]pirrolidin-3-il)metil)-N-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida



5 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 49 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 220b y 62 mg de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,58-1,74 (1H), 1,81-1,98 (1H), 2,48 / 2,53 (3H), 2,78-2,94 (1H), 3,12-3,62 (8H), 4,40 / 4,52 (2H), 7,14-7,23 (1H), 7,32-7,49 (3H), 7,61 (2H), 8,35-8,43 (1H), 8,49 / 8,58 (1H).

Ejemplo 222: 2-[[[(S)-1-(4-clorobenzoil)pirrolidin-3-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

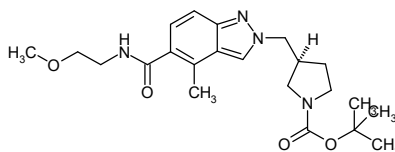


10 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 67 mg del compuesto del título a partir de 134 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 222a y 73 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,72-1,86 (1H), 1,99-2,20 (1H), 2,64 (3H), 2,93-3,13 (1H), 3,29-3,36 (1H), 3,39 (3H), 3,45-3,71 (6H), 3,76-3,86 (1H), 4,31-4,57 (2H), 6,12-6,20 (1H), 7,30-7,42 (3H), 7,43-7,56 (3H), 7,90 / 8,02 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

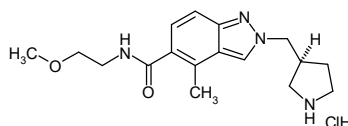
15 **Ejemplo 222a:** 3-({5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il}metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 217a al 217d, este compuesto del título se preparó en una cantidad de 760 mg a partir de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo.

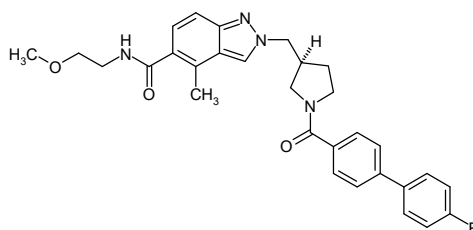
20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,35 (9H), 1,52-1,64 (1H), 1,77-1,87 (1H), 1,76-1,82 (1H), 2,50 (3H), 2,74-2,86 (1H), 3,02 (1H), 3,12-3,20 (1H), 3,25 (3H), 3,31 (1H), 3,36 (2H), 3,43 (2H), 4,42 (2H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 8,10 (1H), 8,51 (1H).

Ejemplo 222b: clorhidrato de N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(S)-pirrolidin-3-ilmetil]-2H-indazol-5-carboxamida



25 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 159 mg de la amida preparada en el Ejemplo 222a, se obtuvieron 134 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

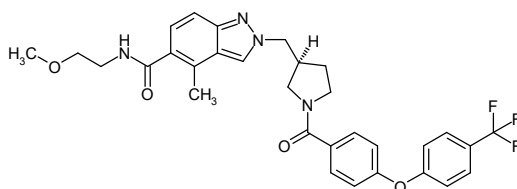
Ejemplo 223: 2-(((S)-1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-il)metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 128 mg del compuesto del título a partir de 230 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 222b y 141 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,73-1,89 (1H), 1,98-2,24 (1H), 2,60 / 2,67 (3H), 2,94-3,18 (1H), 3,37 / 3,39 (3H), 3,49-3,76 (6H), 3,79-3,91 (2H), 4,32-4,61 (2H), 6,08-6,21 (1H), 7,09-7,20 (2H), 7,28-7,38 (1H), 7,46-7,62 (7H), 7,91 / 8,04 (1H).

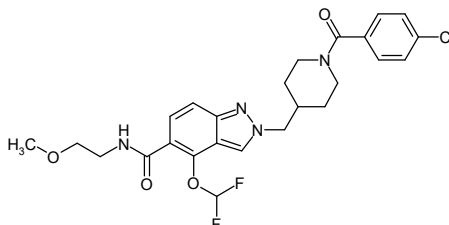
Ejemplo 224: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[[(S)-1-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi] benzoil]pirrolidin-3-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 102 mg del compuesto del título a partir de 230 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 222b y 184 mg de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,70-2,25 (2H), 2,63 / 2,66 (3H), 2,94-3,17 (1H), 3,39 (3H), 3,47-3,92 (8H), 4,33-4,59 (2H), 6,15 (1H), 7,00-7,11 (4H), 7,30-7,40 (1H), 7,47-7,65 (5H), 7,91 / 8,03 (1H).

Ejemplo 225: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-(difluorometoxi)-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida

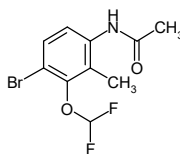


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 90 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 225h y 49 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14-1,58 (4H), 2,19-2,34 (1H), 2,67-2,81 (1H), 2,97 (1H), 3,22-3,53 (9H), 4,37 (2H), 7,13 (1H), 7,31-7,39 (3H), 7,47 (2H), 7,54 (1H), 8,21 (1H), 8,50 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 225a: N-[4-bromo-3-(difluorometoxi)-2-metilfenil]acetamida

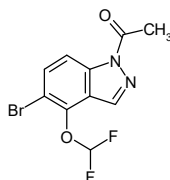


A una solución de 5,0 g de 3-difluorometoxi-2-metilanilina en 48 ml de DMF, una solución de 5,1 g de N-bromosuccinimida en 24 ml de DMF se añadió gota a gota a 0 °C y se agitó durante 1 hora a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 400 ml hexano / acetato de etilo y se lavó una vez con 50 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio y tres veces con porciones de 50 ml de agua. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentró al vacío. El producto crudo así obtenido (6,68 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución de 6,39 g del bromuro preparado con anterioridad en 70 ml de piridina, se añadieron 3,0 ml de anhídrido acético gota a gota a 0 °C y se agitaron durante 20 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano / 0-100 % de acetato de etilo. La sustancia luego se recrystalizó en hexano. De esta manera, se obtuvieron 6,39 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,22 (3H), 2,27 (3H), 6,51 (1H), 6,95 (1H), 7,46 (1H), 7,71 (1H).

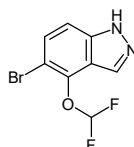
Ejemplo 225b: 1-[5-bromo-4-(difluorometoxi)-1H-indazol-1-il]etan-1-ona



De forma análoga al Ejemplo 212c, se obtuvieron 5,32 g del compuesto del título a partir de 6,38 g de la amida preparada en el Ejemplo 225a.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,70 (3H), 7,34 (1H), 7,90 (1H), 8,16 (1H), 8,46 (1H).

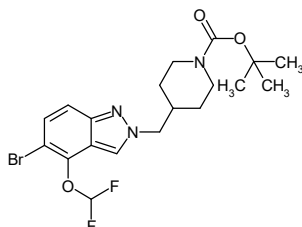
Ejemplo 225c: 5-bromo-4-(difluorometoxi)-1H-indazol



De forma análoga al Ejemplo 212d, se obtuvieron 4,12 g del compuesto del título a partir de 5,32 g del indazol preparado en el Ejemplo 225b.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,30 (1H), 7,44 (1H), 7,56 (1H), 8,06 (1H), 13,54 (1H).

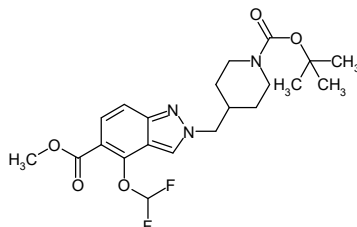
Ejemplo 225d: 4-[[5-bromo-4-(difluorometoxi)-2H-indazol-2-il]metil]-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 212e, se obtuvieron 2,06 g del compuesto del título a partir de 4,1 g del indazol preparado en el Ejemplo 225c y 8,7 g de 4-[(tosiloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,19-1,28 (2H), 1,45 (9H), 1,51-1,59 (2H), 2,25 (1H), 2,68 (2H), 4,12 (2H), 4,27 (2H), 6,61 (1H), 7,41 (1H), 7,50 (1H), 7,95 (1H).

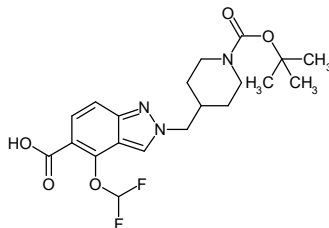
Ejemplo 225e: 2-[[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-(difluorometoxi)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



De forma análoga al Ejemplo 1e, después de tres corridas se obtuvieron 1,28 g del compuesto del título a partir de 683 mg del bromuro preparado en el Ejemplo 225d y 0,18 ml de metanol.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,96-1,22 (2H), 1,28-1,47 (11H), 2,14 (1H), 2,54-2,74 (2H), 3,81 (3H), 3,87 (2H), 4,36 (2H), 7,17 (1H), 7,58 (1H), 7,65 (1H), 8,62 (1H).

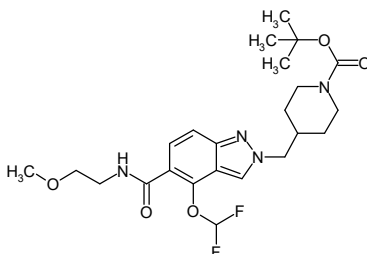
Ejemplo 225f: ácido 2-[[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-(difluorometoxi)-2H-indazol-5-carboxílico



De forma análoga al Ejemplo 1d, se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título a partir de 1,28 g del éster preparado en el Ejemplo 225e.

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,97-1,16 (2H), 1,28-1,47 (11H), 2,13 (1H), 2,63 (2H), 3,87 (2H), 4,35 (2H), 7,14 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 8,58 (1H), 13,05 (1H).

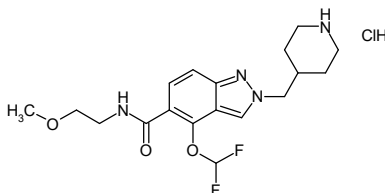
Ejemplo 225g: 4-({4-(difluorometoxi)-5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-2H-indazol-2-il}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 10 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 503 mg del compuesto del título a partir de 520 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 225f y 92 mg de 2-metoxietilamina.

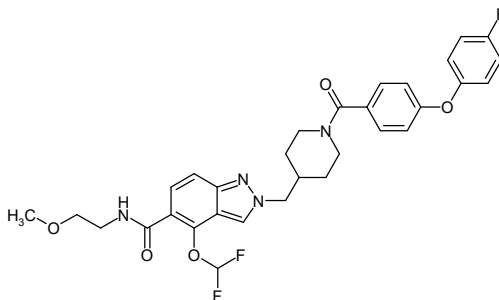
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,01-1,13 (2H), 1,34 (9H), 1,38 (2H), 2,13 (1H), 2,59-2,71 (6H), 3,24 (3H), 3,34-3,44 (2H), 3,87 (2H), 4,34 (2H), 7,14 (1H), 7,33 (1H), 7,54 (1H), 8,21 (1H), 8,50 (1H).

Ejemplo 225h: clorhidrato de 4-(difluorometoxi)-N-(2-metoxietil)-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



- 15 De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 122 mg de la amida preparada en el Ejemplo 225g, se obtuvieron 106 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

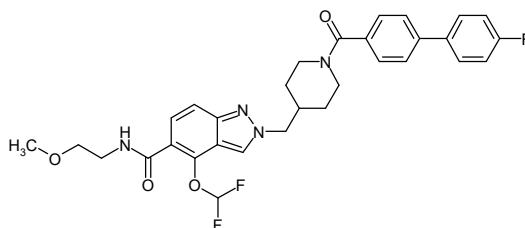
Ejemplo 226: 4-(difluorometoxi)-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



- 20 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 11 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 225h y 59 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

25 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,10-1,59 (4H), 2,23-2,33 (1H), 2,75-3,01 (2H), 3,24 (3H), 3,33-3,51 (5H), 3,51-3,72 (1H), 4,37 (2H), 6,95 (2H), 7,07-7,12 (2H), 7,13 (1H), 7,17-7,26 (2H), 7,28-7,39 (3H), 7,54 (1H), 8,21 (1H), 8,50 (1H).

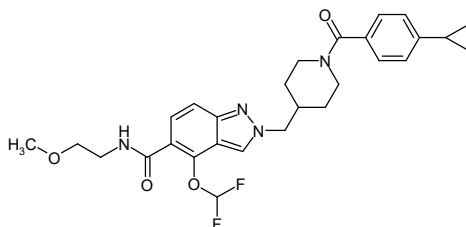
Ejemplo 227: 4-(difluorometoxi)-2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il} metil)-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 38 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 225h y 55 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14-1,62 (4H), 2,23-2,35 (1H), 2,68-2,85 (1H), 2,91-3,09 (1H), 3,24 (3H), 3,32-3,48 (5H), 3,50-3,70 (1H), 4,38 (2H), 7,14 (1H), 7,28 (2H), 7,33 (1H), 7,40 (2H), 7,55 (1H), 7,64-7,75 (4H), 8,21 (1H), 8,51 (1H).

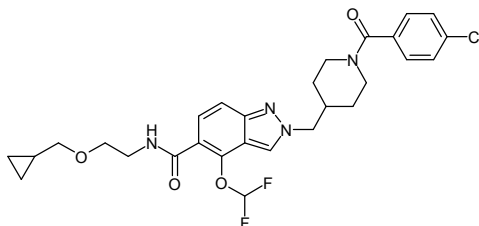
Ejemplo 228: 2-[[1-(4-ciclopropilbenzoyl)piperidin-4-il]metil]-4-(difluorometoxi)-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 75 mg del compuesto del título a partir de 106 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 225h y 41 mg de ácido 4-ciclopropilbenzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,66 (2H), 0,94 (2H), 1,10-1,54 (4H), 1,90 (1H), 2,14-2,31 (1H), 2,72-3,02 (2H), 3,03-3,18 (1H), 3,24 (3H), 3,33-3,47 (4H), 3,49-3,68 (1H), 4,37 (2H), 7,07 (2H), 7,13 (1H), 7,19 (2H), 7,33 (1H), 7,54 (1H), 8,21 (1H), 8,50 (1H).

Ejemplo 229: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-[2-(ciclopropilmetoxi)-etil]-4-(difluorometoxi)-2H-indazol-5-carboxamida

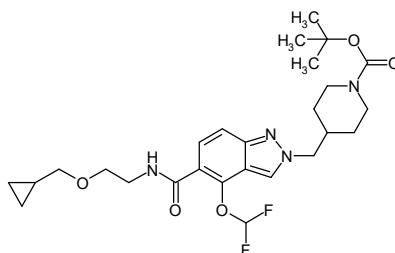


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 170 mg del compuesto del título a partir de 127 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 229b y 53 mg de cloruro de 4-clorobenzoílo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,96 (1H), 1,10-1,27 (2H), 1,37 (1H), 1,51 (1H), 2,26 (1H), 2,71 (1H), 2,97 (1H), 3,20-3,55 (8H), 4,37 (2H), 7,14 (1H), 7,31-7,38 (3H), 7,47 (2H), 7,55 (1H), 8,21 (1H), 8,51 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

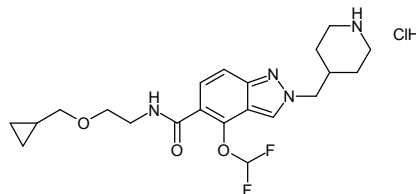
Ejemplo 229a: 4-[[5-{N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]carbamoil}-4-(difluoro-metoxi)-2H-indazol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 453 mg del compuesto del título a partir de 520 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 225f y 185 mg de 2-(ciclopropilmetoxi)etilamina.

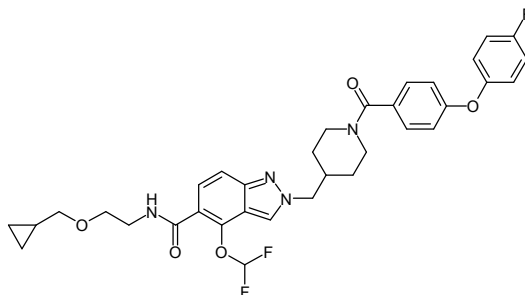
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,97 (1H), 1,07 (2H), 1,34 (9H), 1,39 (2H), 2,13 (1H), 2,56-2,72 (2H), 3,23 (2H), 3,37 (2H), 3,48 (2H), 3,87 (2H), 4,34 (2H), 7,15 (1H), 7,34 (1H), 7,55 (1H), 8,21 (1H), 8,50 (1H).

- 5 **Ejemplo 229b:** clorhidrato de N-[(2-ciclopropilmetoxi)etil]-4-(difluorometoxi)-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 145 mg de la amida preparada en el Ejemplo 229a, se obtuvieron 127 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

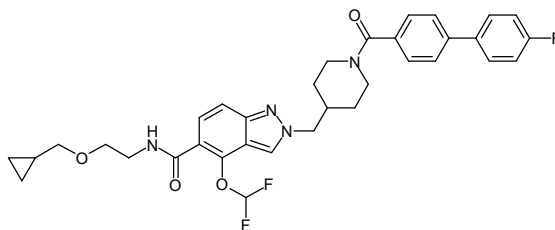
- 10 **Ejemplo 230:** N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-(difluorometoxi)-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 156 mg del compuesto del título a partir de 127 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 229b y 64 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

- 15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,96 (1H), 1,10-1,54 (4H), 2,18-2,33 (1H), 2,71-3,02 (2H), 3,03-3,16 (1H), 3,22 (2H), 3,37 (2H), 3,47 (2H), 3,55-3,68 (1H), 4,37 (2H), 6,95 (2H), 7,10 (2H), 7,14 (1H), 7,22 (2H), 7,34 (3H), 7,55 (1H), 8,21 (1H), 8,51 (1H).

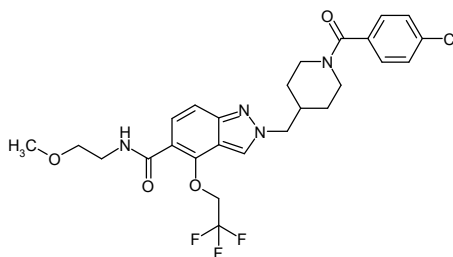
Ejemplo 231: N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-(difluorometoxi)-2-({1-[4'-fluorobifenil-4-il]carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



- 20 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 164 mg del compuesto del título a partir de 127 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 229b y 60 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

- 25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,14 (2H), 0,42 (2H), 0,96 (1H), 1,14-1,60 (4H), 2,27 (1H), 2,70-3,04 (1H), 2,87 (1H), 3,03-3,15 (1H), 3,22 (2H), 3,37 (2H), 3,47 (2H), 3,60 (1H), 4,38 (2H), 7,14 (1H), 7,28 (2H), 7,34 (1H), 7,41 (2H), 7,55 (1H), 7,64-7,75 (4H), 8,21 (1H), 8,52 (1H).

Ejemplo 232: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-carboxamida

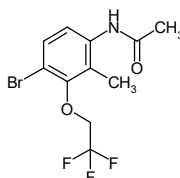


5 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 113 mg del compuesto del título a partir de 109 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 232h y 46 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,12-1,61 (3H), 2,19-2,34 (1H), 2,67-3,07 (2H), 3,23 (3H), 3,33-3,56 (4H), 4,28-4,47 (3H), 4,95 (2H), 7,31-7,39 (3H), 7,40-7,50 (3H), 7,99 (1H), 8,65 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

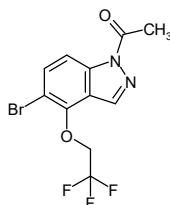
Ejemplo 232a: N-[4-bromo-2-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]acetamida



10 De forma análoga al Ejemplo 225a, 6,13 g del compuesto del título a partir de 5,0 g de 2-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,07 (3H), 2,18 (3H), 4,55 (2H), 7,29 (1H), 7,45 (1H), 9,42 (1H).

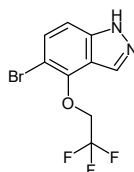
Ejemplo 232b: 1-[5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol-1-il]etan-1-ona



15 De forma análoga al Ejemplo 212c, se obtuvieron 5,08 g del compuesto del título a partir de 6,13 g de la amida preparada en el Ejemplo 232a.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,69 (3H), 5,14 (2H), 7,80 (1H), 7,99 (1H), 8,64 (1H).

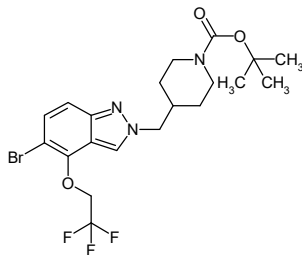
Ejemplo 232c: 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol



20 De forma análoga al Ejemplo 212d, se obtuvieron 3,57 g del compuesto del título a partir de 5,08 g del indazol preparado en el Ejemplo 232b.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,05 (2H), 7,24 (1H), 7,45 (1H), 8,26 (1H), 13,38 (1H).

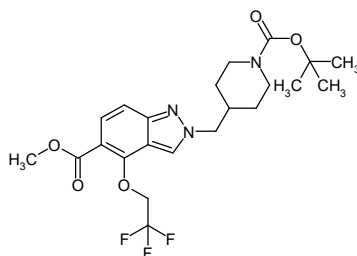
Ejemplo 232d: 4-([5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-2-il]metil)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 212e, se obtuvieron 1,77 g del compuesto del título a partir de 3,57 g del indazol preparado en el Ejemplo 232c y 6,7 g de 4-[(tosiloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,16-1,31 (2H), 1,45 (9H), 1,54 (2H), 2,25 (1H), 2,68 (2H), 4,05-4,21 (2H), 4,27 (2H), 4,54 (2H), 7,35 (1H), 7,41 (1H), 7,91 (1H).

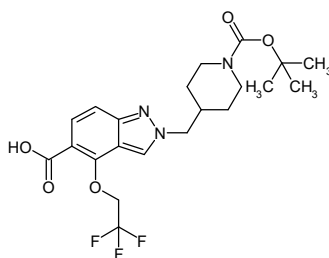
Ejemplo 232e: 2-[[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



10 De forma análoga al Ejemplo 1e, después de tres corridas, se obtuvieron 857 mg del compuesto del título a partir de 590 mg del bromuro preparado en el Ejemplo 232d y 0,15 ml de metanol.

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,00-1,17 (2H), 1,34 (9H), 1,37-1,47 (2H), 2,13 (1H), 2,55-2,74 (2H), 3,79 (3H), 3,87 (2H), 4,32 (2H), 4,89 (2H), 7,39 (1H), 7,56 (1H), 8,67 (1H).

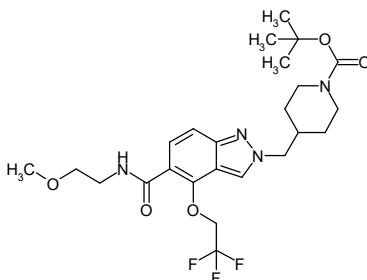
Ejemplo 232f: ácido 2-[[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-carboxílico



15 De forma análoga al Ejemplo 1d, se obtuvieron 724 mg del compuesto del título a partir de 854 mg del éster preparado en el Ejemplo 232e.

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,01-1,17 (2H), 1,34 (9H), 1,40 (2H), 2,13 (1H), 2,53-2,75 (2H), 3,87 (2H), 4,32 (2H), 4,84 (2H), 7,37 (1H), 7,58 (1H), 8,60 (1H), 12,74 (1H).

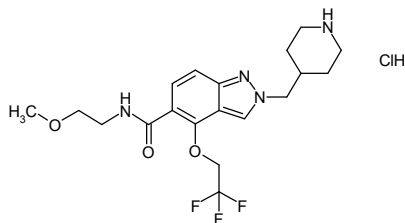
20 **Ejemplo 232g:** 4-([5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-2-il]metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 386 mg del compuesto del título a partir de 360 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 232f y 59 mg de 2-metoxietilamina.

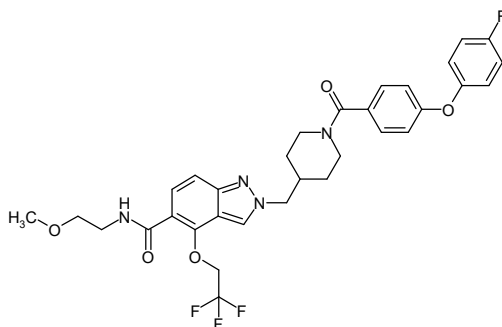
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,98-1,18 (2H), 1,34 (9H), 1,43 (2H), 2,14 (1H), 2,65 (2H), 3,23 (3H), 3,35-3,47 (4H), 3,88 (2H), 4,30 (2H), 4,96 (2H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,99 (1H), 8,65 (1H).

5 **Ejemplo 232h:** clorhidrato de N-(2-metoxietil)-2-(4-piperidilmetil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 109 mg de la amida preparada en el Ejemplo 232g, se obtuvieron 113 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

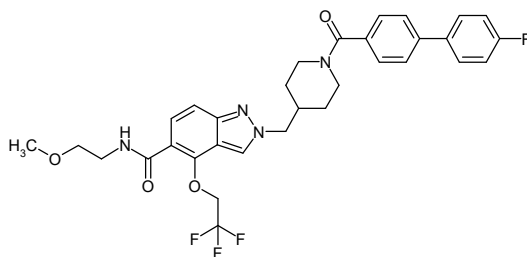
10 **Ejemplo 233:** 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 51 mg del compuesto del título a partir de 109 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 232h y 56 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,10-1,31 (1H), 1,48 (2H), 2,18-2,37 (1H), 2,69-3,04 (2H), 3,23 (3H), 3,37-3,48 (4H), 3,56-3,71 (1H), 4,33 (2H), 4,95 (2H), 6,95 (2H), 7,06-7,15 (2H), 7,18-7,27 (2H), 7,31-7,38 (3H), 7,40-7,47 (1H), 7,99 (1H), 8,66 (1H).

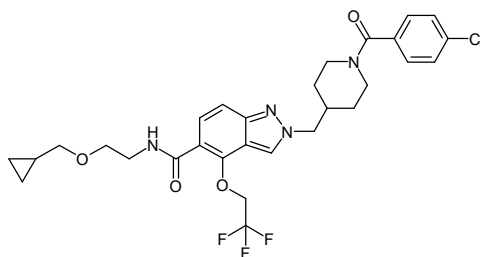
Ejemplo 234: 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-carboxamida



20 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 61 mg del compuesto del título a partir de 109 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 232h y 52 mg de ácido 4-(4-fluorofenil)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14-1,63 (3H), 2,19-2,37 (1H), 2,68-3,09 (2H), 3,23 (3H), 3,34-3,48 (4H), 3,62 (1H), 4,28-4,42 (2H), 4,96 (2H), 7,22-7,47 (6H), 7,64-7,76 (4H), 7,99 (1H), 8,66 (1H).

Ejemplo 235: 2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-N-[2-(ciclopropilmetoxi)-etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-carboxamida

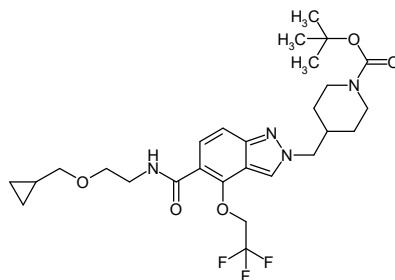


De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 122 mg del compuesto del título a partir de 122 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 235b y 48 mg de cloruro de 4-clorobenzoylo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,13 (2H), 0,41 (2H), 0,95 (1H), 1,11-1,62 (3H), 2,19-2,34 (1H), 2,73 (1H), 2,98 (1H), 3,21 (2H), 3,33-3,57 (5H), 4,33 (2H), 4,95 (2H), 7,31-7,51 (6H), 8,00 (1H), 8,65 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

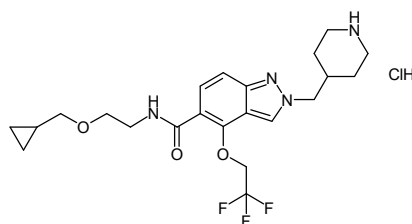
Ejemplo 235a: 4-[[5-{N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]carbamoil}-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 429 mg del compuesto del título a partir de 360 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 232f y 119 mg de 2-(ciclopropilmetoxi)etilamina.

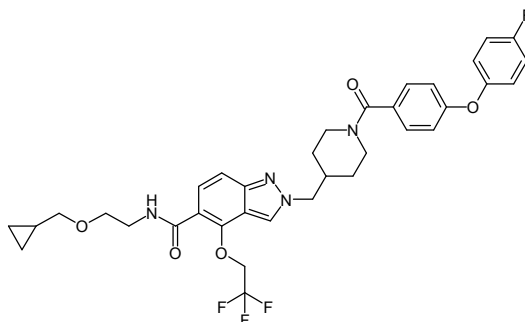
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,13 (2H), 0,42 (2H), 0,95 (1H), 1,08 (2H), 1,34 (9H), 1,41 (2H), 2,14 (1H), 3,22 (2H), 3,41 (2H), 3,48 (2H), 3,88 (2H), 4,30 (2H), 4,95 (2H), 7,35 (1H), 7,42 (1H), 8,00 (1H), 8,65 (1H).

Ejemplo 235b: clorhidrato de N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-(4-piperidilmetil)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 138 mg de la amida preparada en el Ejemplo 235a, se obtuvieron 122 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

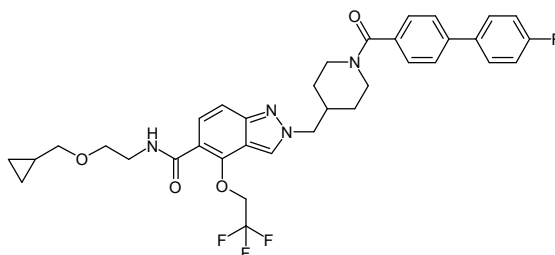
Ejemplo 236: N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 95 mg del compuesto del título a partir de 122 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 235b y 58 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,13 (2H), 0,41 (2H), 0,95 (1H), 1,09-1,60 (3H), 2,17-2,36 (1H), 2,68-3,06 (2H), 3,22 (2H), 3,34-3,76 (5H), 4,33 (2H), 4,95 (2H), 6,95 (2H), 7,06-7,14 (2H), 7,17-7,27 (2H), 7,30-7,38 (3H), 7,42 (1H), 7,99 (1H), 8,65 (1H).

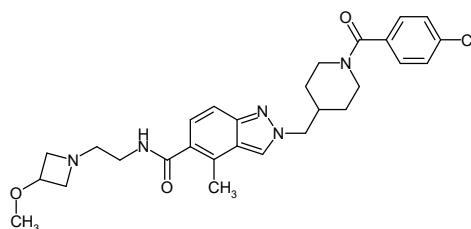
Ejemplo 237: N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[4'-fluorobifenil-4-il]carbonil] piperidin-4-il}metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 98 mg del compuesto del título a partir de 122 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 235b y 54 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,12 (2H), 0,41 (2H), 0,95 (1H), 1,15-1,64 (3H), 2,21-2,36 (1H), 2,70-3,10 (2H), 3,21 (2H), 3,35-3,69 (5H), 4,35 (2H), 4,95 (2H), 7,22-7,46 (6H), 7,63-7,77 (4H), 7,99 (1H), 8,66 (1H).

Ejemplo 238: 2-({1-[4-clorobenzoil]piperidin-4-il}metil)-N-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

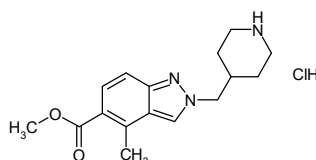


De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 33 mg del compuesto del título a partir de 120 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 40 mg de 2-(3-metoxiazetidín-1-il)etilamina (preparada análogamente al documento WO 2006/104406).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,83 (1H), 1,20-2,01 (4H), 2,38 (1H), 2,66 (3H), 2,69-3,09 (2H), 3,31 (3H), 3,43 (2H), 3,56-3,90 (5H), 4,18-4,32 (3H), 4,43 (2H), 6,91 (1H), 7,30-7,41 (5H), 7,52 (1H), 7,95 (1H).

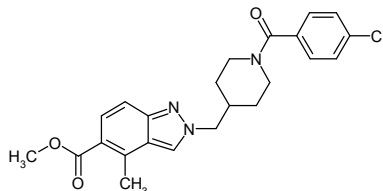
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 238a: clorhidrato de 4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 3,0 g del éster preparado en el Ejemplo 1e, se obtuvieron 2,51 g del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

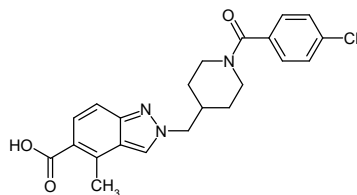
Ejemplo 238b: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



5 De forma análoga al Ejemplo 55, se obtuvieron 3,27 g del compuesto del título a partir de 2,5 g del compuesto preparado en el Ejemplo 238a y 1,5 g de cloruro de 4-clorobenzoilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16-1,63 (4H), 2,21-2,33 (1H), 2,73 (4H), 2,90-3,05 (1H), 3,44-3,55 (1H), 3,79 (3H), 4,32 (2H), 4,36-4,47 (1H), 7,36 (2H), 7,42 (1H), 7,46 (2H), 7,63 (1H), 8,67 (1H).

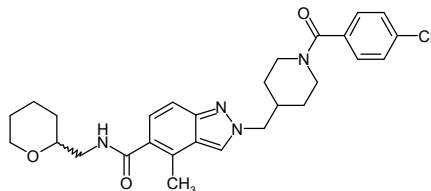
Ejemplo 238c: ácido 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxílico



10

De forma análoga al Ejemplo 1d, se obtuvieron 470 mg del compuesto del título a partir de 485 mg del éster preparado en el Ejemplo 238b.

Ejemplo 239: (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



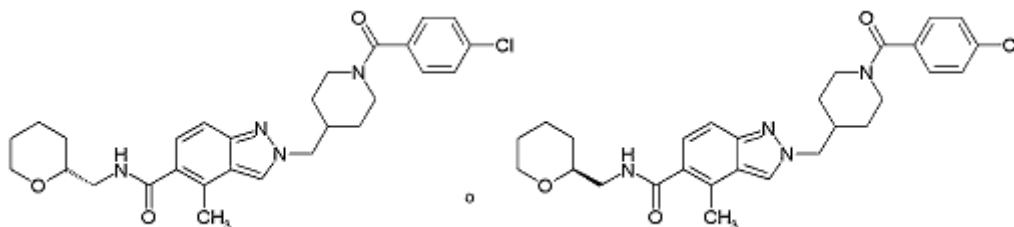
15

De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 188 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 92 mg de clorhidrato de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil-amina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,01-1,27 (3H), 1,29-1,64 (7H), 2,19-2,32 (1H), 2,48 (3H), 2,66-2,80 (1H), 2,89-3,00 (1H), 3,00-3,08 (1H), 3,16-3,25 (2H), 3,34-3,42 (1H), 3,43-3,55 (1H), 3,77-3,88 (1H), 4,31 (2H), 4,39 (1H), 7,14 (1H), 7,32-7,40 (2H), 7,46 (2H), 7,83 (1H), 8,09 (1H), 8,46 (1H).

20

Ejemplo 240: (R o S)-2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida

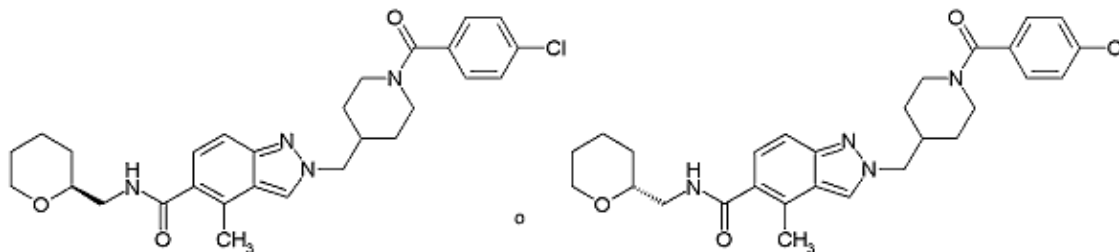


25

A partir de 185 mg del racemato preparado en el Ejemplo 239, se obtuvieron 51 mg del compuesto del título junto con 53 mg del enantiómero de elución más lenta (Ejemplo 241) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento B).

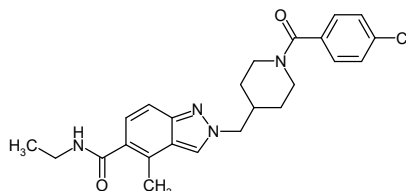
HPLC quiral analítica: 7,02 min.

Ejemplo 241: (S o R)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



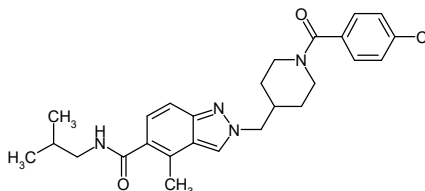
- 5 A partir de 185 mg del racemato preparado en el Ejemplo 239, se obtuvieron 53 mg del compuesto del título junto con 51 mg del enantiómero de elución más rápida (Ejemplo 240) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento B).
HPLC quiral analítica: 8,24 min.

Ejemplo 242: 2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-N-etil-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



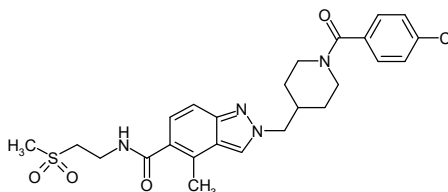
- 10 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 85 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 43 mg de etilamina 2 M en THF.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (3H), 1,16-1,60 (4H), 2,20-2,33 (1H), 2,48 (3H), 2,63-3,07 (2H), 3,22 (2H), 3,48 (1H), 4,24-4,46 (3H), 7,14 (1H), 7,31-7,42 (3H), 7,46 (2H), 8,08 (1H), 8,46 (1H).

Ejemplo 243: 2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-N-isobutil-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



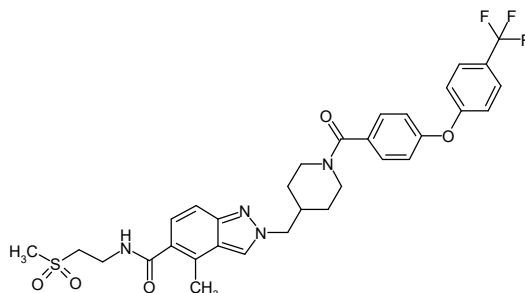
- 15 De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 92 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 69 mg de isobutilamina.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,85-0,90 (6H), 1,13-1,57 (4H), 1,75-1,83 (1H), 2,21-2,34 (1H), 2,49 (3H), 3,03 (4H), 3,48 (1H), 4,27-4,45 (3H), 7,14 (1H), 7,31-7,41 (3H), 7,46 (2H), 8,11 (1H), 8,47 (1H).

- 20 **Ejemplo 244:** 2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-N-(2-mesiletil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



- De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 132 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 151 mg de clorhidrato de 2-mesiletilamina.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,19-1,62 (4H), 2,24-2,36 (1H), 2,54 (3H), 2,70-3,05 (2H), 3,05 (3H), 3,38 (2H), 3,52 (1H), 3,65 (2H), 4,30-4,49 (3H), 7,22 (1H), 7,38 (2H), 7,42 (1H), 7,49 (2H), 8,33 (1H), 8,52 (1H).
- 25

Ejemplo 245: N-(2-mesiletil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida

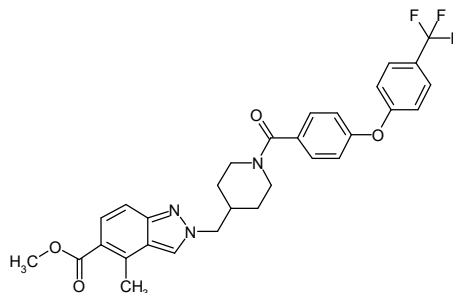


De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 67 mg del compuesto del título a partir de 137 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 245b y 41 mg de clorhidrato de 2-mesiletilamina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15-1,62 (4H), 2,22-2,33 (1H), 2,50 (3H), 2,68-3,01 (2H), 3,02 (2H), 3,35 (1H), 3,52-3,69 (3H), 4,28-4,47 (2H), 7,12 (1H), 7,15-7,22 (2H), 7,37-7,44 (2H), 7,73 (1H), 8,32 (1H), 8,50 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

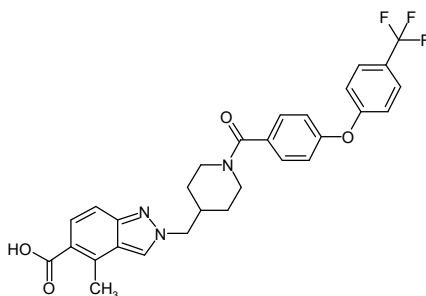
Ejemplo 245a: 4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 2,73 g del compuesto del título a partir de 3,76 g del compuesto preparado en el Ejemplo 238a y 3,28 g de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico.

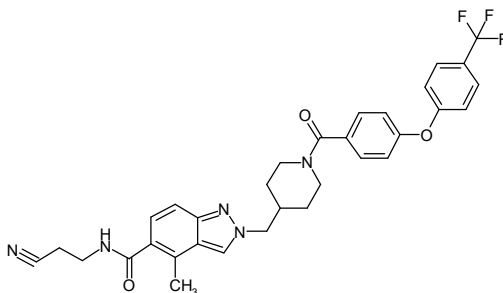
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,25 (2H), 1,35-1,70 (2H), 2,20-2,37 (1H), 2,65-2,70 (3H), 2,75-3,10 (2H), 3,52-3,72 (1H), 3,82 (4H), 4,36 (2H), 7,14 (2H), 7,20 (2H), 7,39-7,48 (3H), 7,66 (1H), 7,75 (2H), 8,70 (1H).

Ejemplo 245b: ácido 4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxílico



De forma análoga al Ejemplo 1d, se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título a partir de 2,73 g del éster preparado en el Ejemplo 245a.

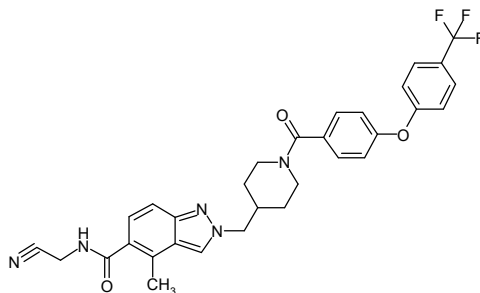
Ejemplo 246: N-(2-cianoetil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil} piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 144 mg del compuesto del título a partir de 137 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 245b y 18 mg de 3-aminopropanonitrilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,13-1,58 (4H), 2,21-2,33 (1H), 2,52 (3H), 2,75 (2H), 2,80-3,16 (2H), 3,44 (2H), 3,59 (1H), 4,27-4,50 (3H), 7,12 (2H), 7,15-7,21 (3H), 7,37-7,44 (3H), 7,73 (2H), 8,46 (1H), 8,51 (1H)

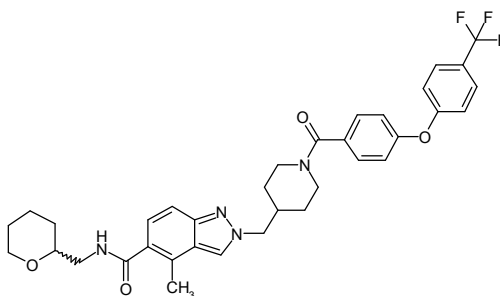
Ejemplo 247: N-(cianometil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil} piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 125 mg del compuesto del título a partir de 137 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 245b y 24 mg de clorhidrato de 2-aminoacetronitrilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16-1,60 (4H), 2,23-2,34 (1H), 2,53 (3H), 2,69-3,06 (2H), 3,59 (1H), 4,26 (2H), 4,29-4,50 (3H), 7,08-7,23 (5H), 7,38-7,46 (3H), 7,73 (2H), 8,54 (1H), 8,83 (1H).

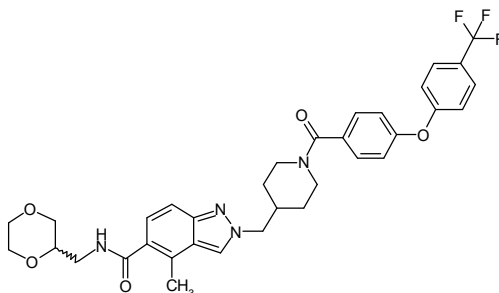
Ejemplo 248: (+/-)-4-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 231 mg del compuesto del título a partir de 254 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 245b y 72 mg de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil-amina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,01-1,66 (10H), 2,24-2,32 (1H), 2,70-3,15 (4H), 3,21 (3H), 3,34-3,43 (1H), 3,54-3,64 (1H), 3,76-3,89 (2H), 4,32 (3H), 7,09-7,21 (5H), 7,35-7,44 (3H), 7,73 (2H), 8,09 (1H), 8,47 (1H).

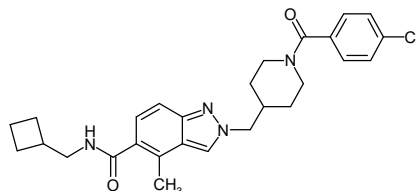
Ejemplo 249: (+/-)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi] benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 280 mg del compuesto del título a partir de 254 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 245b y 73 mg de 1,4-dioxan-2-ilmetilamina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,13-1,61 (4H), 2,23-2,32 (1H), 2,49 (3H), 2,75 (1H), 2,94-3,27 (4H), 3,38-3,77 (8H), 4,32 (2H), 7,09-7,21 (5H), 7,36-7,44 (3H), 7,73 (2H), 8,16 (1H), 8,48 (1H).

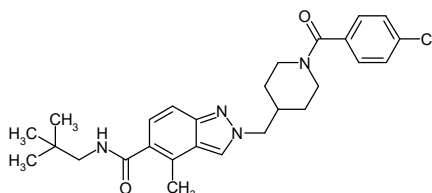
Ejemplo 250: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(ciclobutilmetil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 79 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 115 mg de clorhidrato de ciclobutilmetilamina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16-1,58 (4H), 1,64-1,86 (4H), 1,90-2,01 (2H), 2,19-2,32 (1H), 2,48 (3H), 2,50 (1H), 2,66-3,05 (2H), 3,19-3,25 (2H), 3,48 (1H), 4,27-4,47 (3H), 7,12 (1H), 7,31-7,40 (3H), 7,46 (2H), 8,09 (1H), 8,46 (1H).

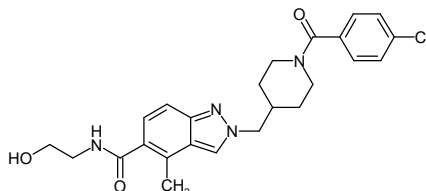
Ejemplo 251: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(2,2-dimetilpropil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 108 mg del compuesto del título a partir de 300 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 83 mg de 2,2-dimetilpropan-1-amina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,91 (9H), 1,17-1,63 (4H), 2,24-2,36 (1H), 2,52 (3H), 2,70-3,04 (2H), 3,07 (2H), 3,52 (1H), 4,30-4,50 (3H), 7,17 (1H), 7,38 (2H), 7,42 (1H), 7,49 (2H), 8,07 (1H), 8,49 (1H).

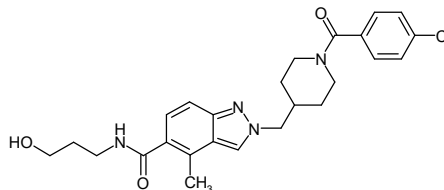
Ejemplo 252: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-hidroxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 84 mg del compuesto del título a partir de 370 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 54 mg de 2-aminoetanol.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14-1,64 (4H), 2,24-2,35 (1H), 2,53 (3H), 2,69-3,09 (2H), 3,30 (2H), 3,43-3,58 (3H), 4,27-4,50 (3H), 4,67 (1H), 7,20 (1H), 7,35-7,43 (3H), 7,49 (2H), 8,02 (1H), 8,49 (1H).

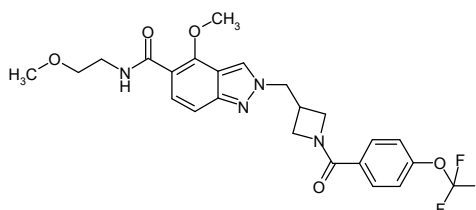
Ejemplo 253: 2-([1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(3-hidroxipropil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 95 mg del compuesto del título a partir de 370 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 238c y 66 mg de 3-aminopropan-1-ol.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17-1,60 (4H), 1,66 (2H), 2,22-2,35 (1H), 2,53 (3H), 2,70-3,09 (2H), 3,27 (2H), 3,47 (2H), 3,47-3,67 (1H), 4,34 (2H), 4,41 (1H), 4,45 (1H), 7,17 (1H), 7,35-7,43 (3H), 7,49 (2H), 8,07 (1H), 8,49 (1H).

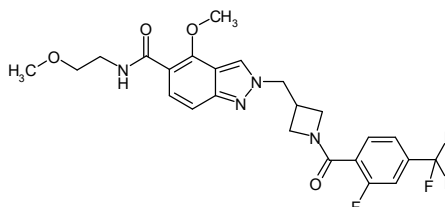
Ejemplo 254: 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-([1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidín-3-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 90 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214c y 97 mg de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,24 - 3,29 (1H), 3,29 - 3,32 (3H), 3,43 - 3,51 (4H), 3,91 - 4,04 (1H), 4,10 - 4,18 (1H), 4,20 (3H), 4,22 - 4,29 (1H), 4,44 (1H), 4,70 (2H), 7,24 (1H), 7,37 - 7,51 (2H), 7,66 (1H), 7,70 - 7,80 (2H), 8,22 (1H), 8,91 (1H).

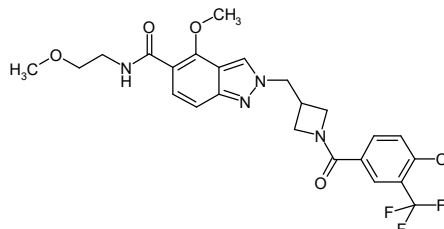
Ejemplo 255: 2-([1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]azetidín-3-il]metil)-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214c y 98 mg de ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,30 (4H), 3,44 - 3,50 (4H), 3,94 - 4,04 (2H), 4,15 (2H), 4,20 (3H), 4,70 (2H), 7,24 (1H), 7,60 - 7,75 (3H), 7,78 - 7,89 (1H), 8,16 - 8,27 (1H), 8,90 (1H).

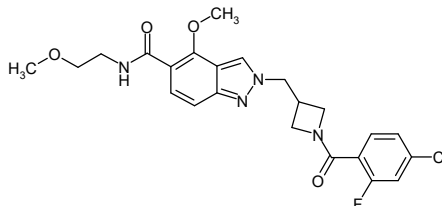
Ejemplo 256: 2-([1-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil]azetidín-3-il]metil)-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214c y 106 mg de ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,30 (4H), 3,43 - 3,53 (4H), 3,95 - 4,05 (1H), 4,20 (4H), 4,23 - 4,31 (1H), 4,47 (1H), 4,71 (2H), 7,23 (1H), 7,67 (1H), 7,78 - 7,85 (1H), 7,86 - 7,93 (1H), 7,96 (1H), 8,22 (1H), 8,90 (1H).

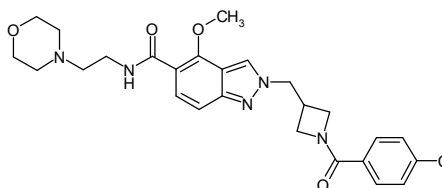
Ejemplo 257: 2-[[1-(4-cloro-2-fluorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214c y 82 mg de ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,30 (4H), 3,42 - 3,51 (4H), 3,98 (2H), 4,14 (2H), 4,20 (3H), 4,69 (2H), 7,24 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (1H), 7,56 (1H), 7,66 (1H), 8,15 - 8,30 (1H), 8,90 (1H).

Ejemplo 258: 2-[[1-(4-clorobenzoyl)azetidin-3-il]metil]-4-metoxi-N-(2-morfolinetil)-2H-indazol-5-carboxamida

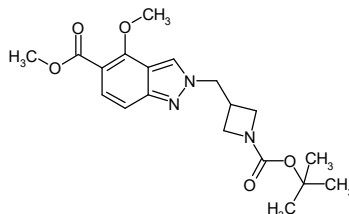


De forma análoga al Ejemplo 1b Versión B, 67 mg del compuesto del título a partir de 66 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 258d y 32 mg de 2-morfolinoetilamina en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,44 (4H), 3,21 - 3,36 (3H), 3,42 (2H), 3,61 (4H), 3,88 - 4,04 (1H), 4,07 - 4,18 (1H), 4,23 (4H), 4,35 - 4,50 (1H), 4,70 (2H), 7,25 (1H), 7,41 - 7,56 (2H), 7,59 - 7,66 (2H), 7,70 (1H), 8,32 (1H), 8,91 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

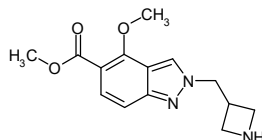
Ejemplo 258a: 2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidin-3-il]metil]-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



De forma análoga al Ejemplo 1e, 448 mg del compuesto del título a partir de 750 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 214a y 546 mg de metanol.

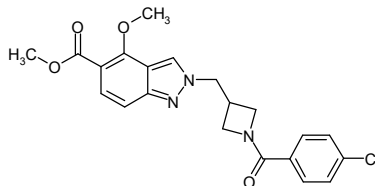
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 - 1,44 (9H), 3,01 - 3,22 (1H), 3,78 (5H), 3,85 - 3,99 (2H), 4,14 (3H), 4,64 (2H), 7,24 (1H), 7,51 (1H), 8,94 (1H).

Ejemplo 258b: 2-(azetidin-3-ilmetil)-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

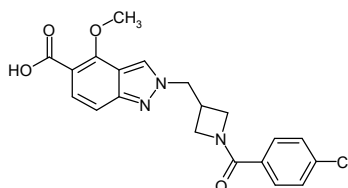


Primero se colocaron 800 mg de 258a en 40 ml de acetona, se trataron con 40 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, se agitó hasta una completa conversión y se concentró hasta sequedad. Rendimiento: 414 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,39 (1H), 3,79 (3H), 3,84 - 3,95 (2H), 3,96 - 4,07 (2H), 4,15 (3H), 4,72 (2H), 7,25 (1H), 7,52 (1H), 8,92 (1H).

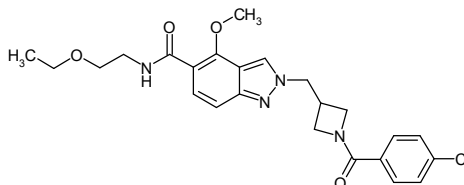
Ejemplo 258c: 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidín-3-il]metil]-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

5 Primero se colocaron 404 mg de 258b en 30 ml de DCM a 0 °C, se trataron con 0,21 ml de cloruro de 4-clorobenzoilo y 0,75 ml de N-etildisopropilamina y se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa. Para la elaboración, la solución de reacción se trató con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. Esto dio 608 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 258d: ácido 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidín-3-il]metil]-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxílico

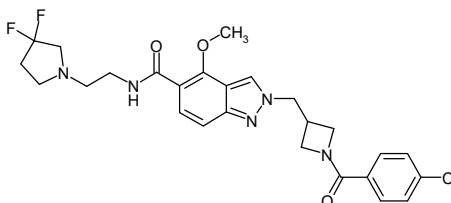
10 Primero se colocaron 550 mg de 258c en 20 ml de etanol, se trataron con 20 ml de hidróxido de sodio 2 N y se agitaron hasta la conversión completa. Para la elaboración, la solución de reacción se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice con un gradiente de hexano/ acetato de etilo: 213 mg del compuesto del título.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,27 (1H), 3,97 (1H), 4,07 - 4,17 (4H), 4,24 (1H), 4,42 (1H), 4,70 (2H), 7,22 (1H), 7,46 - 7,57 (3H), 7,59 - 7,68 (2H), 8,88 (1H), 12,61 (m, 1H).

Ejemplo 259: 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidín-3-il]metil]-N-(2-etoxietil)-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida

20 De forma análoga al Ejemplo 1b Versión B, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 66 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 258d y 22 mg de 2-etoxietilamina en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07 - 1,21 (3H), 3,30 (1H), 3,40 - 3,57 (6H), 3,90 - 4,02 (1H), 4,08 - 4,17 (1H), 4,21 (4H), 4,34 - 4,48 (1H), 4,70 (2H), 7,24 (1H), 7,45 - 7,57 (2H), 7,60 - 7,74 (3H), 8,24 (1H), 8,91 (1H).

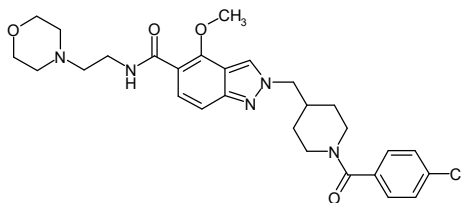
Ejemplo 260: 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidín-3-il]metil]-N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida

25 De forma análoga al Ejemplo 1b Versión B, se obtuvieron 58 mg del compuesto del título a partir de 66 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 258d y 37 mg de 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil-amina en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,27 (2H), 2,64 (2H), 2,77 (2H), 2,96 (2H), 3,22 - 3,30 (1H), 3,41 (2H), 3,92 - 4,01 (1H), 4,11 (1H), 4,19 (4H), 4,35 - 4,48 (1H), 4,70 (2H), 7,24 (1H), 7,51 (2H), 7,57 - 7,75 (3H), 8,32 (1H), 8,90 (1H).

30

Ejemplo 261: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metoxi-N-(2-morfolinetil)-2H-indazol-5-carboxamida

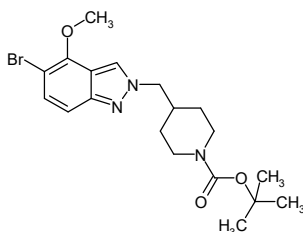


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 77 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 261e y 46 mg de 2-morfolinoetilamina en DMF.

5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,11 - 1,33 (2H), 1,35 - 1,75 (2H), 2,18 - 2,39 (1H), 2,65 - 2,88 (2H), 2,90 - 3,23 (3H), 3,41 - 3,82 (8H), 3,84 - 4,12 (2H), 4,24 (3H), 4,35 (3H), 7,26 (1H), 7,33 - 7,44 (2H), 7,46 - 7,58 (2H), 7,69 (1H), 8,27 - 8,52 (1H), 8,87 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

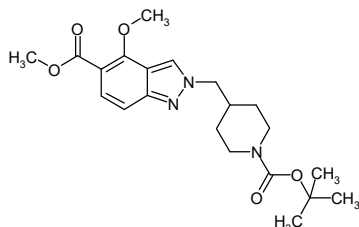
Ejemplo 261a: 4-[[5-bromo-4-metoxi-2H-indazol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 De forma análoga al Ejemplo 1c, se obtuvieron 5,57 g del compuesto del título a partir de 9,65 g de 5-bromo-4-metoxi-1H-indazol y 23,55 g de 4-[[tosiloxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

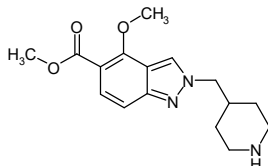
^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 1,16 - 1,31 (2H), 1,39 - 1,49 (9H), 1,52 - 1,64 (2H), 2,16 - 2,36 (1H), 2,56 - 2,80 (2H), 4,11 (5H), 4,26 (2H), 7,28 - 7,33 (1H), 7,34 - 7,39 (1H), 7,99 (1H).

15 **Ejemplo 261b:** 2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



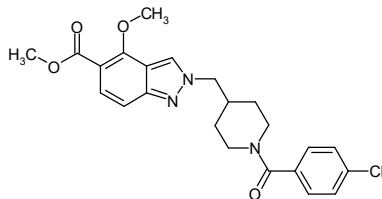
De forma análoga al Ejemplo 1e, se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título a partir de 2,4 g del compuesto preparado en el Ejemplo 261a y 1,63 g de metanol.

Ejemplo 261c: 4-metoxi-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



20 De forma análoga al Ejemplo 258b, a partir de 1,1 g del compuesto preparado en el Ejemplo 261b, se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título, que se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

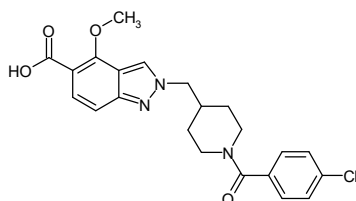
Ejemplo 261d: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



De forma análoga al Ejemplo 258c, a partir de 1,1 g del compuesto preparado en el Ejemplo 261c y 762 mg de cloruro de 4-clorobenzoilo, se obtuvieron 980 mg del compuesto del título después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice con un gradiente de hexano/acetato de etilo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,36 - 1,76 (2H), 2,18 - 2,40 (1H), 2,65 - 2,88 (1H), 2,91 - 3,12 (1H), 3,42 - 3,67 (1H), 3,78 (3H), 4,05 - 4,21 (3H), 4,35 (3H), 7,24 (1H), 7,34 - 7,43 (2H), 7,45 - 7,56 (3H), 8,86 (1H).

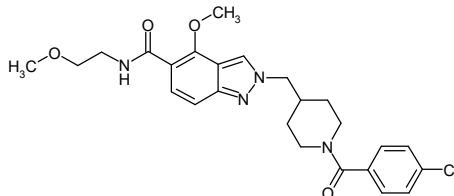
Ejemplo 261e: ácido 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxílico



De forma análoga al Ejemplo 258d, 547 mg del compuesto del título a partir de 980 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 261d.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 - 1,35 (2H), 1,35 - 1,73 (2H), 2,21 - 2,40 (1H), 2,63 - 3,12 (2H), 3,14 - 3,70 (3H), 4,34 (3H), 5,76 (s, 1H), 7,21 (1H), 7,32 - 7,45 (2H), 7,46 - 7,58 (3H), 8,76 (1H).

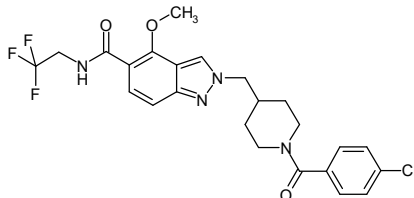
Ejemplo 262: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 261e y 26 mg de 2-metoxietilamina en DMF.

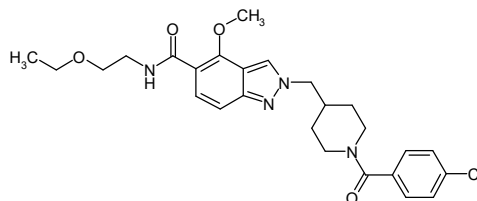
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,11 - 1,35 (2H), 1,35 - 1,72 (2H), 2,21 - 2,39 (1H), 2,69 - 2,88 (1H), 2,92 - 3,11 (1H), 3,30 (s, 3H), 3,38 - 3,64 (5H), 4,20 (3H), 4,34 (3H), 7,25 (1H), 7,34 - 7,43 (2H), 7,45 - 7,57 (2H), 7,66 (1H), 8,22 (1H), 8,83 (1H).

Ejemplo 263: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metoxi-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-indazol-5-carboxamida



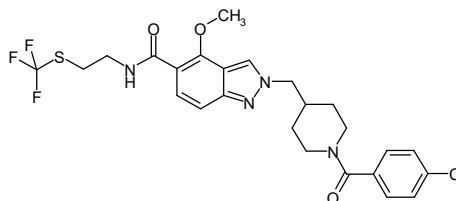
De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 68 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 261e y 35 mg de 2,2,2-trifluoroetilamina en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 - 1,35 (2H), 1,37 - 1,75 (2H), 2,21 - 2,41 (1H), 2,69 - 2,88 (1H), 2,92 - 3,19 (1H), 3,42 - 3,69 (1H), 4,13 (2H), 4,23 (3H), 4,35 (3H), 7,26 (1H), 7,34 - 7,45 (2H), 7,46 - 7,55 (2H), 7,61 (1H), 8,59 (1H), 8,88 (1H).

Ejemplo 264: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-etoxietil)-4-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida

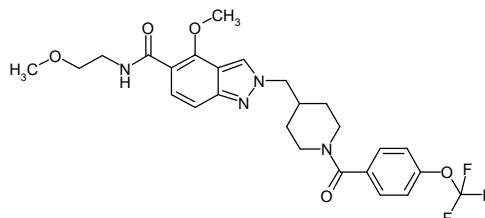
De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 60 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 261e y 31 mg de 2-etoxietilamina en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 (3H), 1,19 - 1,35 (2H), 1,37 - 1,72 (2H), 2,23 - 2,43 (1H), 2,68 - 2,88 (1H), 2,91 - 3,15 (1H), 3,41 - 3,56 (m, 7H), 4,20 (3H), 4,34 (3H), 7,25 (1H), 7,33 - 7,45 (2H), 7,46 - 7,55 (2H), 7,67 (1H), 8,23 (1H), 8,83 (1H).

Ejemplo 265: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-metoxi-N-{2-[(trifluoro-metil)sulfanil]etil}-2H-indazol-5-carboxamida

De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 68 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 261e y 51 mg de 2-[(trifluorometil)sulfanil]-etilamina en DMF.

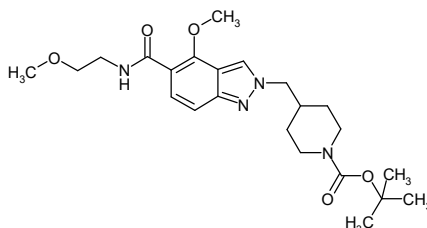
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,72 (2H), 2,18 - 2,40 (1H), 2,66 - 2,87 (1H), 2,91 - 3,11 (1H), 3,21 (2H), 3,42 - 3,70 (3H), 4,22 (3H), 4,34 (3H), 7,24 (1H), 7,32 - 7,45 (2H), 7,46 - 7,55 (2H), 7,64 (1H), 8,45 (1H), 8,85 (1H).

Ejemplo 266: 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 84 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 266b y 89 mg de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico en DMF.

LC-MS: R_t = 1,16 min, MS (ES⁺): m/z = 435 (M+H)⁺.

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

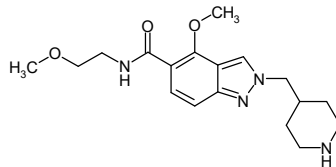
Ejemplo 266a: 4-({4-metoxi-5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-2H-indazol-2-il}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

3 g de compuesto 261a, 1,59 g de 2-metoxietilamina, 1,87 g de hexacarbonilo de molibdeno, 204 mg de tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina y 316 mg de acetato de paladio (II) se suspendieron primero en 100 ml de 1,4-dioxano. A continuación, se añadieron 2,25 g de carbonato de sodio y algunas gotas de agua y la mezcla se agitó durante 25 min a 140 °C y 150 watts en el microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano/ acetato de etilo/ metanol.

Rendimiento: 1,3 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,99 - 1,22 (2H), 1,29 - 1,55 (11H), 2,03 - 2,33 (1H), 2,60 - 2,83 (2H), 3,28 - 3,31 (3H), 3,43 - 3,52 (4H), 3,82 - 4,03 (2H), 4,20 (3H), 4,31 (2H), 7,25 (1H), 7,66 (1H), 8,21 (1H), 8,82 (1H).

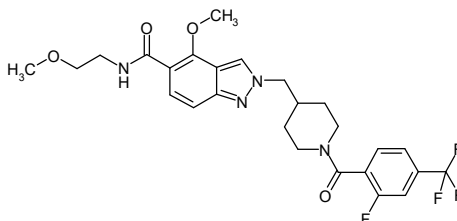
Ejemplo 266b: 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



5

De forma análoga al Ejemplo 258b, a partir de 1,3 g del compuesto preparado en el Ejemplo 266a, se obtuvieron 1,48 g del compuesto del título, que se usó en las posteriores reacciones sin ulterior purificación.

Ejemplo 267: 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



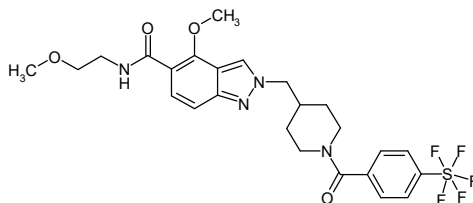
10

De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 266b y 90 mg de ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,05 - 1,36 (2H), 1,39 - 1,53 (1H), 1,56 - 1,72 (1H), 2,21 - 2,40 (1H), 2,75 - 2,90 (1H), 2,92 - 3,15 (1H), 3,27 - 3,35 (4H), 3,44 - 3,53 (4H), 4,20 (3H), 4,27 - 4,43 (2H), 4,44 - 4,58 (1H), 7,25 (1H), 7,54 - 7,74 (3H), 7,81 (1H), 8,20 (1H), 8,83 (1H).

15

Ejemplo 268: 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

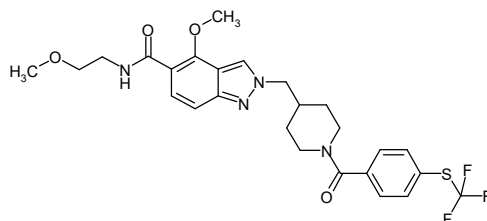


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 39 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 266b y 107 mg de ácido 4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico en DMF.

LC-MS: R_t = 1,18 min, MS (ES⁺): m/z = 577 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 269: 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

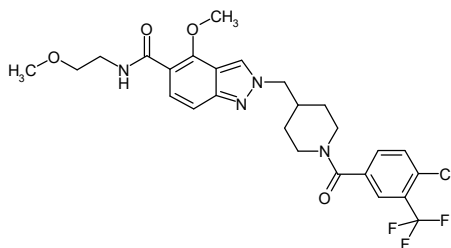


25

De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 25 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 266b y 96 mg de ácido 4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 - 1,37 (2H), 1,38 - 1,72 (2H), 2,23 - 2,39 (1H), 2,70 - 2,93 (1H), 2,95 - 3,16 (1H), 3,30 (3H), 3,40 - 3,55 (5H), 4,20 (3H), 4,35 (d, 3H), 7,25 (1H), 7,46 - 7,58 (2H), 7,66 (1H), 7,78 (2H), 8,20 (1H), 8,82 (1H).

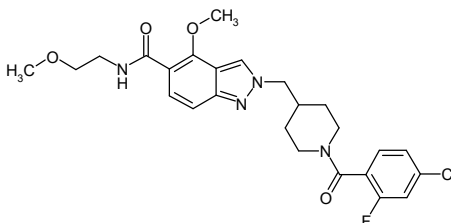
Ejemplo 270: 2-({1-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 27 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 266b y 97 mg de ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,15 - 1,37 (2H), 1,38 - 1,73 (2H), 2,14 - 2,41 (1H), 2,70 - 2,88 (1H), 2,95 - 3,18 (1H), 3,30 (3H), 3,39 - 3,62 (5H), 4,20 (3H), 4,35 (3H), 7,25 (1H), 7,59 - 7,73 (2H), 7,75 - 7,86 (2H), 8,20 (1H), 8,82 (1H).

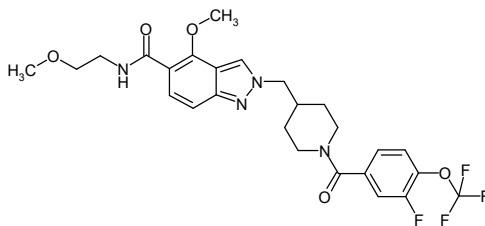
Ejemplo 271: 2-([1-(4-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il]metil)-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 17 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 266b y 75 mg de ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 - 1,33 (2H), 1,37 - 1,52 (1H), 1,53 - 1,70 (1H), 2,20 - 2,42 (1H), 2,72 - 2,88 (1H), 2,94 - 3,12 (1H), 3,30 (3H), 3,37 (1H), 3,43 - 3,51 (4H), 4,20 (3H), 4,34 (2H), 4,42 - 4,55 (1H), 7,25 (1H), 7,31 - 7,48 (2H), 7,55 (1H), 7,66 (1H), 8,20 (1H), 8,83 (1H).

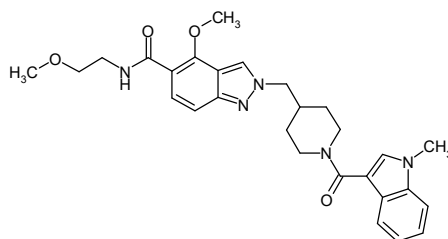
Ejemplo 272: 2-({1-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 12 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 266b y 97 mg de ácido 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico en DMF.

LC-MS: R_t = 1,18 min, MS (ES⁺): m/z = 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 273: 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-({1-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

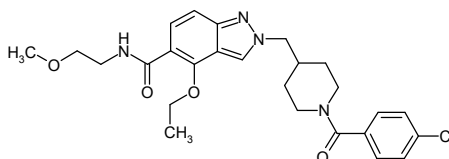


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 19 mg del compuesto del título a partir de 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 266b y 76 mg de ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,11 - 1,40 (2H), 1,54 (2H), 2,18 - 2,42 (1H), 2,93 (2H), 3,30 (3H), 3,40 -

3,45 (4H), 3,70 - 3,91 (3H), 4,12 - 4,48 (7H), 7,00 - 7,34 (3H), 7,48 (1H), 7,66 (3H), 8,22 (1H), 8,84 (1H).

Ejemplo 274: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-4-etoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida

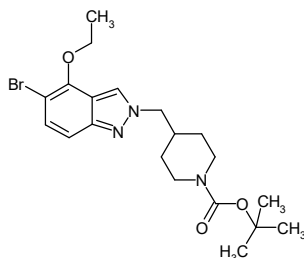


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título a partir de 110 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 274c y 72 mg de ácido 4-clorobenzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,10 - 1,33 (2H), 1,44 (5H), 2,20 - 2,39 (1H), 2,68 - 2,85 (1H), 2,92 - 3,12 (1H), 3,32 (7H), 3,51 - 3,62 (1H), 4,20 - 4,59 (5H), 7,26 (1H), 7,33 - 7,44 (2H), 7,47 - 7,55 (2H), 7,70 (1H), 8,30 (1H), 8,79 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

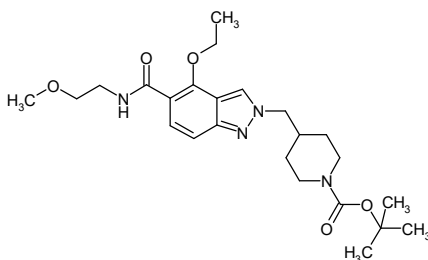
Ejemplo 274a: 4-[(5-bromo-4-etoxi-2H-indazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 74c, se obtuvieron 285 mg del compuesto del título a partir de 484 mg de 5-bromo-4-etoxi-1H-indazol y 1,11 g de 4-[(5-bromo-4-etoxi-2H-indazol-2-il)-metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,13 - 1,34 (2H), 1,46 (9H), 1,49 (3H), 1,56 - 1,63 (2H), 2,16 - 2,37 (1H), 2,54 - 2,80 (2H), 4,02 - 4,21 (2H), 4,26 (2H), 4,33 (2H), 7,28 - 7,43 (2H), 7,93 (1H).

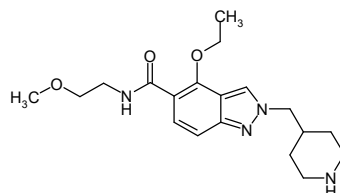
Ejemplo 274b: 4-[(4-etoxi-5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-2H-indazol-2-il)-metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 266a, se obtuvieron 235 mg del compuesto del título a partir de 285 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 274a y 146 mg de 2-metoxietilamina.

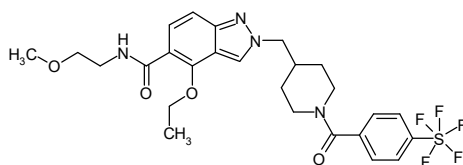
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,97 - 1,22 (2H), 1,29 - 1,56 (14H), 2,06 - 2,31 (1H), 2,59 - 2,86 (2H), 3,33 (3H), 3,49 (4H), 3,80 - 4,02 (2H), 4,30 (2H), 4,51 (2H), 7,26 (1H), 7,71 (1H), 8,31 (1H), 8,79 (1H).

Ejemplo 274c: 4-etoxi-N-(2-metoxietil)-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 258b, a partir de 235 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 274b, se obtuvieron 237 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

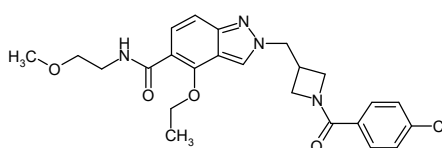
Ejemplo 275: 4-etoxi-N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 110 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 274c y 113 mg de ácido 4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico en DMF.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,10 - 1,36 (2H), 1,44 (4H), 1,54 - 1,69 (1H), 2,22 - 2,40 (1H), 2,70 - 2,87 (1H), 2,93 - 3,13 (1H), 3,30 (3H), 3,48 (5H), 4,34 (2H), 4,41 - 4,63 (3H), 7,26 (1H), 7,59 (2H), 7,70 (1H), 7,98 (2H), 8,30 (1H), 8,79 (1H).

Ejemplo 276: 2-({1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il}metil)-4-etoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida

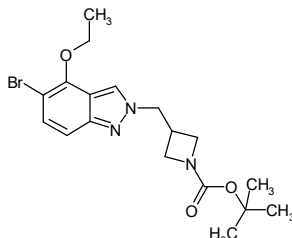


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 25 mg del compuesto del título a partir de 50 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 276c y 35 mg de ácido 4-clorobenzoico en DMF.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,44 (3H), 3,21 - 3,29 (1H), 3,31 (3H), 3,49 (4H), 3,96 (1H), 4,06 - 4,30 (2H), 4,34 - 4,59 (3H), 4,69 (2H), 7,25 (1H), 7,51 (2H), 7,62 (2H), 7,71 (1H), 8,30 (1H), 8,86 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

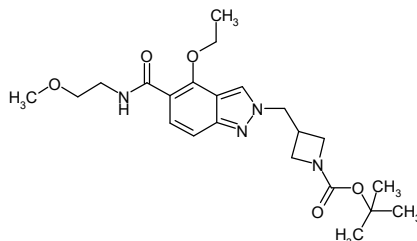
Ejemplo 276a: 3-[(5-bromo-4-etoxi-2H-indazol-2-il)metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



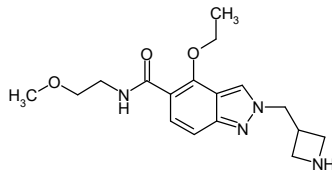
De forma análoga al Ejemplo 74c, se obtuvieron 204 mg del compuesto del título a partir de 500 mg de 5-bromo-4-etoxi-1H-indazol y 1,06 g de 3-[(tosiloxi)metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 1,44 (9H), 1,49 (3H), 3,14 - 3,30 (1H), 3,72 - 3,83 (2H), 4,07 (2H), 4,33 (2H), 4,59 (2H), 7,29 (1H), 7,37 (1H), 7,98 (1H).

Ejemplo 276b: 3-({4-etoxi-5-[N-(2-metoxietil)carbamoil]-2H-indazol-2-il}-metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

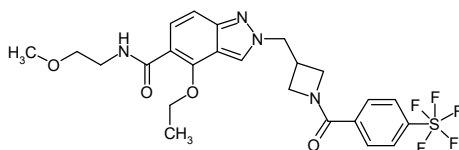


De forma análoga al Ejemplo 266a, se obtuvieron de 191 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 276a y 105 mg de 2-metoxietilamina, 121 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 276c: 2-(azetidin-3-ilmetil)-4-etoxi-N-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-carboxamida

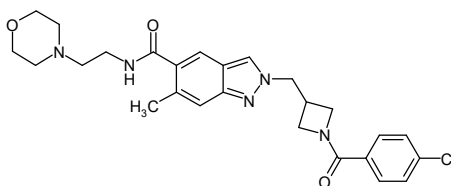
De forma análoga al Ejemplo 258b, a partir de 121 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 276b, se obtuvieron 93 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

5 **Ejemplo 277:** 4-etoxi-N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoil]-azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título a partir de 50 mg de 276c y 56 mg de ácido 4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico en DMF.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,37 - 1,50 (3H), 3,26 (1H), 3,31 (3H), 3,43 - 3,57 (4H), 3,92 - 4,05 (1H), 4,10 - 4,31 (2H), 4,38 - 4,57 (3H), 4,70 (2H), 7,25 (1H), 7,66 - 7,87 (3H), 7,98 (2H), 8,30 (1H), 8,86 (1H).

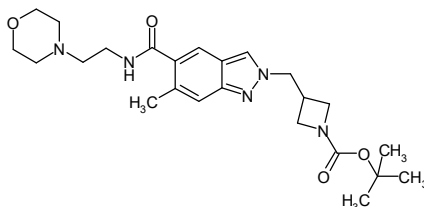
Ejemplo 278: 2-{{1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il}metil}-6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida

15 De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 23 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 278b y 66 mg de ácido 4-clorobenzoico en DMF.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,42 (s, 3H), 3,09 - 3,27 (m, 3H), 3,29 - 3,33 (2H), 3,49 - 3,73 (m, 6H), 3,84 - 3,96 (m, 1H), 3,97 - 4,15 (m, 3H), 4,16 - 4,27 (m, 1H), 4,31 - 4,45 (m, 1H), 4,62 - 4,80 (m, 2H), 7,36 - 7,47 (1H), 7,48 - 7,57 (2H), 7,58 - 7,70 (2H), 7,77 - 7,89 (1H), 8,41 - 8,58 (2H).

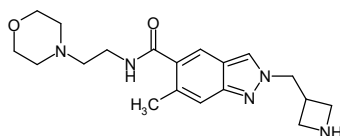
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

20 **Ejemplo 278a:** 3-({6-metil-5-[N-(2-morfolinoetil)carbamoyl]-2H-indazol-2-il}metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



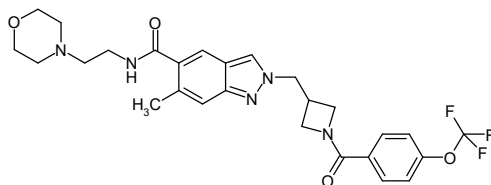
De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 418 mg del compuesto del título a partir de 410 mg de 178c y 232 mg de 2-morfolinoetilamina en DMF.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,36 (9H), 2,39 (3H), 2,44 (4H), 2,95 - 3,17 (1H), 3,24 - 3,43 (4H), 3,58 (4H), 3,64 - 3,79 (2H), 3,88 (2H), 4,62 (2H), 7,39 (1H), 7,68 (1H), 8,04 - 8,22 (1H), 8,45 (1H).

Ejemplo 278b: 2-(azetidin-3-ilmetil)-6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2H-indazol-5-carboxamida

De forma análoga al Ejemplo 258b, a partir de 400 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 278a, se obtuvieron 372 mg del compuesto del título, que se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

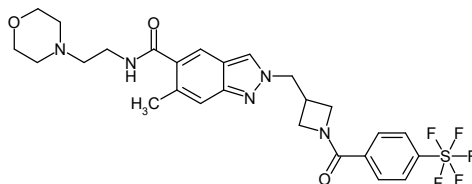
Ejemplo 279: 6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 44 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 278b y 86 mg de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,42 (3H), 3,07 - 3,27 (5H), 3,48 - 3,74 (6H), 3,85 - 4,17 (4H), 4,18 - 4,29 (1H), 4,33 - 4,48 (1H), 4,61 - 4,82 (2H), 7,30 - 7,54 (3H), 7,68 - 7,78 (2H), 7,79 - 7,88 (1H), 8,43 - 8,60 (2H).

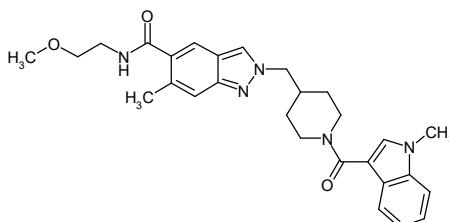
Ejemplo 280: 6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-({1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoil]-azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 37 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 278b y 104 mg de ácido 4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico en DMF.

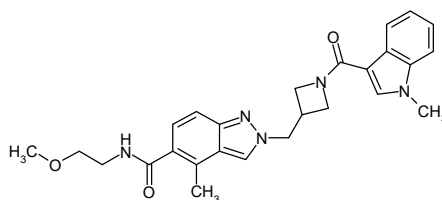
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,42 (3H), 3,06 - 3,27 (5H), 3,47 - 3,75 (6H), 3,87 - 4,08 (3H), 4,09 - 4,29 (2H), 4,33 - 4,49 (1H), 4,61 - 4,80 (2H), 7,34 - 7,52 (1H), 7,71 - 7,88 (3H), 7,92 - 8,07 (2H), 8,39 - 8,59 (2H).

Ejemplo 281: N-(2-metoxietil)-6-metil-2-({1-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



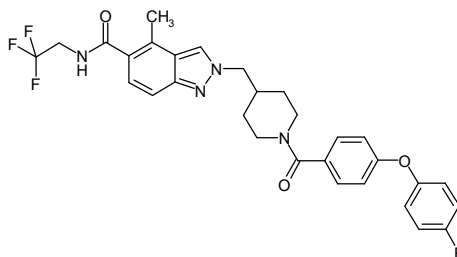
De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 4,2 mg del compuesto del título a partir de 150 mg de 205c y 119 mg de ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico en DMF.
LC-MS: R_t = 1,01 min, MS (ES⁺): m/z = 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 282: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título a partir de 175 mg de 117e y 122 mg de ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico en DMF.
LC-MS: R_t = 0,95 min, MS (ES⁺): m/z = 460 (M+H)⁺.

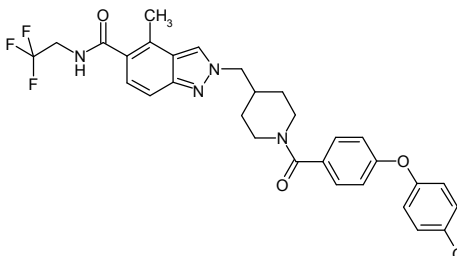
Ejemplo 283: 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 267 mg del compuesto del título a partir de 250 mg de 71a y 246 mg de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,32 (2H), 1,35 - 1,69 (2H), 2,20 - 2,39 (1H), 2,54 (3H), 2,70 - 3,15 (2H), 3,50 - 3,83 (1H), 4,07 (2H), 4,36 (3H), 6,91 - 7,05 (2H), 7,08 - 7,31 (5H), 7,34 - 7,42 (2H), 7,46 (1H), 8,56 (1H), 8,83 (1H).

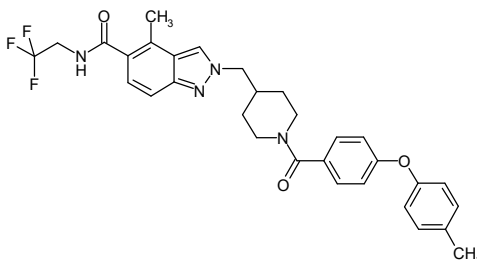
Ejemplo 284: 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 55 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 105 mg de ácido 4-(4-clorofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,34 - 1,72 (2H), 2,21 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,67 - 3,20 (2H), 3,51 - 3,83 (1H), 4,07 (2H), 4,36 (3H), 6,92 - 7,15 (4H), 7,20 (1H), 7,35 - 7,53 (5H), 8,56 (1H), 8,84 (1H).

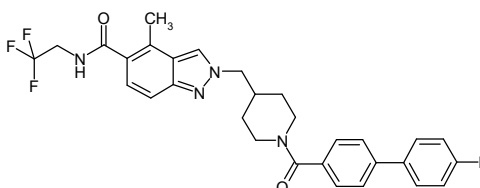
Ejemplo 285: 4-metil-2-({1-[4-(4-metilfenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 60 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 97 mg de ácido 4-(4-metilfenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,36 - 1,71 (2H), 2,30 (4H), 2,54 (3H), 2,64 - 3,17 (2H), 3,49 - 3,82 (1H), 4,07 (2H), 4,36 (3H), 6,85 - 7,04 (4H), 7,21 (3H), 7,29 - 7,41 (2H), 7,46 (1H), 8,56 (1H), 8,84 (s1H).

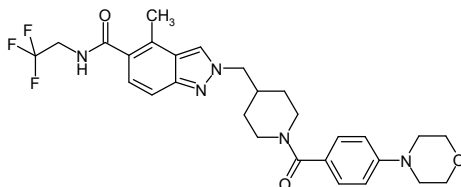
Ejemplo 286: 2-({1-[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 39 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 92 mg de ácido 4-(4-fluorofenil)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 - 1,36 (2H), 1,36 - 1,73 (2H), 2,18 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,70 - 3,16 (2H), 3,51 - 3,82 (1H), 4,07 (2H), 4,38 (3H), 7,21 (1H), 7,31 (2H), 7,40 - 7,53 (3H), 7,64 - 7,85 (4H), 8,56 (1H), 8,81 (1H).

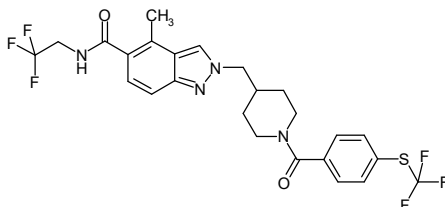
Ejemplo 287: 4-metil-2-([1-(4-morfolinobenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 45 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 88 mg de ácido 4-morfolinobenzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,40 - 1,60 (2H), 2,20 - 2,40 (1H), 2,54 (3H), 2,73 - 3,01 (2H), 3,38 (4H), 3,64 - 3,81 (5H), 4,07 (3H), 4,36 (2H), 6,94 (2H), 7,16 - 7,30 (3H), 7,46 (1H), 8,55 (1H), 8,81 (1H).

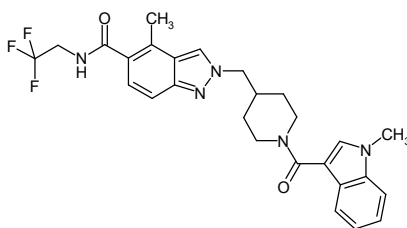
Ejemplo 288: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-([1-(4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoil)piperidin-4-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 67 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 94 mg de ácido 4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 - 1,35 (2H), 1,35 - 1,70 (2H), 2,21 - 2,40 (1H), 2,54 (3H), 2,70 - 2,88 (1H), 2,94 - 3,12 (1H), 3,38 - 3,61 (1H), 4,07 (2H), 4,36 (3H), 7,21 (1H), 7,37 - 7,60 (3H), 7,78 (2H), 8,55 (1H), 8,81 (1H).

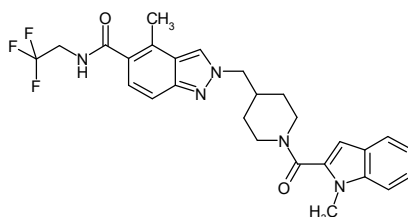
Ejemplo 289: 4-metil-2-([1-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]piperidin-4-il]metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 43 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 74 mg de ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (2H), 1,52 (2H), 2,20 - 2,40 (1H), 2,54 (3H), 2,92 (2H), 3,82 (3H), 4,07 (2H), 4,27 (2H), 4,38 (2H), 6,92 - 7,33 (3H), 7,47 (2H), 7,61 - 7,76 (2H), 8,56 (1H), 8,81 (1H).

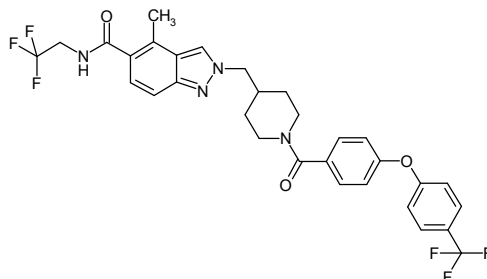
Ejemplo 290: 4-metil-2-([1-[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il]metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 51 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 74 mg de ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,41 (2H), 1,43 - 1,73 (2H), 2,19 - 2,43 (1H), 2,54 (3H), 2,74 - 3,23 (2H), 3,73 (3H), 4,07 (3H), 4,39 (3H), 6,60 (s, 1H), 7,03 - 7,14 (1H), 7,16 - 7,30 (2H), 7,48 (2H), 7,59 (1H), 8,57 (1H), 8,81 (1H).

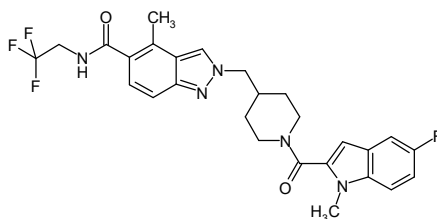
Ejemplo 291: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 156 mg del compuesto del título de 150 mg de 71a y 179 mg de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,36 - 1,68 (2H), 2,20 - 2,43 (1H), 2,54 (3H), 2,68 - 3,17 (2H), 3,50 - 3,79 (1H), 4,07 (2H), 4,37 (3H), 7,09 - 7,28 (5H), 7,35 - 7,51 (3H), 7,76 (2H), 8,56 (1H), 8,83 (1H).

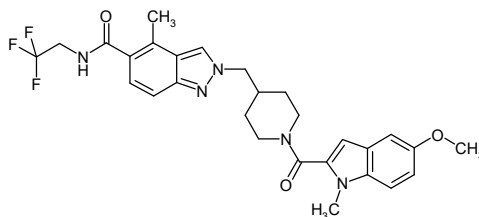
Ejemplo 292: 2-({1-[(5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 82 mg de ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,38 (2H), 1,39 - 1,72 (2H), 2,25 - 2,42 (1H), 2,54 (3H), 2,74 - 3,25 (2H), 3,73 (3H), 4,07 (3H), 4,38 (3H), 6,58 (1H), 7,09 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,47 (2H), 8,57 (1H), 8,83 (1H).

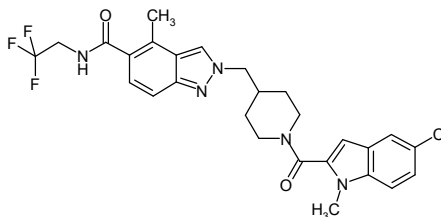
Ejemplo 293: 2-({1-[(5-metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 37 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 87 mg de ácido 5-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (2H), 1,41 - 1,71 (2H), 2,26 - 2,43 (1H), 2,54 (3H), 2,71 - 3,22 (2H), 3,69 (3H), 3,75 (3H), 4,07 (3H), 4,39 (3H), 6,51 (1H), 6,88 (1H), 7,07 (1H), 7,21 (1H), 7,34 - 7,54 (2H), 8,57 (1H), 8,83 (1H).

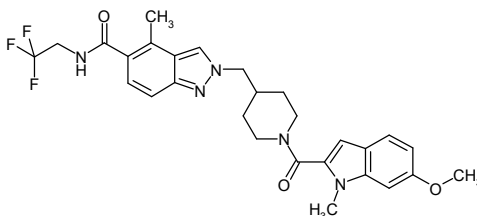
Ejemplo 294: 2-({1-[(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 43 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 89 mg de ácido 5-cloro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (2H), 1,38 - 1,72 (2H), 2,26 - 2,43 (1H), 2,54 (3H), 2,71 - 3,21 (2H), 3,73 (3H), 3,84 - 4,18 (3H), 4,38 (3H), 6,59 (1H), 7,15 - 7,28 (2H), 7,47 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 8,57 (1H), 8,83 (1H).

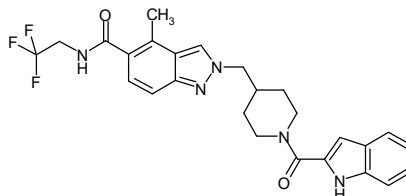
Ejemplo 295: 2-({1-[(6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 36 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 87 mg de ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,28 (2H), 1,52 (2H), 2,25 - 2,43 (1H), 2,54 (3H), 2,78 - 3,16 (2H), 3,70 (3H), 3,82 (3H), 3,97 - 4,63 (6H), 6,54 (1H), 6,73 (1H), 7,01 (1H), 7,21 (1H), 7,39 - 7,53 (2H), 8,57 (1H), 8,83 (t1H).

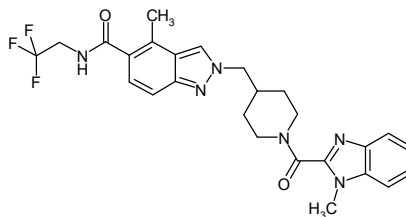
Ejemplo 296: 2-([1-(1H-Indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 43 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 68 mg de ácido indol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,40 (2H), 1,58 (2H), 2,27 - 2,44 (1H), 2,55 (3H), 2,77 - 3,24 (2H), 4,07 (2H), 4,30 - 4,59 (4H), 6,74 (1H), 6,95 - 7,08 (1H), 7,10 - 7,26 (2H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,59 (1H), 8,58 (1H), 8,84 (1H), 11,54 (1H).

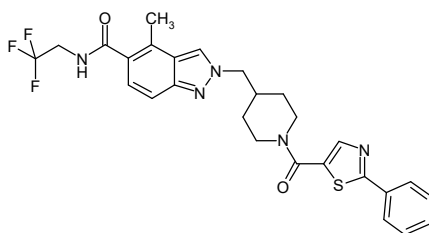
Ejemplo 297: 4-metil-2-({1-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 26 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 75 mg de ácido 1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,42 (2H), 1,46 (1H), 1,57 - 1,75 (1H), 2,27 - 2,44 (1H), 2,54 (3H), 2,87 (1H), 3,11 (1H), 3,83 (3H), 4,07 (3H), 4,40 (2H), 4,48 - 4,62 (1H), 7,13 - 7,41 (3H), 7,47 (1H), 7,58 - 7,76 (2H), 8,58 (1H), 8,83 (1H).

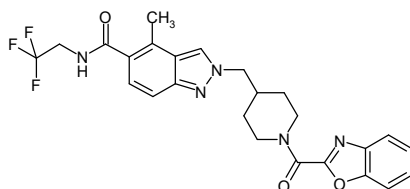
Ejemplo 298: 4-metil-2-({1-[(2-feniltiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 53 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 87 mg de ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,41 (2H), 1,56 (2H), 2,27 - 2,44 (1H), 2,54 (3H), 2,73 - 3,29 (2H), 3,93 - 4,53 (6H), 7,21 (1H), 7,42 - 7,61 (4H), 7,93 - 8,03 (2H), 8,14 (1H), 8,57 (1H), 8,83 (1H).

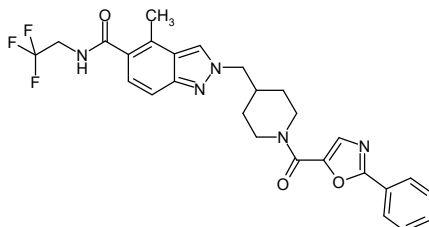
Ejemplo 299: 2-[[1-(benzoxazol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 69 mg de ácido benzoxazol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,44 (2H), 1,48 - 1,72 (2H), 2,29 - 2,46 (1H), 2,54 (3H), 2,82 - 3,01 (1H), 3,12 - 3,31 (1H), 4,07 (2H), 4,40 (4H), 7,21 (1H), 7,42 - 7,61 (3H), 7,78 - 7,95 (2H), 8,58 (1H), 8,83 (1H).

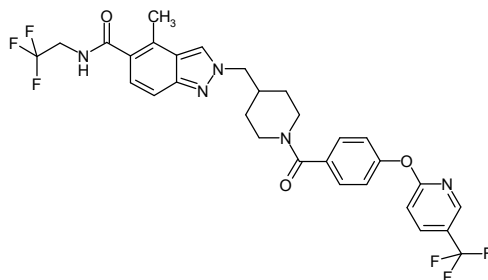
Ejemplo 300: 4-metil-2-({1-[(2-feniloxazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 80 mg de ácido 2-feniloxazol-5-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,15 - 1,43 (2H), 1,59 (2H), 2,31 - 2,45 (1H), 2,55 (3H), 2,70 - 3,35 (2H), 4,07 (2H), 4,39 (4H), 7,21 (1H), 7,48 (1H), 7,53 - 7,67 (3H), 7,80 (1H), 7,94 - 8,07 (2H), 8,58 (1H), 8,83 (1H).

Ejemplo 301: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[1-(4-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benzoil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida

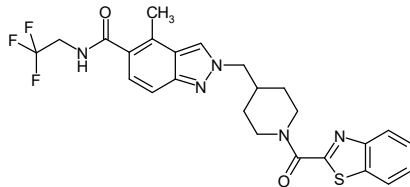


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 23 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 90 mg de ácido 4-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benzoico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,13 - 1,35 (2H), 1,37 - 1,72 (2H), 2,19 - 2,42 (1H), 2,54 (3H), 2,69 - 3,17

(2H), 3,55 - 3,82 (1H), 3,91 - 4,18 (2H), 4,26 - 4,60 (3H), 7,28 (4H), 7,38 - 7,56 (3H), 8,16 - 8,33 (1H), 8,49 - 8,63 (2H), 8,75 - 8,91 (1H).

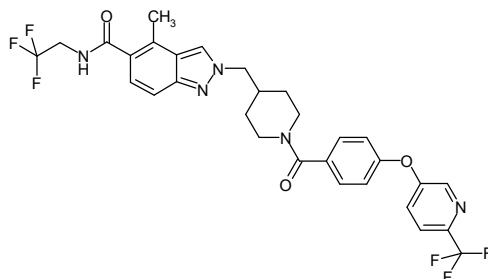
Ejemplo 302: 2-[[1-(benzotiazol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 57 mg de ácido benzotiazol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,36 (2H), 1,59 (2H), 2,31 - 2,46 (1H), 2,55 (3H), 2,91 (1H), 3,26 (1H), 4,07 (2H), 4,31 - 4,61 (3H), 4,95 - 5,23 (1H), 7,21 (1H), 7,41 - 7,69 (3H), 8,05 - 8,28 (2H), 8,58 (1H), 8,83 (1H).

Ejemplo 303: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[1-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]benzoil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida

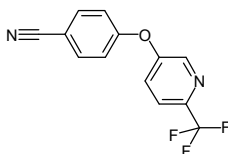


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 42 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 90 mg del ácido carboxílico preparado en el Ejemplo 303b) en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,33 (2H), 1,34 - 1,67 (2H), 2,21 - 2,39 (1H), 2,54 (3H), 2,68 - 3,16 (2H), 3,52 - 3,76 (1H), 3,95 - 4,16 (2H), 4,28 - 4,61 (3H), 7,13 - 7,31 (3H), 7,46 (3H), 7,59 - 7,71 (1H), 7,92 (1H), 8,52 - 8,65 (2H), 8,84 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

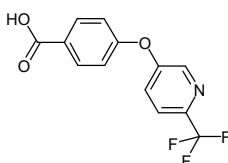
Ejemplo 303a: 4-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]benzonitrilo



2,5 g de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina, 5,8 g de 4-hidroxibenzonitrilo, 10,8 g de carbonato de cesio y 1,87 g de hexacarbonilmolibdeno en 100 ml de 1,4-dioxano se calentaron a reflujo hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano/ acetato de etilo. Rendimiento: 1,35 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,35 (2H), 7,75 - 7,84 (1H), 7,89 - 8,03 (3H), 8,66 (1H).

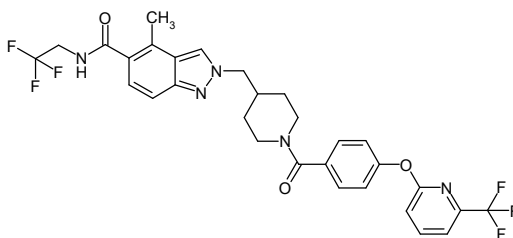
Ejemplo 303b: ácido 4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoico



1,33 g del compuesto preparado en el Ejemplo 303a en 64 ml de etanol se trataron con 32 ml de solución al 40 % de hidróxido de potasio y se calentó a reflujo hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Rendimiento: 1,32 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,19 - 7,33 (2H), 7,68 - 7,81 (1H), 7,90 - 8,08 (3H), 8,64 (1H), 12,71 - 13,28 (1H).

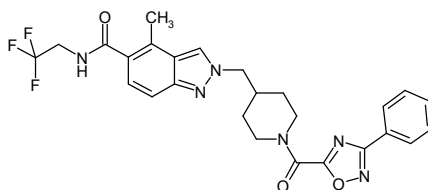
Ejemplo 304: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[1-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-oxi]benzoil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 90 mg de ácido 4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,15 - 1,34 (2H), 1,35 - 1,71 (2H), 2,23 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,67 - 3,17 (2H), 3,51 - 3,77 (1H), 3,97 - 4,18 (2H), 4,22 - 4,65 (3H), 7,13 - 7,31 (3H), 7,37 (1H), 7,41 - 7,53 (3H), 7,67 (1H), 8,07 - 8,20 (1H), 8,57 (1H), 8,75 - 8,92 (1H).

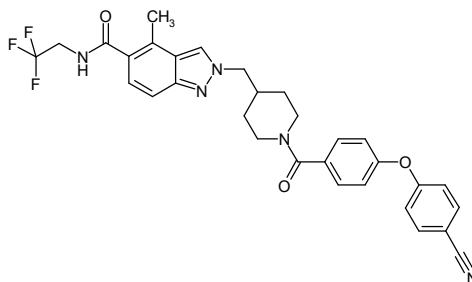
Ejemplo 305: 4-metil-2-({1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título a partir de 90 mg de 71a y 73 mg de ácido 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,43 (2H), 1,48 - 1,72 (2H), 2,33 - 2,47 (1H), 2,54 (3H), 2,95 (1H), 3,24 (1H), 3,94 - 4,17 (3H), 4,33 - 4,53 (3H), 7,21 (1H), 7,47 (1H), 7,55 - 7,70 (3H), 7,96 - 8,12 (2H), 8,57 (1H), 8,83 (1H).

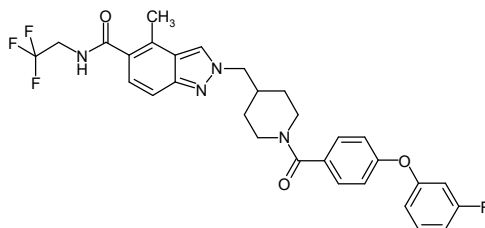
Ejemplo 306: 2-({1-[4-(4-cianofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 59 mg del compuesto del título a partir de 110 mg de 71a y 101 mg de ácido 4-(4-cianofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,34 (2H), 1,35 - 1,70 (2H), 2,18 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,70 - 3,18 (2H), 3,54 - 3,79 (1H), 4,07 (2H), 4,37 (3H), 7,10 - 7,28 (5H), 7,41 - 7,52 (3H), 7,79 - 7,94 (2H), 8,56 (s1H), 8,81 (s1H).

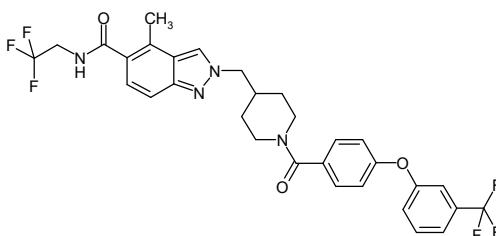
Ejemplo 307: 2-({1-[4-(3-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 89 mg de ácido 4-(3-fluorofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 - 1,34 (2H), 1,36 - 1,70 (2H), 2,22 - 2,44 (1H), 2,54 (3H), 2,70 - 3,13 (2H), 3,52 - 3,86 (1H), 4,07 (2H), 4,37 (3H), 6,79 - 7,12 (5H), 7,21 (1H), 7,35 - 7,52 (4H), 8,55 (1H), 8,81 (1H).

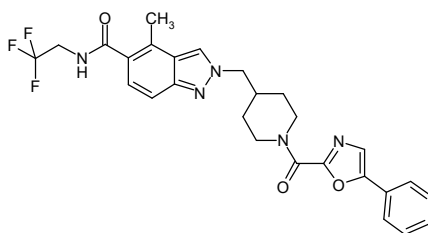
Ejemplo 308: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 119 mg de ácido 4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,34 (2H), 1,37 - 1,66 (2H), 2,22 - 2,38 (1H), 2,54 (3H), 2,69 - 3,14 (2H), 3,50 - 3,83 (1H), 4,07 (2H), 4,37 (3H), 7,10 (2H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,39 - 7,50 (4H), 7,54 (1H), 7,61 - 7,75 (1H), 8,55 (1H), 8,81 (1H).

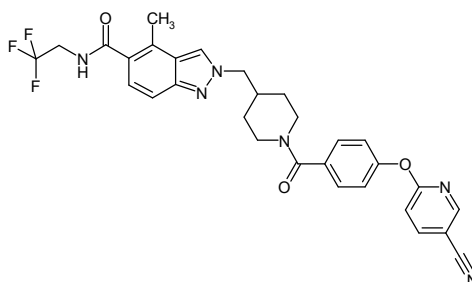
Ejemplo 309: 4-metil-2-({1-[(5-feniloxazol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 10 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 73 mg de ácido 5-feniloxazol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,58 (2H), 2,29 - 2,45 (1H), 2,55 (3H), 2,86 (1H), 3,21 (1H), 4,07 (2H), 4,31 - 4,52 (3H), 4,62 (1H), 7,21 (1H), 7,39 - 7,57 (4H), 7,74 - 7,83 (2H), 7,88 (1H), 8,57 (1H), 8,81 (1H).

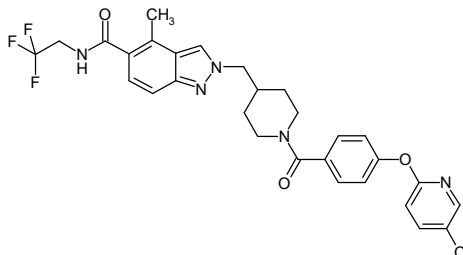
Ejemplo 310: 2-[(1-{4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 119 mg de ácido 4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,34 (2H), 1,37 - 1,66 (2H), 2,22 - 2,38 (1H), 2,54 (3H), 2,69 - 3,14 (2H), 3,50 - 3,83 (1H), 4,07 (2H), 4,37 (3H), 7,10 (2H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,39 - 7,50 (4H), 7,54 (1H), 7,61 - 7,75 (1H), 8,55 (1H), 8,81 (1H).

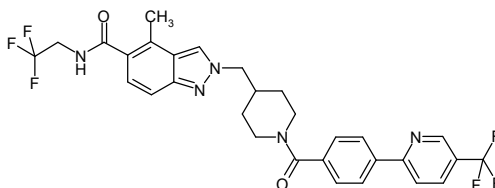
Ejemplo 311: 2-[(1-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 72 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 96 mg de ácido 4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,34 (2H), 1,36 - 1,73 (2H), 2,22 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,69 - 3,18 (2H), 3,47 - 3,88 (1H), 4,07 (2H), 4,37 (3H), 7,06 - 7,28 (4H), 7,34 - 7,52 (3H), 7,99 (1H), 8,22 (1H), 8,56 (1H), 8,81 (1H).

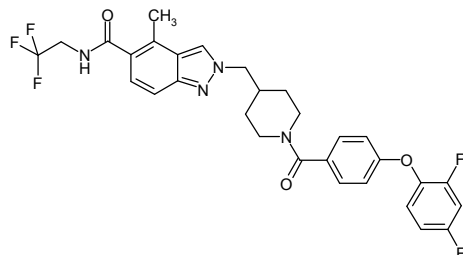
Ejemplo 312: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 83 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 103 mg de ácido 4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,28 (2H), 1,36 - 1,73 (2H), 2,33 (1H), 2,54 (3H), 2,70 - 3,18 (2H), 3,47 - 3,76 (1H), 3,96 - 4,16 (2H), 4,38 (3H), 7,21 (1H), 7,41 - 7,60 (3H), 8,17 - 8,40 (4H), 8,56 (1H), 8,81 (1H), 9,07 (1H).

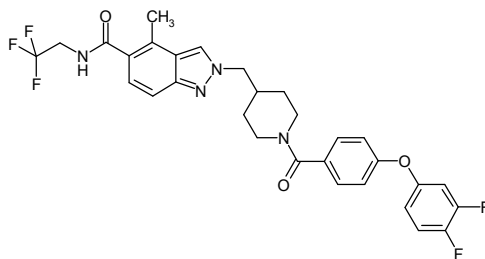
Ejemplo 313: 2-[(1-{4-(2,4-difluorofenoxi)benzoil}piperidin-4-il)metil]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 87 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 96 mg de ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,34 - 1,72 (2H), 2,18 - 2,42 (1H), 2,52 - 2,58 (3H), 2,69 - 3,20 (2H), 3,43 - 3,84 (1H), 4,07 (2H), 4,36 (3H), 6,92 - 7,06 (2H), 7,09 - 7,25 (2H), 7,28 - 7,42 (3H), 7,43 - 7,61 (2H), 8,55 (1H), 8,81 (1H).

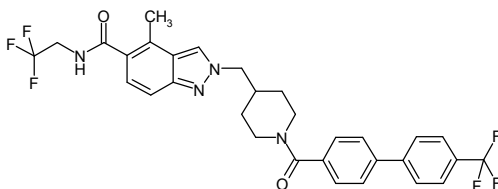
Ejemplo 314: 2-({1-[4-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 96 mg de ácido 4-(3,4-difluorofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,36 - 1,72 (2H), 2,19 - 2,42 (1H), 2,54 (3H), 2,70 - 3,17 (2H), 3,44 - 3,86 (1H), 3,99 - 4,17 (2H), 4,36 (3H), 6,86 - 6,97 (1H), 7,01 - 7,11 (2H), 7,21 (1H), 7,29 (1H), 7,35 - 7,55 (4H), 8,55 (1H), 8,81 (1H).

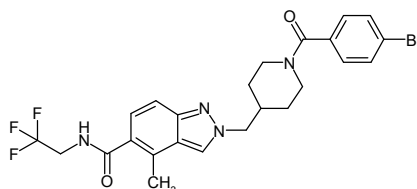
Ejemplo 315: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-{[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-carbonil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 32 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 102 mg de ácido 4'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (2H), 1,37 - 1,71 (2H), 2,24 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,70 - 3,18 (2H), 3,43 - 3,51 (2H), 3,54 - 3,86 (1H), 4,37 (3H), 7,18 (1H), 7,38 - 7,57 (3H), 7,72 - 7,88 (4H), 7,89 - 7,98 (2H), 8,13 (1H), 8,51 (1H).

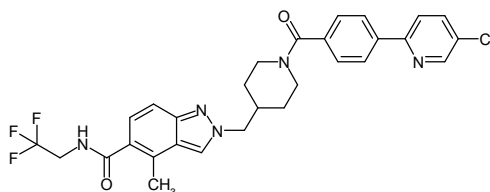
Ejemplo 316: 2-([1-(4-bromobenzoil)piperidin-4-il]metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 6,96 g del compuesto del título a partir de 5,61 g 71a y 2,89 g de ácido 4-bromobenzoico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,32 (2H), 1,34 - 1,74 (2H), 2,19 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,88 - 3,22 (2H), 3,42 - 3,74 (1H), 3,94 - 4,18 (2H), 4,36 (3H), 7,20 (1H), 7,32 (2H), 7,46 (1H), 7,64 (2H), 8,55 (1H), 8,83 (1H).

Ejemplo 317: 2-({1-[4-(5-cloropiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

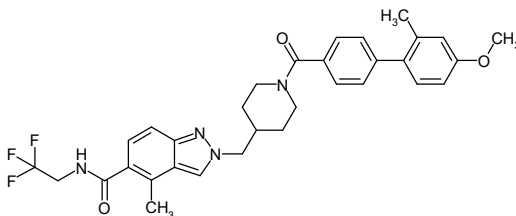


80 mg del bromuro de arilo preparado en el Ejemplo 316 junto con 32 mg de ácido (5-cloropiridin-2-il)borónico se colocaron primero en 1 ml de tetrahidrofurano, se trataron con 17,3 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) y 0,17 ml de solución 1 M de carbonato de potasio y se calentaron en el microondas durante 10 minutos a 120 °C (100 watts). Después de la adición fresca de 11 mg de ácido (5-cloropiridin-2-il)borónico y 17,3 mg de catalizador de paladio (II), la mezcla de reacción se calentó otra vez en el microondas durante 10 minutos a 120 °C (100 watts) hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró.

Después de la purificación por HPLC, esto dio como resultado 15 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,36 (2H), 1,37 - 1,75 (2H), 2,28 - 2,38 (1H), 2,54 (3H), 2,73 - 3,18 (2H), 3,49 - 3,74 (1H), 3,95 - 4,16 (2H), 4,28 - 4,62 (3H), 7,22 (1H), 7,33 - 7,65 (5H), 7,98 - 8,22 (3H), 8,56 (1H), 8,77 - 8,91 (1H).

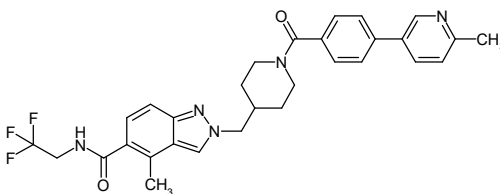
- 5 **Ejemplo 318:** 2-({1-[(4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 53 mg de ácido (4-metoxi-2-metil-fenil)borónico.

- 10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,36 (2H), 1,37 - 1,74 (2H), 2,23 (3H), 2,29 - 2,38 (1H), 2,54 (3H), 2,72 - 3,12 (2H), 3,77 (4H), 3,97 - 4,17 (2H), 4,38 (3H), 6,75 - 6,94 (2H), 7,07 - 7,26 (2H), 7,29 - 7,56 (5H), 8,56 (1H), 8,81 (1H).

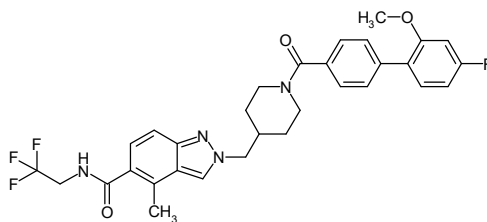
- Ejemplo 319:** 4-metil-2-({1-[4-(6-metilpiridin-3-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 37 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 44 mg de ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico a reflujo.

- 15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,15 - 1,35 (2H), 1,37 - 1,71 (2H), 2,20 - 2,40 (1H), 2,52 (3H), 2,54 (3H), 2,74 - 3,15 (2H), 3,52 - 3,82 (1H), 4,07 (2H), 4,38 (3H), 7,20 (1H), 7,37 (1H), 7,47 (3H), 7,77 (2H), 8,01 (1H), 8,57 (1H), 8,72 - 8,92 (2H).

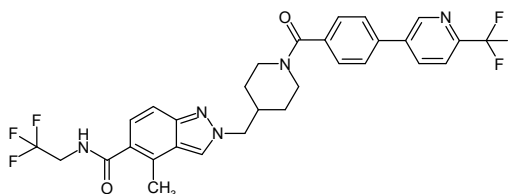
- 20 **Ejemplo 320:** 2-({1-[(4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 60 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 75 g de ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico a reflujo.

- 25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,37 (2H), 1,38 - 1,75 (2H), 2,25 - 2,37 (1H), 2,54 (3H), 2,72 - 3,17 (2H), 3,79 (4H), 4,07 (2H), 4,38 (3H), 6,87 (1H), 7,04 (1H), 7,21 (1H), 7,27 - 7,58 (6H), 8,56 (1H), 8,81 (1H).

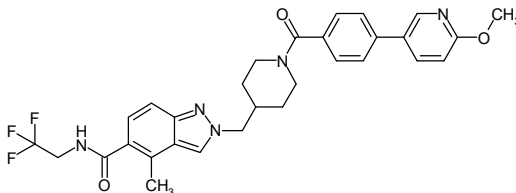
- Ejemplo 321:** 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 45 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 84 mg de ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,15 - 1,37 (2H), 1,37 - 1,71 (2H), 2,22 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,73 - 3,20 (2H), 3,45 - 3,74 (1H), 3,93 - 4,17 (2H), 4,29 - 4,62 (3H), 7,21 (1H), 7,39 - 7,62 (4H), 7,89 (2H), 8,01 (1H), 8,57 (1H), 8,73 - 8,92 (1H), 9,13 (1H).

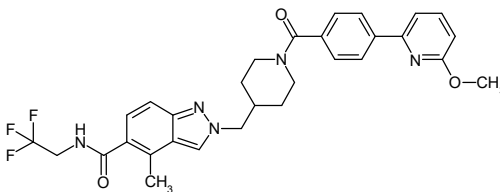
Ejemplo 322: 2-({1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 54 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 68 mg de ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,13 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,71 (2H), 2,20 - 2,40 (1H), 2,54 (3H), 2,73 - 3,16 (2H), 3,51 - 3,77 (1H), 3,90 (3H), 3,96 - 4,19 (2H), 4,37 (3H), 6,93 (1H), 7,20 (1H), 7,39 - 7,52 (3H), 7,73 (2H), 8,05 (1H), 8,47 - 8,63 (2H), 8,83 (1H).

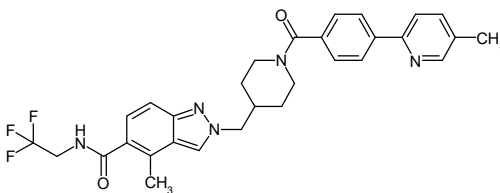
Ejemplo 323: 2-({1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 55 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 49 mg de ácido (6-metoxipiridin-2-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,36 (2H), 1,37 - 1,69 (2H), 2,20 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,74 - 3,16 (2H), 3,47 - 3,81 (1H), 3,96 (3H), 4,06 (2H), 4,38 (3H), 6,81 (1H), 7,21 (1H), 7,47 (3H), 7,60 (1H), 7,74 - 7,90 (1H), 8,15 (2H), 8,56 (1H), 8,81 (1H).

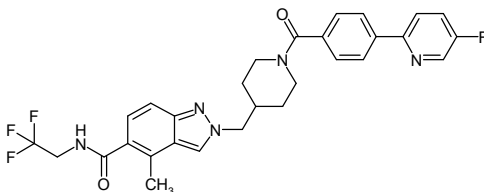
Ejemplo 324: 4-metil-2-({1-[4-(5-metilpiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 9 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 44 mg de ácido (5-metilpiridin-2-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,36 (2H), 1,37 - 1,71 (2H), 2,24 - 2,30 (1H), 2,34 (3H), 2,54 (3H), 2,74 - 3,16 (2H), 3,52 - 3,79 (1H), 3,93 - 4,17 (2H), 4,38 (3H), 7,20 (1H), 7,37 - 7,54 (3H), 7,66 - 7,78 (1H), 7,89 (1H), 8,11 (2H), 8,45 - 8,61 (2H), 8,74 - 8,88 (1H).

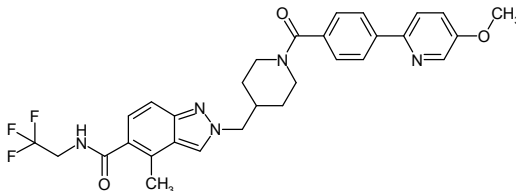
Ejemplo 325: 2-({1-[4-(5-fluoropiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 45 mg de ácido (5-fluoropiridin-2-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,34 (2H), 1,35 - 1,69 (2H), 2,22 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,69 - 3,19 (2H), 3,51 - 3,78 (1H), 4,07 (2H), 4,38 (3H), 7,20 (1H), 7,40 - 7,53 (3H), 7,85 (1H), 8,04 - 8,17 (3H), 8,57 (1H), 8,68 (1H), 8,83 (1H).

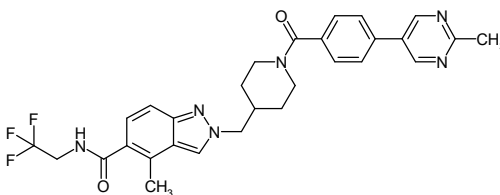
Ejemplo 326: 2-({1-[4-(5-metoxipiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 94 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 49 mg de ácido (5-metoxipiridin-2-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,36 (2H), 1,37 - 1,69 (2H), 2,28 - 2,40 (1H), 2,54 (3H), 2,73 - 3,19 (2H), 3,48 - 3,79 (1H), 3,88 (3H), 4,07 (2H), 4,38 (3H), 7,20 (1H), 7,38 - 7,55 (4H), 7,96 (1H), 8,07 (2H), 8,39 (1H), 8,57 (1H), 8,82 (1H).

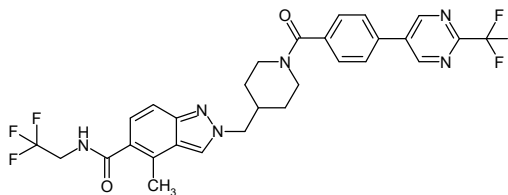
Ejemplo 327: 4-metil-2-({1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 46 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 102 mg de éster pinacólico de ácido (2-metilpirimidin-5-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,35 (2H), 1,35 - 1,67 (2H), 2,21 - 2,42 (1H), 2,54 (3H), 2,67 (3H), 2,71 - 2,89 (1H), 2,93 - 3,20 (1H), 3,50 - 3,73 (1H), 4,07 (2H), 4,37 (3H), 7,20 (1H), 7,40 - 7,57 (3H), 7,85 (2H), 8,57 (1H), 8,84 (1H), 9,05 (2H).

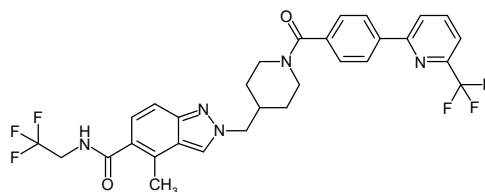
Ejemplo 328: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 34 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 89 mg de ácido [2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,71 (2H), 2,23 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,71 - 2,89 (1H), 2,94 - 3,17 (1H), 3,48 - 3,72 (1H), 4,05 (2H), 4,28 - 4,61 (3H), 7,21 (1H), 7,47 (1H), 7,57 (2H), 7,98 (2H), 8,57 (1H), 8,84 (1H), 9,44 (2H).

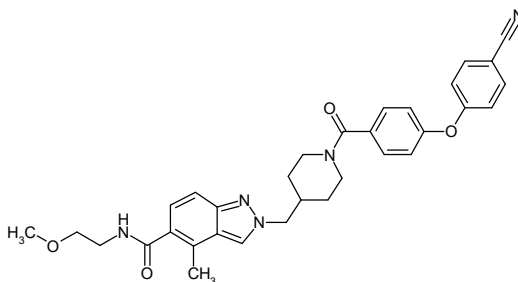
Ejemplo 329: 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-[4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 70 mg del compuesto del título a partir de 125 mg de 316 y 121 mg de éster pinacólico de ácido [6-(trifluorometil)piridin-2-il]borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,36 (2H), 1,37 - 1,72 (2H), 2,23 - 2,39 (1H), 2,54 (3H), 2,68 - 2,90 (1H), 2,92 - 3,16 (1H), 3,50 - 3,73 (1H), 4,06 (2H), 4,38 (3H), 7,20 (1H), 7,41 - 7,60 (3H), 7,89 (1H), 8,11 - 8,27 (3H), 8,33 (1H), 8,56 (1H), 8,81 (1H).

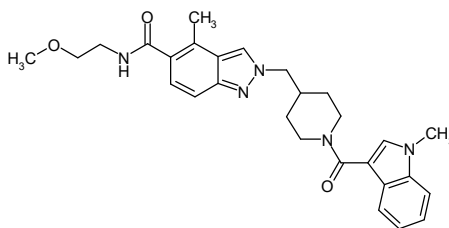
Ejemplo 330: 2-([1-[4-(4-cianofenoxi)benzoil]piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 151 mg del compuesto del título a partir de 213 mg de 71a y 153 mg de ácido 4-(4-cianofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (2H), 1,31 - 1,66 (2H), 2,15 - 2,36 (1H), 2,49 (3H), 2,70 - 3,12 (2H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,39 - 3,46 (2H), 3,50 - 3,79 (1H), 4,32 (3H), 7,00 - 7,23 (5H), 7,30 - 7,49 (3H), 7,75 - 7,91 (2H), 8,12 (1H), 8,48 (1H).

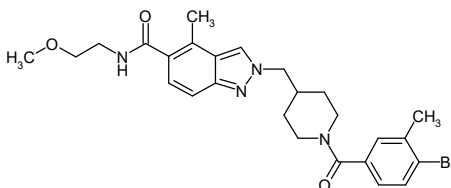
Ejemplo 331: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-([1-([1-metil-1H-indol-3-il]carbonil)-piperidin-4-il]metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 26 mg del compuesto del título a partir de 38 mg de 71a y 36 mg de ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,43 - 1,64 (2H), 2,20 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,80 - 3,03 (2H), 3,28 (3H), 3,37 - 3,50 (4H), 3,81 (3H), 4,37 (4H), 7,18 (3H), 7,36 - 7,53 (2H), 7,67 (2H), 8,04 - 8,25 (1H), 8,52 (1H).

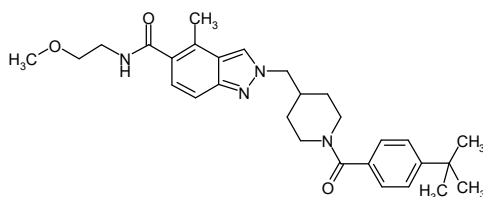
Ejemplo 332: 2-([1-(4-bromo-3-metilbenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 498 mg del compuesto del título a partir de 807 mg de 71a y 788 mg de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 - 1,32 (2H), 1,33 - 1,67 (2H), 2,24 - 2,33 (1H), 2,36 (3H), 2,52 (3H), 2,73 (1H), 2,91 - 3,13 (1H), 3,28 (3H), 3,35 - 3,63 (5H), 4,34 (3H), 7,03 - 7,23 (2H), 7,30 - 7,49 (2H), 7,63 (1H), 8,15 (1H), 8,51 (1H).

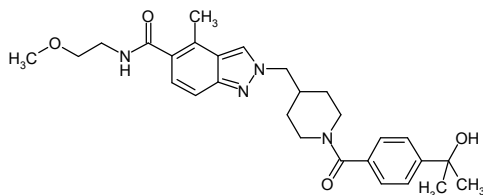
Ejemplo 333: 2-([1-(4-*tert*-butilbenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 81 mg de ácido 4-*tert*-butilbenzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 - 1,33 (11H), 1,33 - 1,67 (2H), 2,21 - 2,37 (1H), 2,52 (3H), 2,68 - 3,10 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,45 (2H), 3,52 - 3,74 (1H), 4,35 (3H), 7,18 (1H), 7,25 - 7,35 (2H), 7,36 - 7,52 (3H), 8,15 (1H), 8,50 (1H).

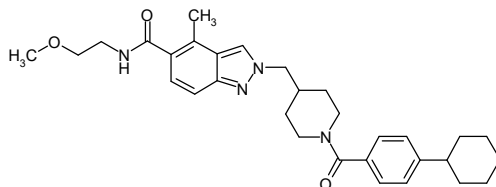
Ejemplo 334: 2-({1-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 82 mg de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,42 (8H), 2,20 - 2,40 (1H), 2,52 (3H), 2,64 - 3,11 (2H), 3,28 (3H), 3,34 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,51 (2H), 3,53 - 3,71 (1H), 4,35 (3H), 4,76 - 5,43 (1H), 7,18 (1H), 7,28 (2H), 7,42 (1H), 7,46 - 7,56 (2H), 8,15 (1H), 8,51 (1H).

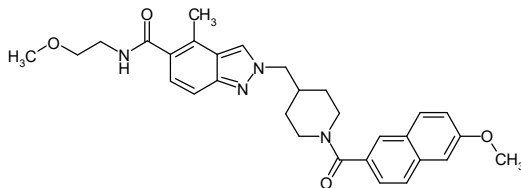
Ejemplo 335: 2-([1-(4-ciclohexilbenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 75 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 93 mg de ácido 4-ciclohexilbenzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,10 - 1,63 (9H), 1,64 - 1,89 (5H), 2,17 - 2,40 (1H), 2,52 (3H), 2,69 - 3,08 (2H), 3,28 (3H), 3,38 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,53 - 3,73 (1H), 4,35 (3H), 7,18 (1H), 7,27 (4H), 7,42 (1H), 8,15 (1H), 8,50 (1H).

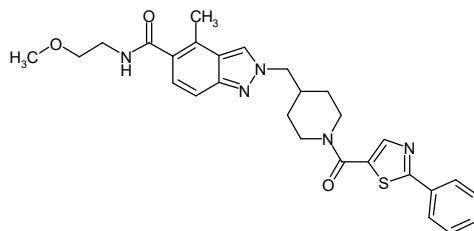
Ejemplo 336: N-(2-metoxietil)-2-([1-(6-metoxi-2-naftoil)piperidin-4-il]metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 23 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 92 mg de ácido 6-metoxi-naftalen-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,37 - 1,72 (2H), 2,23 - 2,39 (1H), 2,52 (3H), 2,72 - 3,12 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,42 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,59 - 3,81 (1H), 3,89 (3H), 4,36 (3H), 7,09 - 7,27 (2H), 7,33 - 7,49 (3H), 7,79 - 7,95 (3H), 8,15 (1H), 8,51 (1H).

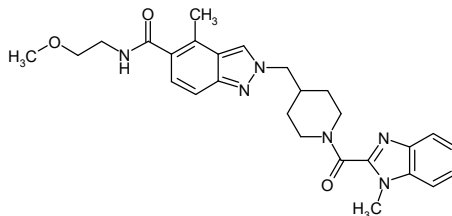
Ejemplo 337: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(2-feniltiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 36 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 93 mg de ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,55 (2H), 2,19 - 2,45 (1H), 2,52 - 2,56 (3H), 2,70 - 3,24 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,44 - 3,49 (2H), 4,37 (4H), 7,19 (1H), 7,43 (1H), 7,49 - 7,62 (3H), 7,90 - 8,03 (2H), 8,08 - 8,25 (2H), 8,52 (1H).

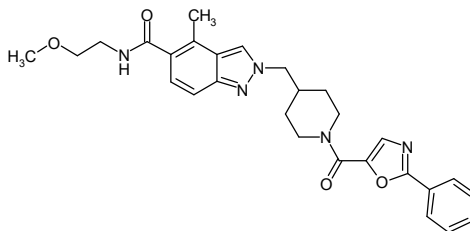
Ejemplo 338: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 39 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 80 mg de ácido 1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 - 1,43 (2H), 1,43 - 1,53 (1H), 1,59 - 1,70 (1H), 2,27 - 2,44 (1H), 2,53 (3H), 2,87 (1H), 3,11 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,42 (2H), 3,43 - 3,48 (2H), 3,83 (3H), 4,00 - 4,14 (1H), 4,39 (2H), 4,48 - 4,61 (1H), 7,18 (1H), 7,23 - 7,46 (3H), 7,58 - 7,74 (2H), 8,10 - 8,20 (1H), 8,53 (1H).

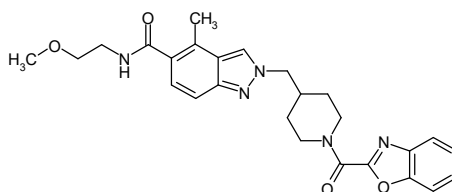
Ejemplo 339: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(2-feniloxazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 86 mg de ácido 2-feniloxazol-5-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 - 1,48 (2H), 1,59 (2H), 2,24 - 2,46 (1H), 2,52 - 2,56 (3H), 2,71 - 3,01 (1H), 3,11 - 3,26 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 4,38 (4H), 7,19 (1H), 7,43 (1H), 7,52 - 7,67 (3H), 7,80 (1H), 7,97 - 8,05 (2H), 8,16 (1H), 8,53 (1H).

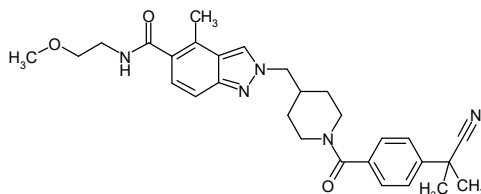
Ejemplo 340: 2-([1-(benzoxazol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 37 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 84 mg de ácido benzoxazol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,43 (2H), 1,48 - 1,73 (2H), 2,28 - 2,45 (1H), 2,53 (3H), 2,91 (1H), 3,22 (1H), 3,33 - 3,57 (m, 7H), 4,25 - 4,60 (4H), 7,18 (1H), 7,36 - 7,62 (3H), 7,78 - 7,95 (2H), 8,16 (1H), 8,53 (1H).

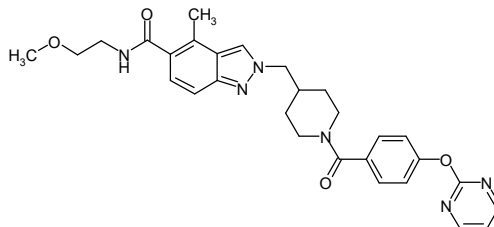
Ejemplo 341: 2-([1-[4-(1-ciano-1-metiletil)benzoil]piperidin-4-il]metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 86 mg de ácido 4-(1-ciano-1-metiletil)benzoico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,34 (2H), 1,35 - 1,64 (2H), 1,70 (6H), 2,16 - 2,40 (1H), 2,52 (3H), 2,64 - 3,13 (2H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,49 - 3,67 (1H), 4,35 (3H), 7,18 (1H), 7,42 (3H), 7,58 (2H), 8,15 (1H), 8,50 (1H).

Ejemplo 342: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(pirimidin-2-iloxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



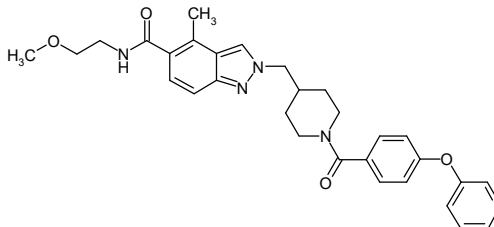
5

De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 37 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 98 mg de ácido 4-(2-pirimidiniloxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,38 - 1,66 (2H), 2,20 - 2,40 (1H), 2,52 - 2,56 (3H), 2,70 - 3,16 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,64 - 3,77 (m, 1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,22 - 7,33 (3H), 7,39 - 7,49 (3H), 8,15 (1H), 8,43 - 8,57 (1H), 8,66 (2H).

10

Ejemplo 343: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(3-piridiloxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

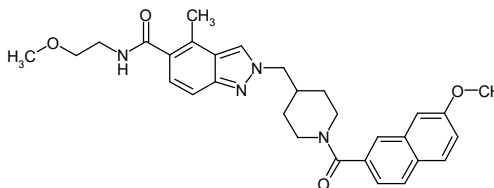


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 7 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 73 mg de ácido 4-(3-piridiloxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,32 (2H), 1,35 - 1,69 (2H), 2,19 - 2,38 (1H), 2,52 (3H), 2,70 - 3,14 (2H), 3,28 (3H), 3,34 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,51 (2H), 3,55 - 3,70 (1H), 4,35 (3H), 7,04 - 7,13 (2H), 7,18 (1H), 7,37 - 7,46 (3H), 7,47 - 7,54 (1H), 7,58 (1H), 8,15 (1H), 8,38 - 8,55 (3H).

15

Ejemplo 344: N-(2-metoxietil)-2-[[1-(7-metoxi-2-naftoil)piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 69 mg del ácido carboxílico preparado en el Ejemplo 344c) en DMF.

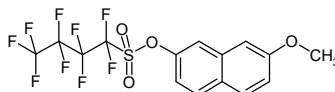
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 - 1,35 (2H), 1,37 - 1,75 (2H), 2,23 - 2,39 (1H), 2,52 (3H), 2,73 - 3,13 (2H), 3,28 (3H), 3,35 - 3,42 (2H), 3,45 (2H), 3,53 - 3,74 (1H), 3,88 (3H), 4,37 (3H), 7,13 - 7,25 (2H), 7,29 (1H), 7,36 - 7,48 (2H), 7,77 - 7,93 (3H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

20

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

25

Ejemplo 344a: 7-metoxinaftalen-2-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato



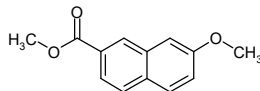
5,12 g de 7-metoxi-2-naftol se disolvieron en 50 ml de tolueno y enfriado hasta 0 °C. 30,7 ml de N,N-diisopropiletilamina y 17,6 ml de fluoruro de nonafluorobutansulfonilo se añadieron sucesivamente gota a gota y la mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se vertió en 600 ml de solución saturada de cloruro de amonio, el aceite marrón depositado se separó y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución

30

saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano/ acetato de etilo. Rendimiento: 11,45 g del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,89 (3H), 7,28 (1H), 7,41 (1H), 7,52 (1H), 7,90 - 8,00 (2H), 8,05 (1H).

Ejemplo 344b: 7-metoxinaftalen-2-carboxilato de metilo

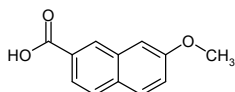


5

De forma análoga al Ejemplo 1e, 2,34 g del compuesto del título a partir de 11,0 g de 344a y 8,8 ml de metanol.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,89 (3H), 3,91 (3H), 7,31 (1H), 7,57 (1H), 7,82 (1H), 7,94 (2H), 8,54 (1H).

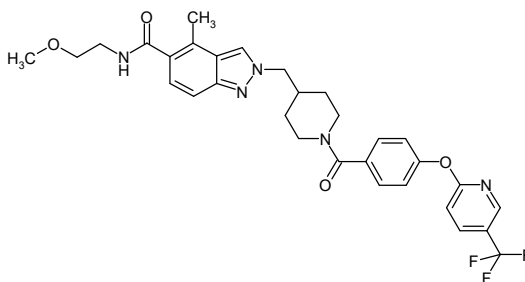
Ejemplo 344c: ácido 7-metoxinaftalen-2-carboxílico



10 De forma análoga al Ejemplo 258d, 1,27 g del compuesto del título a partir de 2,0 g de 344b.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,89 (3H), 7,30 (1H), 7,53 (1H), 7,78 - 7,86 (1H), 7,87 - 8,01 (2H), 8,50 (1H), 12,99 (1H).

Ejemplo 345: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-benzoil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



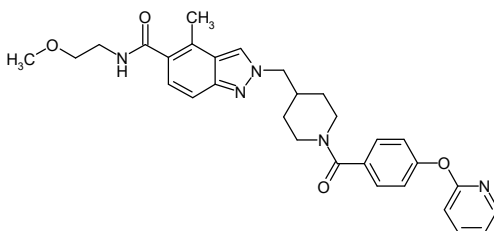
15

De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 221 mg del compuesto del título a partir 200 mg de 71a y 232 mg de ácido 4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoico en DMF.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 - 1,34 (2H), 1,36 - 1,72 (2H), 2,23 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,89 (2H), 3,31 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,53 - 3,86 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,23 - 7,33 (3H), 7,37 - 7,50 (3H), 8,13 (1H), 8,25 (1H), 8,51 (1H), 8,55 - 8,63 (1H).

20

Ejemplo 346: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-([1-[4-(2-piridiloxi)benzoil]piperidin-4-il]-metil)-2H-indazol-5-carboxamida

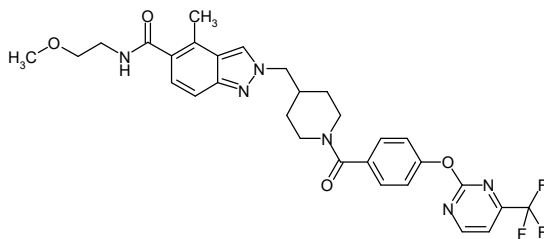


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 29 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 98 mg de ácido 4-(2-piridiloxi)benzoico en DMF.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,39 - 1,68 (2H), 2,24 - 2,39 (1H), 2,52 - 2,56 (3H), 2,71 - 3,13 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,45 (2H), 3,53 - 3,87 (1H), 4,36 (3H), 7,08 (1H), 7,13 - 7,26 (4H), 7,34 - 7,52 (3H), 7,88 (1H), 8,07 - 8,23 (2H), 8,51 (1H).

25

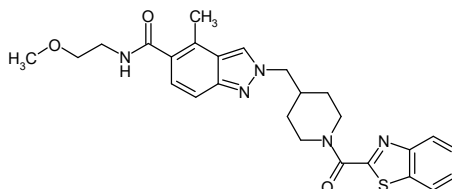
Ejemplo 347: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}benzoil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 11 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 97 mg de ácido 4-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,37 - 1,69 (2H), 2,19 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,68 - 3,18 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,45 (2H), 3,51 - 3,79 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,31 - 7,39 (2H), 7,39 - 7,53 (3H), 7,81 (1H), 8,15 (1H), 8,51 (1H), 9,00 (1H).

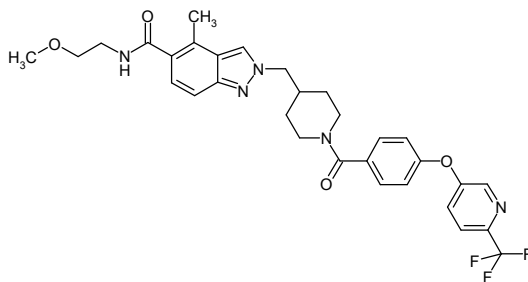
Ejemplo 348: 2-[[1-(benzotiazol-2-ilcarbonyl)piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 61 mg de ácido benzotiazol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,34 (2H), 1,62 (2H), 2,32 - 2,45 (1H), 2,53 (3H), 2,82 - 3,00 (1H), 3,26 (1H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 4,38 (3H), 4,98 - 5,23 (1H), 7,19 (1H), 7,43 (1H), 7,59 (2H), 8,01 - 8,30 (3H), 8,53 (1H).

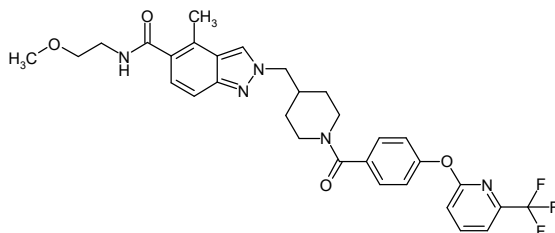
Ejemplo 349: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}benzoil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 34 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 96 mg de 303b en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,37 - 1,68 (2H), 2,22 - 2,38 (1H), 2,53 (3H), 2,71 - 3,14 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,44 - 3,49 (2H), 3,52 - 3,84 (1H), 4,36 (3H), 7,09 - 7,29 (3H), 7,35 - 7,53 (3H), 7,65 (1H), 7,92 (1H), 8,13 (1H), 8,51 (1H), 8,60 (1H).

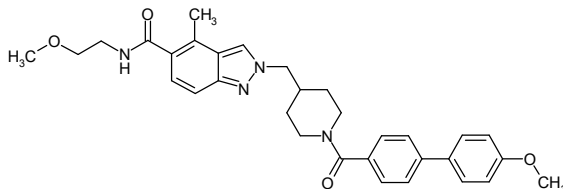
Ejemplo 350: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benzoil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 36 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 129 mg de ácido 4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 - 1,34 (2H), 1,36 - 1,66 (2H), 2,24 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,70 - 3,16 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,44 - 3,49 (2H), 3,53 - 3,82 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,22 - 7,30 (2H), 7,32 - 7,50 (4H), 7,67 (1H), 8,06 - 8,21 (2H), 8,51 (1H).

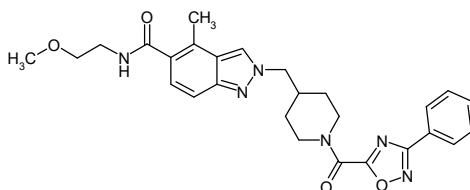
Ejemplo 351: 2-({1-[(4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 15 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 104 mg de ácido 4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,37 - 1,64 (2H), 2,19 - 2,32 (1H), 2,53 (3H), 2,74 - 3,10 (2H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,45 (2H), 3,67 - 3,91 (4H), 4,21 - 4,64 (3H), 7,04 (2H), 7,19 (1H), 7,41 (2H), 7,66 (5H), 8,04 - 8,22 (1H), 8,51 (1H).

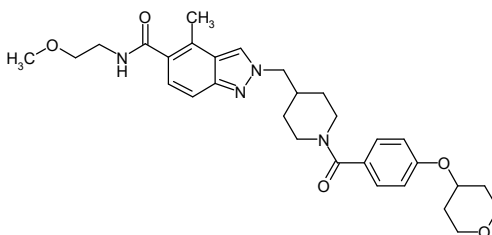
Ejemplo 352: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 12 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 78 mg de ácido 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,33 (2H), 1,50 - 1,72 (2H), 2,31 - 2,45 (1H), 2,53 (3H), 2,86 - 3,04 (1H), 3,16 - 3,26 (1H), 3,28 (3H), 3,41 (2H), 3,43 - 3,51 (2H), 3,94 - 4,13 (1H), 4,28 - 4,55 (3H), 7,19 (1H), 7,43 (1H), 7,52 - 7,72 (3H), 7,96 - 8,09 (2H), 8,13 (1H), 8,52 (1H).

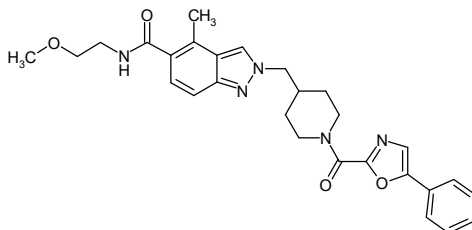
Ejemplo 353: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 21 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 91 mg de ácido 4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,38 - 1,70 (4H), 1,97 (2H), 2,18 - 2,41 (1H), 2,53 (3H), 2,75 - 3,02 (2H), 3,28 (3H), 3,35 - 3,54 (8H), 3,84 (2H), 4,35 (2H), 4,52 - 4,77 (1H), 7,00 (2H), 7,18 (1H), 7,30 (2H), 7,42 (1H), 8,13 (1H), 8,50 (1H).

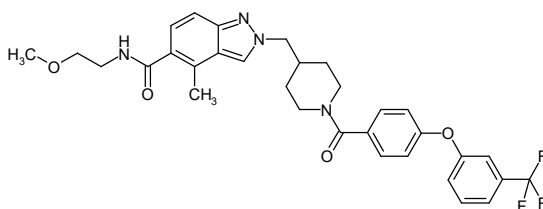
Ejemplo 354: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(5-feniloxazol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 10 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 77 mg de ácido 5-fenil-oxazol-2-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,41 (2H), 1,59 (2H), 2,28 - 2,45 (1H), 2,52 - 2,56 (3H), 2,85 (1H), 3,20 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,44 - 3,50 (2H), 4,38 (3H), 4,57 - 4,74 (1H), 7,19 (1H), 7,39 - 7,57 (4H), 7,74 - 7,82 (2H), 7,88 (1H), 8,13 (1H), 8,52 (1H).

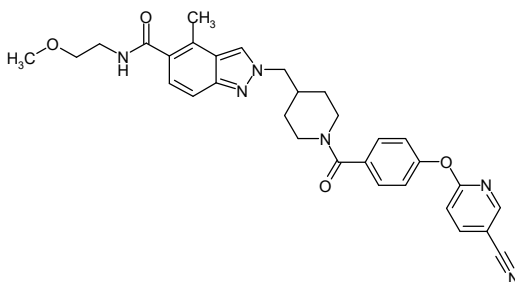
Ejemplo 355: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 115 mg de ácido 4-[(3-(trifluorometil)fenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,35 - 1,65 (2H), 2,19 - 2,38 (1H), 2,52 - 2,56 (3H), 2,71 - 3,12 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,53 - 3,87 (1H), 4,35 (3H), 7,07 - 7,15 (2H), 7,18 (1H), 7,30 - 7,48 (5H), 7,54 (1H), 7,64 (1H), 8,13 (1H), 8,50 (1H).

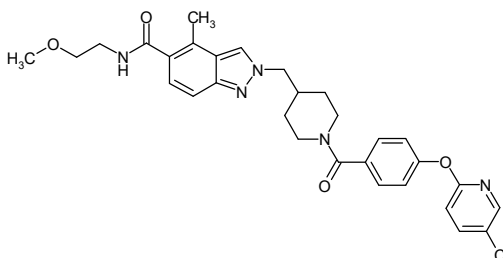
Ejemplo 356: 2-[(1-{4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 15 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 98 mg de ácido 4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,75 (2H), 2,23 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,69 - 3,19 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,46 (2H), 3,53 - 3,85 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,23 - 7,33 (3H), 7,36 - 7,53 (3H), 8,13 (1H), 8,34 (1H), 8,51 (1H), 8,66 (1H).

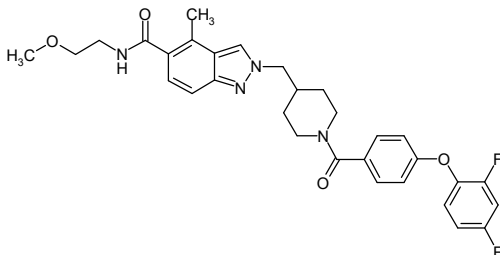
Ejemplo 357: 2-[(1-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 102 mg de ácido 4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (2H), 1,36 - 1,70 (2H), 2,20 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,66 - 3,15 (2H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,55 - 3,90 (1H), 4,36 (3H), 7,08 - 7,28 (4H), 7,42 (3H), 7,99 (1H), 8,10 - 8,30 (2H), 8,51 (1H).

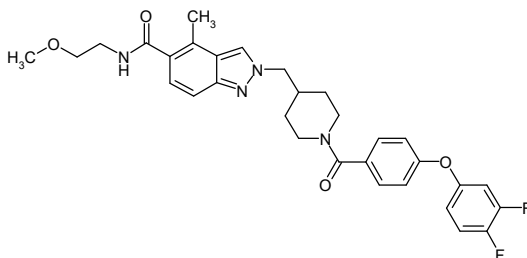
Ejemplo 358: 2-({1-[4-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 22 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 102 mg de ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (2H), 1,33 - 1,76 (2H), 2,20 - 2,39 (1H), 2,52 (3H), 2,69 - 3,13 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,53 - 3,90 (1H), 4,35 (3H), 6,91 - 7,04 (2H), 7,11 - 7,22 (2H), 7,30 - 7,46 (4H), 7,51 (1H), 8,13 (1H), 8,50 (1H).

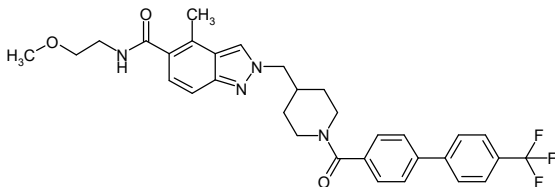
Ejemplo 359: 2-({1-[4-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 23 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 102 mg de ácido 4-(3,4-difluorofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,30 (2H), 1,35 - 1,70 (2H), 2,20 - 2,40 (1H), 2,52 (3H), 2,74 - 3,14 (2H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,43 - 3,51 (2H), 3,52 - 3,89 (1H), 4,35 (3H), 6,94 (1H), 7,05 (2H), 7,18 (1H), 7,30 (1H), 7,36 - 7,59 (4H), 8,15 (1H), 8,51 (1H).

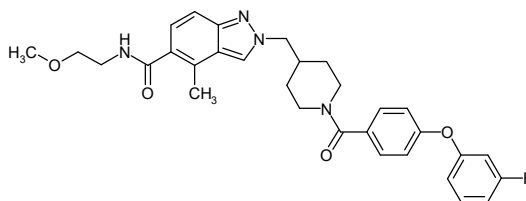
Ejemplo 360: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-carbonil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 44 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 109 mg de ácido 4'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico en DMF

LC-MS: R_t = 1,28 min, MS (ES⁺): m/z = 579 (M+H)⁺.

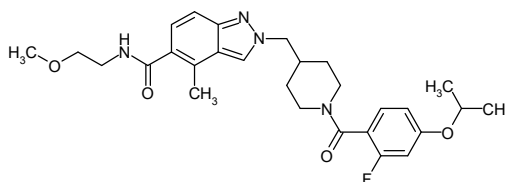
Ejemplo 361: 2-({1-[4-(3-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 43 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 71a y 95 mg de ácido 4-(3-fluorofenoxi)benzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,31 (2H), 1,33 - 1,69 (2H), 2,19 - 2,38 (1H), 2,52 (3H), 2,70 - 3,11 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,54 - 3,85 (1H), 4,35 (3H), 6,85 - 7,13 (5H), 7,18 (1H), 7,35 - 7,55 (4H), 8,15 (1H), 8,51 (1H).

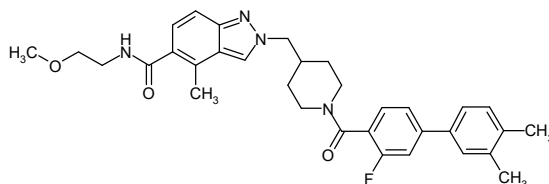
Ejemplo 362: 2-({1-(2-fluoro-4-isopropoxibenzoil)piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 31 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 41 mg de ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico.

¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,21 - 1,42 (8H), 1,51 (1H), 1,69 (1H), 2,38 (1H), 2,56 - 2,80 (4H), 2,87 - 3,08 (1H), 3,36 (3H), 3,48 - 3,73 (4H), 4,28 (2H), 4,51 (1H), 4,74 (1H), 5,28 (1H), 6,19 (1H), 6,54 (1H), 6,67 (1H), 7,13 - 7,38 (2H), 7,50 (1H), 7,94 (1H).

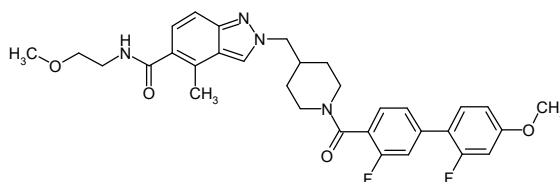
Ejemplo 363: 2-({1-[(3-fluoro-3',4'-dimetilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 50 mg de ácido 3-fluoro-3',4'-dimetilbifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,25 - 1,51 (2H), 1,57 (1H), 1,76 (1H), 2,25 - 2,37 (6H), 2,45 (1H), 2,61 - 2,71 (3H), 2,79 (1H), 3,06 (1H), 3,40 (3H), 3,53 - 3,77 (5H), 4,34 (2H), 4,83 (1H), 6,04 - 6,30 (1H), 7,15 - 7,47 (7H), 7,55 (1H), 7,98 (1H).

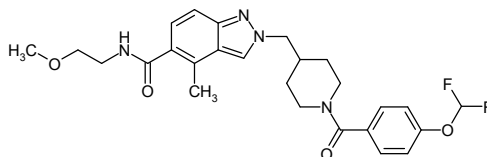
Ejemplo 364: 2-({1-[(2',3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título a partir de 90 mg de 71a y 65 mg de ácido 3,2'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,25 - 1,50 (2H), 1,50 - 1,84 (2H), 2,44 (1H), 2,66 (3H), 2,78 (1H), 3,03 (1H), 3,39 (3H), 3,53 - 3,76 (5H), 3,85 (3H), 4,23 - 4,45 (2H), 4,83 (1H), 6,17 (1H), 6,64 - 6,92 (2H), 7,18 - 7,48 (5H), 7,54 (1H), 7,97 (1H).

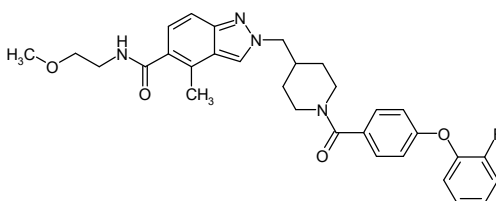
Ejemplo 365: 2-({1-[4-(difluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 23 mg del compuesto del título a partir de 75 mg de 71a y 38 mg de ácido 4-(difluorometoxi)benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,59 (2H), 2,26 - 2,49 (1H), 2,62 (3H), 2,84 (2H), 3,36 (3H), 3,43 (1H), 3,50 - 3,96 (4H), 4,29 (2H), 4,46 - 5,02 (1H), 6,13 - 6,25 (1H), 6,26 - 6,82 (1H), 7,11 (2H), 7,22 - 7,43 (3H), 7,50 (1H), 7,93 (1H).

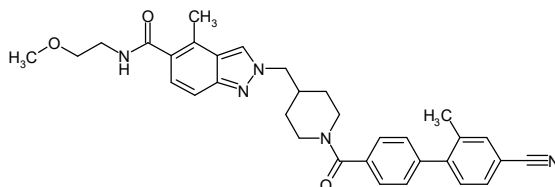
Ejemplo 366: 2-({1-[4-(2-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



120 mg de compuesto 54, 26 mg de o-fluorofenol, 152 mg de carbonato de cesio, 6,7 mg de bromuro de cobre (I) y 3,2 mg de (2-piridil)acetona se suspendieron en 6 ml de dimetilsulfóxido y se agitaron durante 3 días a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró, la torta filtrante se lavó con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC y se obtuvieron 12 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 1,16 - 1,47 (2H), 1,62 (2H), 2,43 (1H), 2,66 (3H), 2,85 (2H), 3,39 (3H), 3,53 - 3,74 (4H), 3,79 - 4,19 (1H), 4,33 (2H), 4,47 - 5,02 (1H), 6,15 (1H), 6,96 (2H), 7,07 - 7,23 (3H), 7,30 - 7,45 (3H), 7,54 (1H), 7,96 (1H).

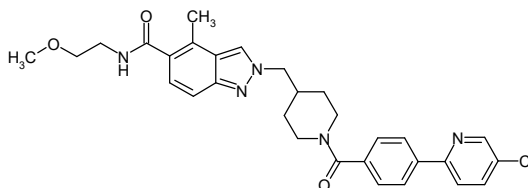
Ejemplo 367: 2-({1-[(4'-ciano-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título a partir de 80 mg de 54 y 38 mg de ácido (2-metil-4-cianofenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 - 1,34 (2H), 1,36 - 1,69 (2H), 2,28 (4H), 2,53 (3H), 2,69 - 3,19 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,54 - 3,77 (1H), 4,37 (3H), 7,18 (1H), 7,37 - 7,50 (6H), 7,74 (1H), 7,83 (1H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

Ejemplo 368: 2-({1-[4-(5-cloropiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

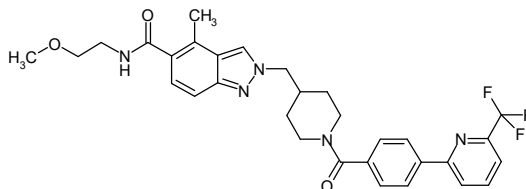


200 mg del bromuro de arilo preparado en el Ejemplo 54 junto con 187 mg de éster pinacólico del ácido (5-cloropiridin-2-il)-2-borónico se colocaron primero en 3 ml de DMF, se trataron con 48 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II), 39 mg de cloruro de cobre (I), 254 mg de carbonato de cesio y 22 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y se calentaron durante aproximadamente 1 día a 70 °C, hasta no observar más un progreso de la reacción. La mezcla de reacción se trató con agua y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se trató varias veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y

se concentraron. Después de purificación por HPLC, esto dio como resultado 92 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,36 (2H), 1,37 - 1,72 (2H), 2,23 - 2,41 (1H), 2,52 - 2,57 (3H), 2,70 - 3,13 (2H), 3,28 (3H), 3,39 (2H), 3,45 (2H), 3,51 - 3,80 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,36 - 7,52 (3H), 8,05 (2H), 8,09 - 8,22 (3H), 8,51 (1H), 8,73 (1H).

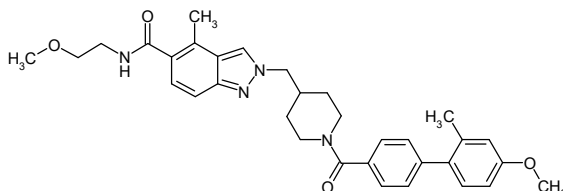
- 5 **Ejemplo 369:** N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 33 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 80 mg de éster pinacólico del ácido [6-(trifluorometil)piridin-2-il]borónico a reflujo.

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,67 (2H), 2,25 - 2,41 (1H), 2,53 (3H), 2,70 - 3,15 (2H), 3,28 (3H), 3,35 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,51 (2H), 3,53 - 3,73 (1H), 4,37 (3H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 7,53 (2H), 7,89 (1H), 8,06 - 8,26 (4H), 8,33 (1H), 8,51 (1H).

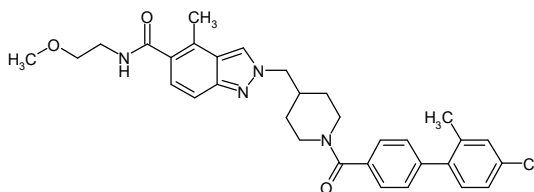
Ejemplo 370: N-(2-metoxietil)-2-[(1-{4'-(4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)carbonil}-piperidin-4-il)metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



- 15 De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 52 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 48 mg de ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico a reflujo.

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 - 1,35 (2H), 1,37 - 1,67 (2H), 2,23 (3H), 2,26 - 2,42 (1H), 2,53 (3H), 2,70 - 3,12 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,77 (4H), 4,36 (3H), 6,77 - 6,92 (2H), 7,10 - 7,22 (2H), 7,39 (5H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

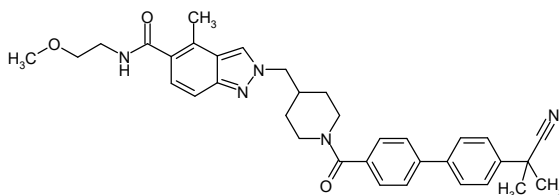
Ejemplo 371: 2-[(1-{4'-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-il)carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



- 25 De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 43 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 50 mg de ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (2H), 1,38 - 1,70 (2H), 2,23 (4H), 2,53 (3H), 2,70 - 3,15 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,55 - 3,84 (1H), 4,36 (3H), 7,12 - 7,27 (2H), 7,28 - 7,35 (1H), 7,36 - 7,47 (6H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

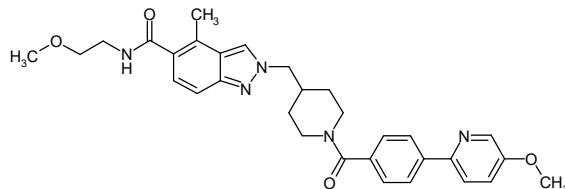
- 30 **Ejemplo 372:** 2-[(1-{4'-(1-ciano-1-metiletil)bifenil-4-il}carbonil}piperidin-4-il)metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 67 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 55 mg de ácido [4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,28 (2H), 1,36 - 1,65 (2H), 1,72 (6H), 2,24 - 2,40 (1H), 2,53 (3H), 2,70 - 3,14 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,54 - 3,77 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,38 - 7,50 (3H), 7,62 (2H), 7,75 (4H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

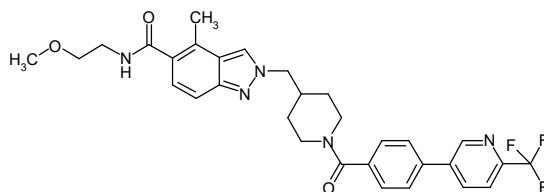
Ejemplo 373: N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(5-metoxipiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 368, se obtuvieron 12 mg del compuesto del título a partir de 200 mg de 54 y 183 mg de éster pinacólico del ácido (5-metoxipiridin-2-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 - 1,33 (2H), 1,36 - 1,66 (2H), 2,23 - 2,38 (1H), 2,53 (3H), 2,68 - 3,12 (2H), 3,28 (3H), 3,35 - 3,42 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,54 - 3,78 (1H), 3,88 (3H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,36 - 7,55 (4H), 7,96 (1H), 8,07 (2H), 8,13 (1H), 8,39 (1H), 8,51 (1H).

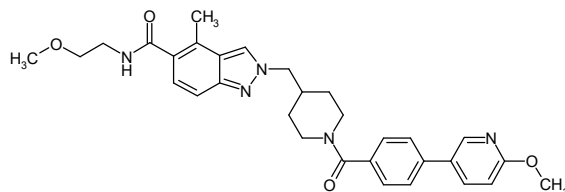
Ejemplo 374: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-benzoil}piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 37 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 56 mg de ácido [2-(trifluorometil)piridin-5-il]borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,36 (2H), 1,36 - 1,69 (2H), 2,21 - 2,42 (1H), 2,53 (3H), 2,70 - 3,14 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,53 - 3,72 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 7,53 (2H), 7,89 (2H), 8,01 (1H), 8,15 (1H), 8,41 (1H), 8,52 (1H), 9,13 (1H).

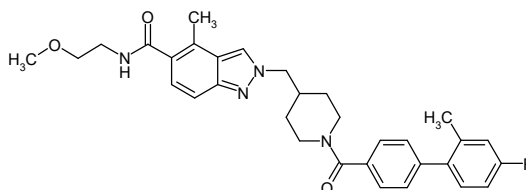
Ejemplo 375: N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 47 mg de ácido (2-metoxipiridin-5-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,34 - 1,70 (2H), 2,21 - 2,40 (1H), 2,53 (3H), 2,69 - 3,15 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,51 - 3,79 (1H), 3,90 (3H), 4,36 (3H), 6,93 (1H), 7,18 (1H), 7,36 - 7,52 (3H), 7,72 (2H), 8,05 (1H), 8,15 (1H), 8,46 - 8,57 (2H).

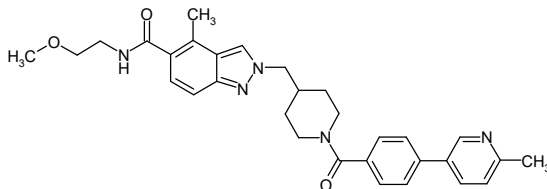
Ejemplo 376: 2-({1-[4'-(4-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 261 mg del compuesto del título a partir de 300 mg de 54 y 135 mg de ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (2H), 1,37 - 1,70 (2H), 2,24 (4H), 2,53 (3H), 2,71 - 3,14 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,55 - 3,83 (1H), 4,37 (3H), 7,05 - 7,12 (1H), 7,18 (2H), 7,22 - 7,30 (1H), 7,40 (5H), 8,14 (1H), 8,52 (1H).

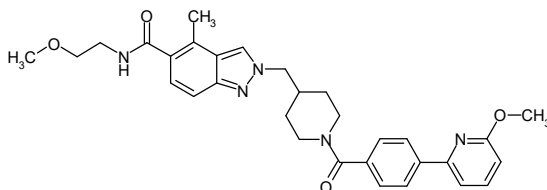
Ejemplo 377: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(6-metilpiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 45 mg del compuesto del título a partir de 80 mg de 54 y 32 mg de ácido (2-metilpiridin-5-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,37 - 1,71 (2H), 2,18 - 2,39 (1H), 2,52 - 2,58 (3H), 2,73 - 3,16 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,45 (2H), 3,54 - 3,79 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,30 - 7,54 (4H), 7,76 (2H), 8,00 (1H), 8,15 (1H), 8,51 (1H), 8,78 (1H).

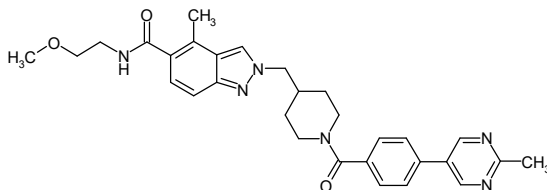
Ejemplo 378: N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 45 mg de ácido (6-metoxipiridin-2-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,35 - 1,68 (2H), 2,32 (1H), 2,52 (3H), 2,70 - 3,13 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,53 - 3,74 (1H), 3,96 (3H), 4,36 (3H), 6,81 (1H), 7,18 (1H), 7,37 - 7,67 (4H), 7,81 (1H), 8,15 (3H), 8,51 (1H).

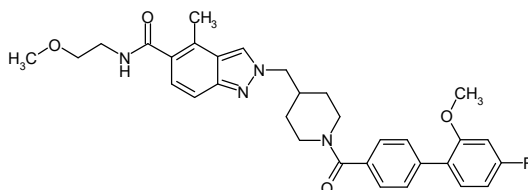
Ejemplo 379: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 36 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 64 mg de éster pinacólico del ácido (2-metilpirimidin-5-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (2H), 1,38 - 1,70 (2H), 2,21 - 2,40 (1H), 2,53 (3H), 2,67 (3H), 2,73 - 3,16 (2H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,53 - 3,76 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 7,51 (2H), 7,84 (2H), 8,13 (1H), 8,51 (1H), 9,05 (2H).

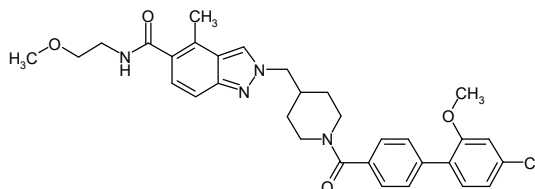
Ejemplo 380: 2-({1-[4-(4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 50 mg de ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,34 (2H), 1,37 - 1,71 (2H), 2,22 - 2,40 (1H), 2,53 (3H), 2,70 - 3,15 (2H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,56 - 3,75 (1H), 3,79 (3H), 4,36 (3H), 6,87 (1H), 6,99 - 7,10 (1H), 7,18 (1H), 7,30 - 7,46 (4H), 7,50 (2H), 8,13 (1H), 8,51 (1H).

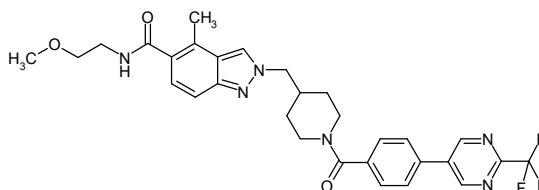
Ejemplo 381: 2-({1-[(4'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 87 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 54 mg de ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,39 - 1,69 (2H), 2,19 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,75 - 3,14 (2H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,45 (2H), 3,57 - 3,74 (1H), 3,81 (3H), 4,36 (3H), 7,04 - 7,25 (3H), 7,28 - 7,62 (6H), 8,13 (1H), 8,51 (1H).

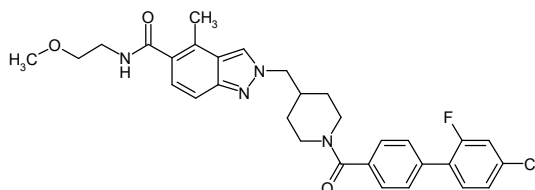
Ejemplo 382: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 14 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 56 mg de ácido [2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,38 - 1,73 (2H), 2,22 - 2,41 (1H), 2,53 (3H), 2,70 - 2,89 (1H), 2,94 - 3,18 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,44 - 3,49 (2H), 3,51 - 3,70 (1H), 4,37 (3H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 7,57 (2H), 7,97 (2H), 8,13 (1H), 8,51 (1H), 9,43 (2H).

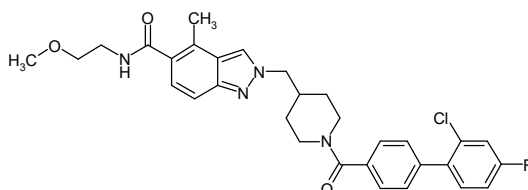
Ejemplo 383: 2-({1-[(4'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 51 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 51 mg de ácido (4-cloro-2-fluorobifenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (2H), 1,38 - 1,68 (2H), 2,32 (1H), 2,53 (3H), 2,71 - 2,91 (1H), 2,93 - 3,16 (1H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,45 (2H), 3,53 - 3,78 (m, 1H), 4,37 (3H), 7,18 (1H), 7,33 - 7,52 (4H), 7,53 - 7,74 (4H), 8,13 (1H), 8,51 (1H).

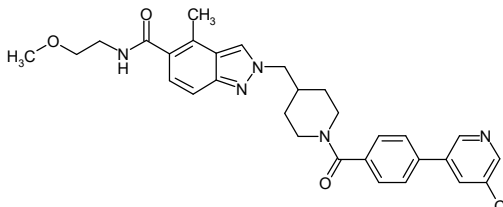
Ejemplo 384: 2-({1-[(2'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 26 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 51 mg de ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,28 (2H), 1,38 - 1,67 (2H), 2,23 - 2,39 (1H), 2,53 (3H), 2,71 - 2,91 (1H), 2,94 - 3,15 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,54 - 3,74 (1H), 4,37 (3H), 7,18 (1H), 7,33 (1H), 7,39 - 7,63 (7H), 8,13 (1H), 8,51 (1H).

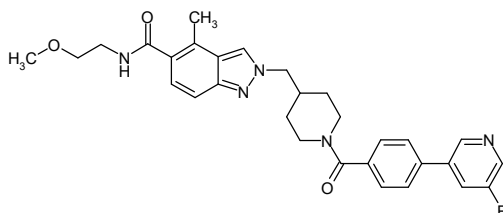
Ejemplo 385: 2-({1-[4-(5-cloropiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 22 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 46 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,69 (2H), 2,23 - 2,40 (1H), 2,53 (3H), 2,69 - 2,90 (1H), 2,92 - 3,16 (1H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,45 (2H), 3,53 - 3,73 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,35 - 7,57 (3H), 7,86 (2H), 8,15 (1H), 8,30 (1H), 8,52 (1H), 8,65 (1H), 8,90 (1H).

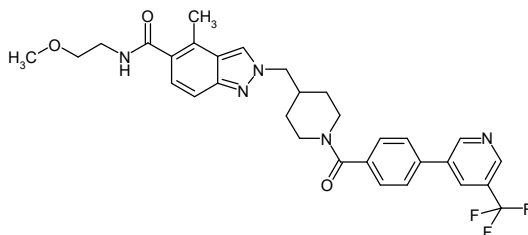
Ejemplo 386: 2-({1-[4-(5-fluoropiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 57 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 41 mg de ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (2H), 1,37 - 1,70 (2H), 2,24 - 2,40 (1H), 2,52 - 2,55 (3H), 2,70 - 2,89 (1H), 2,93 - 3,15 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,53 - 3,73 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 7,50 (2H), 7,86 (2H), 8,07 - 8,18 (2H), 8,51 (1H), 8,61 (1H), 8,84 (1H).

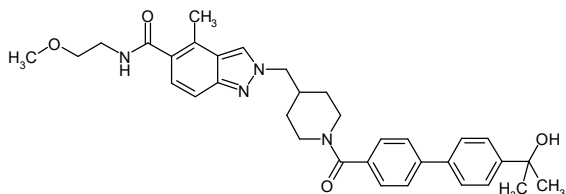
Ejemplo 387: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 73 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 56 mg de ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,67 (2H), 2,23 - 2,40 (1H), 2,53 (3H), 2,69 - 2,92 (1H), 2,93 - 3,17 (1H), 3,28 (3H), 3,35 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,53 - 3,75 (1H), 4,37 (3H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 7,52 (2H), 7,93 (2H), 8,07 - 8,20 (1H), 8,45 - 8,58 (2H), 9,00 (1H), 9,24 (1H).

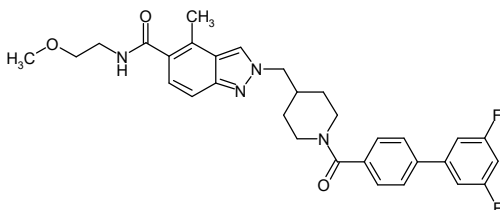
Ejemplo 388: 2-[(1-{[4'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 46 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 77 mg de éster pinacólico del ácido (4-hidroxi-*tert*-butilfenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,45 (8H), 2,22 - 2,42 (1H), 2,53 (3H), 2,71 - 2,90 (1H), 2,91 - 3,14 (1H), 3,28 (3H), 3,40 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,56 - 3,80 (1H), 4,36 (3H), 5,06 (1H), 7,18 (d, 1H), 7,37 - 7,50 (3H), 7,50 - 7,67 (4H), 7,71 (2H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

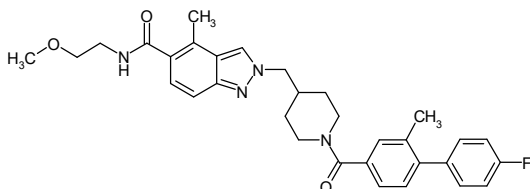
Ejemplo 389: 2-({1-[(3',5'-difluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il)-metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 22 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 54 y 46 mg de ácido (3,5-difluorofenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,70 (2H), 2,19 - 2,39 (1H), 2,52 - 2,56 (3H), 2,71 - 2,92 (1H), 2,93 - 3,17 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,52 - 3,71 (1H), 4,36 (3H), 7,11 - 7,33 (2H), 7,37 - 7,54 (5H), 7,81 (2H), 8,13 (1H), 8,51 (1H).

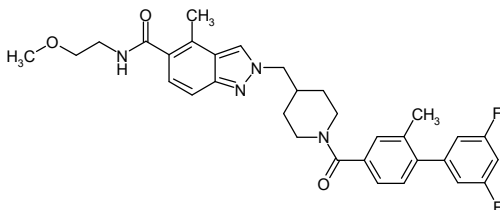
Ejemplo 390: 2-({1-[(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il)-metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 25 mg del compuesto del título a partir de 60 mg de 332 y 19 mg de ácido (4-fluorofenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (2H), 1,37 - 1,67 (2H), 2,24 (4H), 2,53 (3H), 2,69 - 2,87 (1H), 2,92 - 3,14 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,50 (2H), 3,56 - 3,81 (1H), 4,36 (3H), 7,11 - 7,34 (6H), 7,36 - 7,46 (3H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

Ejemplo 391: 2-({1-[(3',5'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il)-metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

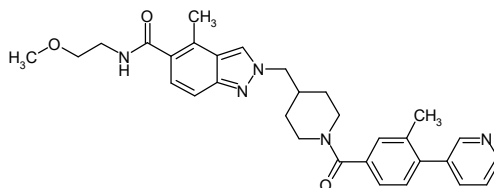


De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 60 mg de 332 y 27 mg de ácido (3,5-difluorofenil)borónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,36 - 1,69 (2H), 2,27 (4H), 2,53 (3H), 2,69 - 2,90 (1H), 2,92 - 3,15 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,45 (2H), 3,53 - 3,76 (1H), 4,36 (3H), 7,08 - 7,21 (3H), 7,22 - 7,34 (4H), 7,42

(1H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

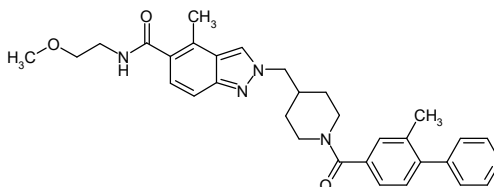
Ejemplo 392: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[3-metil-4-(3-piridil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 19 mg del compuesto del título a partir de 60 mg de 332 y 21 mg de ácido piridin-3-ilborónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 - 1,33 (2H), 1,37 - 1,71 (2H), 2,26 (4H), 2,53 (3H), 2,70 - 2,88 (1H), 2,94 - 3,17 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,56 - 3,82 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,23 - 7,37 (3H), 7,39 - 7,56 (2H), 7,83 (1H), 8,15 (1H), 8,52 (1H), 8,56 - 8,65 (2H).

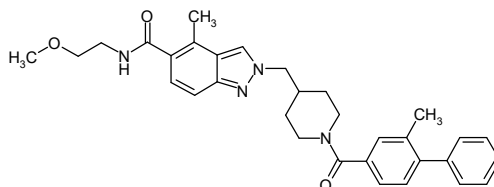
Ejemplo 393: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[3-metil-4-(4-piridil)benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 19 mg del compuesto del título a partir de 60 mg de 332 y 21 mg de ácido piridin-4-ilborónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,33 (2H), 1,37 - 1,67 (2H), 2,27 (4H), 2,52 - 2,56 (3H), 2,70 - 2,86 (1H), 2,93 - 3,13 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,49 (2H), 3,55 - 3,75 (1H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,23 - 7,36 (3H), 7,38 - 7,48 (3H), 8,15 (1H), 8,52 (1H), 8,60 - 8,69 (2H).

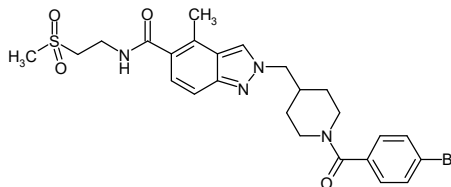
Ejemplo 394: N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(2-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 317, se obtuvieron 57 mg del compuesto del título a partir de 60 mg de 332 y 21 mg de ácido fenilborónico a reflujo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,34 (2H), 1,37 - 1,67 (2H), 2,25 (4H), 2,53 (3H), 2,68 - 2,88 (1H), 2,92 - 3,17 (1H), 3,28 (3H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,45 (2H), 3,59 - 3,81 (1H), 4,36 (3H), 7,13 - 7,32 (4H), 7,33 - 7,50 (6H), 8,15 (1H), 8,52 (1H).

Ejemplo 395: 2-[[1-(4-bromobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-mesiletil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

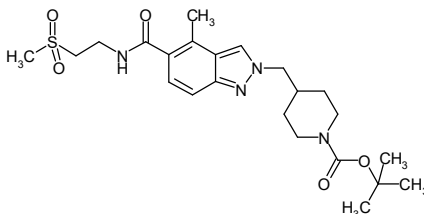


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 383 mg del compuesto del título a partir de 1 g de 395b y 797 mg de ácido 4-bromobenzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 - 1,32 (2H), 1,34 - 1,67 (2H), 2,21 - 2,38 (1H), 2,55 (3H), 2,68 - 2,87 (1H), 3,05 (4H), 3,39 (2H), 3,45 - 3,59 (1H), 3,66 (2H), 4,35 (3H), 7,23 (1H), 7,28 - 7,37 (2H), 7,43 (1H), 7,59 - 7,70 (2H), 8,34 (1H), 8,52 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

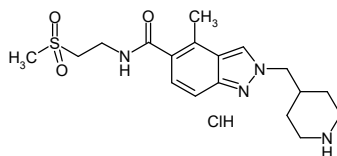
Ejemplo 395a: 4-({5-[N-(2-mesiletil)carbamoi]-4-metil-2H-indazol-2-il}-metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 266a, se obtuvieron 1,26 g del compuesto del título a partir de 2,506 g de 1c y 3,022 g de clorhidrato de 2-mesiletilamina.

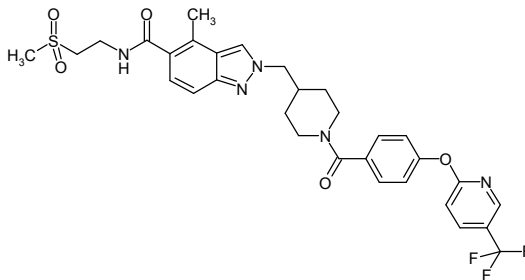
5 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,02 - 1,17 (2H), 1,34 - 1,54 (11H), 2,08 - 2,24 (1H), 2,55 (3H), 2,73 (2H), 3,06 (3H), 3,34 - 3,47 (2H), 3,57 - 3,76 (2H), 3,91 (2H), 4,32 (2H), 7,23 (1H), 7,43 (1H), 8,33 (1H), 8,52 (1H).

Ejemplo 395b: clorhidrato de N-(2-mesiletil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



10 De forma análoga al Ejemplo 258b a partir de 1,26 g de compuesto 395a, se obtuvieron 1,29 g del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

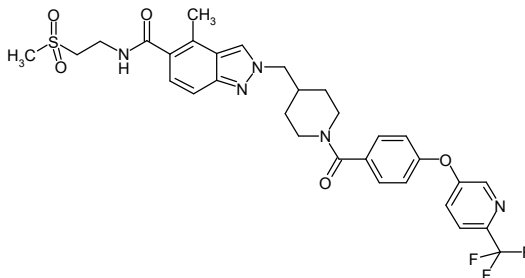
Ejemplo 396: N-(2-mesiletil)-4-metil-2-{{1-(4-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi)-benzoil}piperidin-4-il}metil}-2H-indazol-5-carboxamida



15 De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 80 mg de 395b y 90 mg de ácido 4-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi}benzoico en DMF.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 - 1,35 (2H), 1,36 - 1,72 (2H), 2,22 - 2,41 (1H), 2,55 (3H), 3,06 (5H), 3,39 (2H), 3,49 - 3,89 (3H), 4,37 (3H), 7,20 - 7,32 (4H), 7,40 - 7,49 (3H), 8,25 (1H), 8,34 (1H), 8,53 (1H), 8,58 (1H).

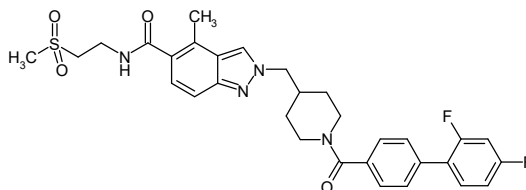
Ejemplo 397: N-(2-mesiletil)-4-metil-2-{{1-(4-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)-benzoil}piperidin-4-il}metil}-2H-indazol-5-carboxamida



20 De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título a partir de 80 mg de 395b y 90 mg de 303b en DMF.

25 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,24 (2H), 1,35 - 1,70 (2H), 2,22 - 2,40 (1H), 2,55 (3H), 3,06 (5H), 3,39 (2H), 3,55 - 3,75 (3H), 4,36 (3H), 7,20 - 7,28 (3H), 7,40 - 7,49 (3H), 7,65 (1H), 7,92 (1H), 8,34 (1H), 8,53 (1H), 8,60 (1H).

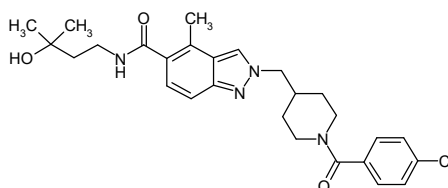
Ejemplo 398: 2-({1-[(2',4'-difluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-mesil-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 25 mg del compuesto del título a partir de 80 mg de 395b y 74 mg de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 - 1,35 (2H), 1,37 - 1,70 (2H), 2,22 - 2,41 (1H), 2,55 (3H), 3,05 (5H), 3,38 (2H), 3,50 - 3,83 (3H), 4,37 (3H), 7,15 - 7,29 (2H), 7,31 - 7,52 (4H), 7,55 - 7,73 (3H), 8,34 (1H), 8,53 (1H).

Ejemplo 399: 2-([1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

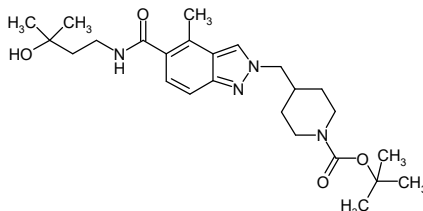


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 37 mg del compuesto del título a partir de 160 mg de 399b y 105 mg de ácido 4-clorobenzoico en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 (6H), 1,17 - 1,32 (2H), 1,33 - 1,71 (4H), 2,23 - 2,37 (1H), 2,51 (3H), 2,68 - 2,87 (1H), 2,87 - 3,13 (1H), 3,31 (2H), 3,47 - 3,55 (1H), 4,34 (s, 4H), 7,17 (1H), 7,33 - 7,45 (3H), 7,50 (2H), 7,97 - 8,09 (1H), 8,50 (1H).

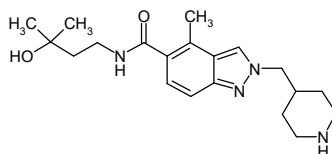
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 399a: 4-({5-[N-(3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



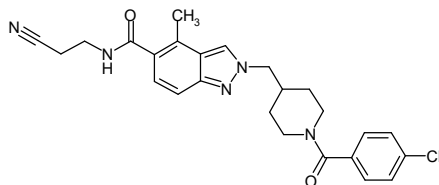
De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 150 mg de 1d y 69 mg de 4-amino-2-metilbutan-2-ol en DMF se hicieron reaccionar a 60 °C. Después de la separación de fases y la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con ácido clorhídrico 0,1 N y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Esto dio 132 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 399b: N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 258b, a partir de 132 mg de 399a, se obtuvieron 162 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 400: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(2-cianoetil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

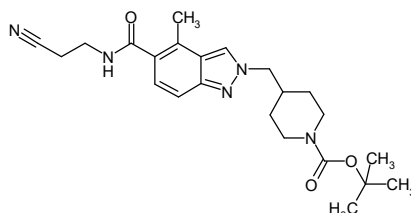


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 55 mg del compuesto del título a partir de 177 mg de 400b y 128 mg de ácido 4-clorobenzoico en DMF.

5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (2H), 1,33 - 1,70 (2H), 2,20 - 2,38 (1H), 2,56 (3H), 2,78 (3H), 2,90 - 3,11 (1H), 3,47 (3H), 4,35 (3H), 7,22 (1H), 7,34 - 7,56 (5H), 8,44 - 8,57 (2H).

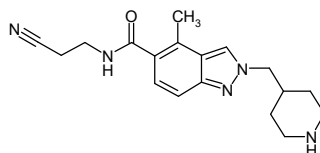
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 400a: 4-([5-[N-(2-cianoetil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il]-metil)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



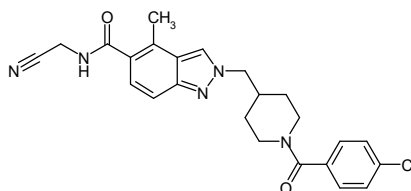
10 De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 150 mg de 1d y 42 mg de 3-aminopropionitrilo en DMF se hicieron reaccionar a 60 °C. Después de la separación de fases y la extracción, las fases orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con ácido clorhídrico 0,1 N y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Esto dio 137 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 400b: N-(2-cianoetil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



15 De forma análoga al Ejemplo 258b, a partir de 137 mg de 400a, se obtuvieron 177 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 401: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(cianometil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

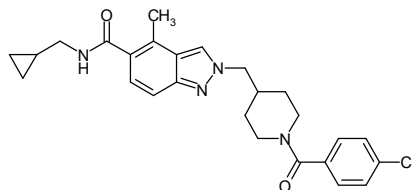


20 De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 75 mg del compuesto del título a partir de 90 mg de 238c y 29 mg de aminoacetoniitrilo en DMF.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 - 1,33 (23H), 1,34 - 1,69 (2H), 2,15 - 2,41 (1H), 2,57 (3H), 2,75 - 2,86 (1H), 2,93 - 3,14 (1H), 3,39 - 3,69 (1H), 4,29 (2H), 4,33 - 4,55 (3H), 7,18 - 7,28 (1H), 7,39 (2H), 7,43 - 7,55 (3H), 8,57 (1H), 8,77 - 8,90 (1H).

25

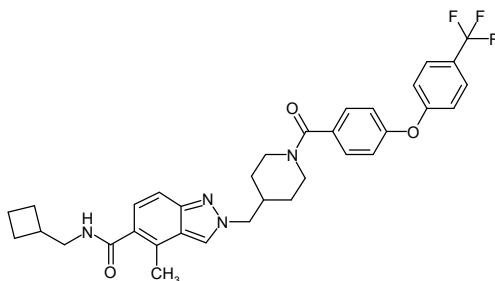
Ejemplo 402: 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil]-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 44 mg del compuesto del título a partir de 90 mg de 238c) y 19 mg de ciclopropilmetilamina en DMF.

5 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,23 (2H), 0,33 - 0,53 (2H), 0,94 - 1,11 (1H), 1,20 - 1,33 (2H), 1,34 - 1,68 (2H), 2,21 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,69 - 2,85 (1H), 2,93 - 3,08 (1H), 3,13 (2H), 3,44 - 3,68 (1H), 4,35 (3H), 7,18 (1H), 7,33 - 7,46 (3H), 7,47 - 7,60 (2H), 8,07 - 8,30 (1H), 8,51 (1H).

Ejemplo 403: N-(ciclobutilmetil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida

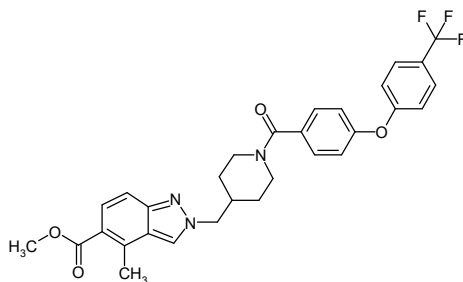


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título a partir de 137 mg de 403b) y 31 mg de clorhidrato de (ciclobutilamino)metilamina.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,32 (2H), 1,35 - 1,64 (2H), 1,67 - 1,90 (4H), 1,93 - 2,08 (2H), 2,22 - 2,38 (1H), 2,51 - 2,52 (3H), 2,69 - 2,88 (1H), 2,90 - 3,13 (1H), 3,20 - 3,30 (2H), 3,51 - 3,83 (1H), 4,36 (3H), 7,09 - 7,27 (5H), 7,35 - 7,52 (3H), 7,76 (2H), 8,13 (1H), 8,51 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

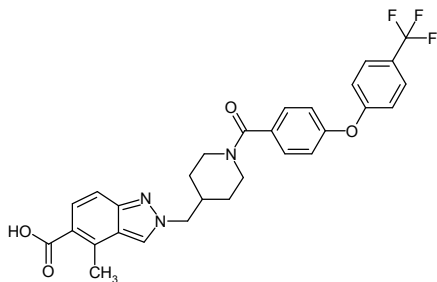
Ejemplo 403a: 4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}-piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxilato de metilo



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 2,73 g del compuesto del título a partir de 3,76 g de 238a) y 3,28 g de ácido 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoico.

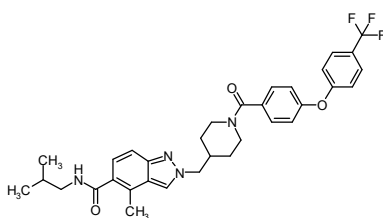
20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,35 (2H), 1,38 - 1,74 (2H), 2,17 - 2,41 (1H), 2,76 (3H), 2,78 - 3,14 (2H), 3,44 - 3,76 (1H), 3,82 (3H), 4,37 (3H), 7,06 - 7,28 (4H), 7,38 - 7,50 (3H), 7,67 (1H), 7,76 (2H), 8,71 (1H).

Ejemplo 403b: ácido 4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)-metil]-2H-indazol-5-carboxílico



De forma análoga al Ejemplo 1d, a partir de 1,05 g de 403a, se obtuvieron 970 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

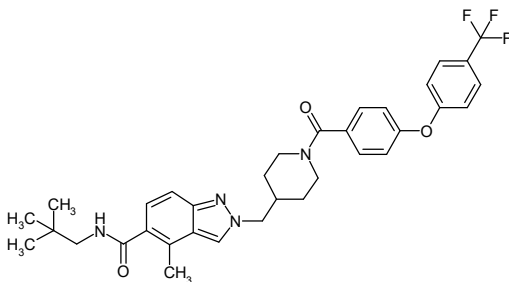
5 **Ejemplo 404:** N-isobutil-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 403b y 14 mg de isobutilamina.

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,91 (6H), 1,24 (2H), 1,34 - 1,69 (2H), 1,82 (1H), 2,19 - 2,42 (1H), 2,52 (3H), 2,71 - 2,90 (1H), 3,06 (3H), 3,51 - 3,85 (1H), 4,36 (3H), 7,05 - 7,27 (5H), 7,37 - 7,52 (3H), 7,76 (2H), 8,16 (1H), 8,51 (1H).

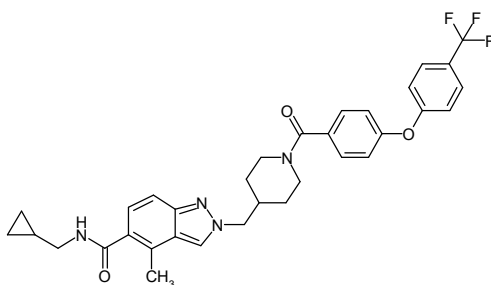
Ejemplo 405: 4-metil-N-neopentil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



15 De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 36 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 403b y 16 mg de neopentilamina.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,92 (9H), 1,17 - 1,32 (2H), 1,34 - 1,69 (2H), 2,21 - 2,38 (1H), 2,52 - 2,57 (3H), 2,70 - 2,88 (1H), 3,08 (3H), 3,53 - 3,85 (1H), 4,36 (3H), 7,04 - 7,28 (5H), 7,35 - 7,52 (3H), 7,76 (2H), 8,12 (1H), 8,51 (1H).

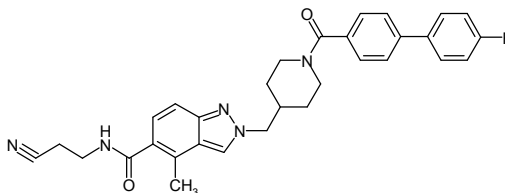
20 **Ejemplo 406:** N-(ciclopropilmetil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 33 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 403b y 26 mg de ciclopropilmetilamina.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,23 (2H), 0,35 - 0,54 (2H), 0,93 - 1,11 (1H), 1,23 (2H), 1,36 - 1,67 (2H), 2,18 - 2,41 (1H), 2,54 (3H), 2,66 - 3,22 (4H), 3,47 - 3,85 (1H), 4,36 (3H), 7,03 - 7,29 (5H), 7,35 - 7,53 (3H), 7,76 (2H), 8,22 (1H), 8,52 (1H).

Ejemplo 407: N-(2-cianoetil)-2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

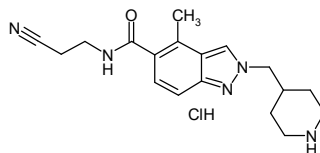


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 37 mg del compuesto del título a partir de 140 mg de 407a y 84 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,18 - 1,37 (2H), 1,37 - 1,68 (2H), 2,22 - 2,41 (1H), 2,56 (3H), 2,78 (4H), 3,39 - 3,53 (2H), 3,56 - 3,82 (1H), 4,37 (3H), 7,14 - 7,37 (3H), 7,39 - 7,53 (3H), 7,63 - 7,83 (4H), 8,36 - 8,60 (2H).

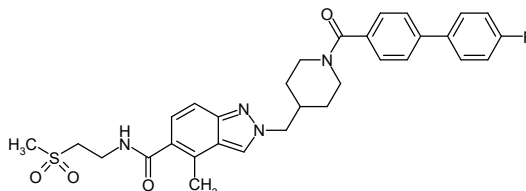
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 407a: clorhidrato de N-(2-cianoetil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 165 mg de 400a, se obtuvieron 140 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 408: 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-mesil-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

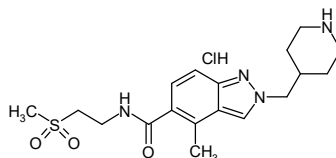


De forma análoga al Ejemplo 1b), Versión B, se obtuvieron 126 mg del compuesto del título a partir de 300 mg de 408a) y 156 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

LC-MS: R_t = 1,20 min, MS (ES $^+$): m/z = 577 (M+H) $^+$.

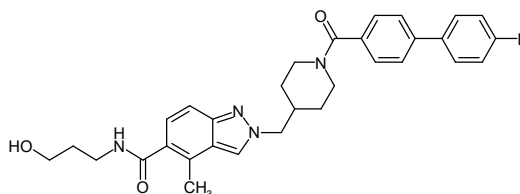
El material de partida se preparó de la siguiente manera:

Ejemplo 408a: clorhidrato de N-(2-mesiletil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 346 mg de 395a, se obtuvieron 300 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 409: 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(3-hidroxi-propil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

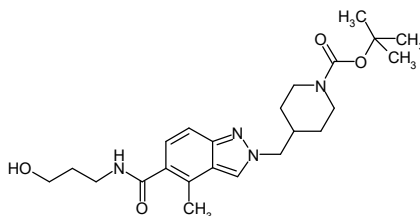


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título a partir de 124 mg de 409b) y 73 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,38 - 1,59 (2H), 1,67 (2H), 2,23 - 2,42 (1H), 2,52 - 2,57 (3H), 2,69 - 3,17 (2H), 3,19 - 3,94 (6H), 4,36 (3H), 7,18 (1H), 7,31 (2H), 7,38 - 7,51 (3H), 7,63 - 7,86 (4H), 8,08 (1H), 8,51 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

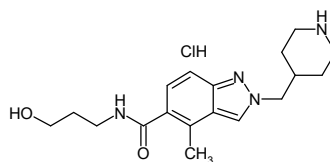
Ejemplo 409a: 4-({5-[N-(3-hidroxipropil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il}-metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 151 mg del compuesto del título a partir de 150 mg de 1d y 30 mg de 3-amino-propan-1-ol.

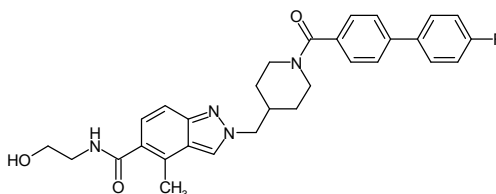
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 - 1,30 (3H), 1,32 - 1,49 (10H), 1,67 (2H), 2,08 - 2,27 (1H), 2,52 (3H), 2,57 - 2,80 (2H), 3,29 (2H), 3,41 - 3,54 (2H), 3,81 - 4,00 (2H), 4,32 (2H), 4,48 (1H), 7,18 (1H), 7,42 (1H), 8,10 (1H), 8,50 (1H).

Ejemplo 409b: N-(3-hidroxipropil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 246 mg de 409a, se obtuvieron 124 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 410: 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-hidroxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

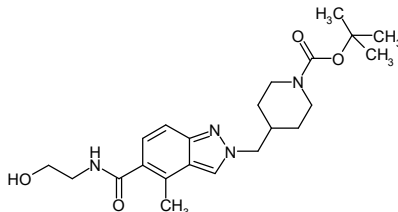


De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 36 mg del compuesto del título a partir de 117 mg de 410b y 72 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (2H), 1,39 - 1,74 (2H), 2,21 - 2,40 (1H), 2,53 (3H), 2,75 - 3,16 (2H), 3,20 - 3,37 (2H), 3,43 - 3,74 (4H), 4,36 (3H), 7,21 (1H), 7,31 (2H), 7,38 - 7,52 (3H), 7,65 - 7,81 (4H), 8,03 (1H), 8,51 (1H).

El material de partida se preparó de la siguiente manera:

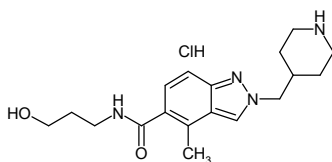
Ejemplo 410a: 4-({5-[N-(2-hidroxietil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il}-metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 143 mg del compuesto del título a partir de 150 mg de 1d) y 25 mg de 2-aminoetan-1-ol.

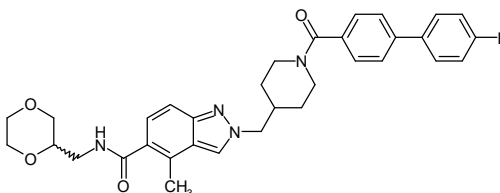
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,01 - 1,30 (3H), 1,32 - 1,51 (10H), 2,07 - 2,26 (1H), 2,52 - 2,55 (3H), 2,58 - 2,82 (2H), 3,30 (2H), 3,45 - 3,58 (2H), 3,83 - 3,98 (2H), 4,32 (2H), 4,69 (1H), 7,21 (1H), 7,41 (1H), 8,05 (1H), 8,50 (1H).

Ejemplo 410b: clorhidrato de N-(3-hidroxipropil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



- 10 De forma análoga al Ejemplo 1a) a partir de 138 mg de 410a, se obtuvieron 117 mg del compuesto del título obtained, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo 411: (+/-)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]-piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

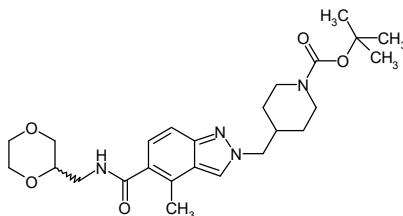


- 15 De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 62 mg del compuesto del título a partir de 226 mg de 411b) y 119 mg de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 - 1,34 (2H), 1,37 - 1,73 (2H), 2,23 - 2,42 (1H), 2,53 (3H), 2,69 - 2,90 (1H), 2,90 - 3,14 (1H), 3,17 - 3,30 (3H), 3,47 (1H), 3,58 (1H), 3,59 - 3,70 (3H), 3,71 - 3,82 (2H), 4,37 (3H), 7,19 (1H), 7,31 (2H), 7,38 - 7,53 (3H), 7,66 - 7,81 (4H), 8,18 (1H), 8,52 (1H).

- 20 El material de partida se preparó de la siguiente manera:

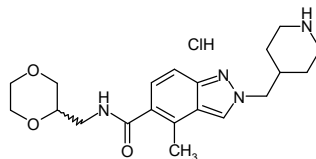
Ejemplo 411a: 4-({5-[N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)carbamoil]-4-metil-2H-indazol-2-il}metil)piperidin-1-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 267 mg del compuesto del título a partir de 250 mg de 1d) y 78 mg de (+/-)-1,4-dioxan-2-ilmetilamina.

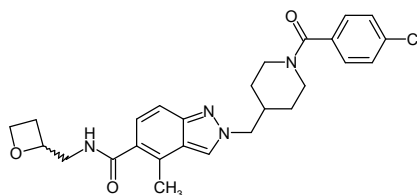
- 25 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 - 1,18 (2H), 1,38 (11H), 2,09 - 2,24 (1H), 2,53 (3H), 3,10 - 3,29 (4H), 3,41 - 3,52 (1H), 3,53 - 3,70 (4H), 3,70 - 3,81 (2H), 3,84 - 3,98 (2H), 4,32 (2H), 7,18 (1H), 7,41 (1H), 8,12 - 8,24 (1H), 8,51 (1H).

Ejemplo 411b: clorhidrato de (+/-)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-4-metil-2-(4-piperidilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 261 mg de 411a, se obtuvieron 226 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

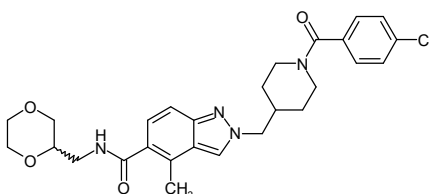
5 **Ejemplo 412:** (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-(oxetan-2-ilmetil)-2H-indazol-5-carboxamida



De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 55 mg del compuesto del título a partir de 350 mg de 238c y 83 mg de (+/-)-oxetan-2-ilmetilamina.

10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,16 - 1,31 (2H), 1,33 - 1,69 (2H), 2,19 - 2,38 (2H), 2,53 (3H), 2,58 - 2,66 (1H), 2,66 - 2,86 (1H), 2,90 - 3,14 (1H), 3,38 - 3,64 (3H), 4,35 (5H), 4,71 - 4,96 (1H), 7,19 (1H), 7,33 - 7,45 (3H), 7,47 - 7,55 (2H), 8,21 - 8,37 (1H), 8,51 (1H).

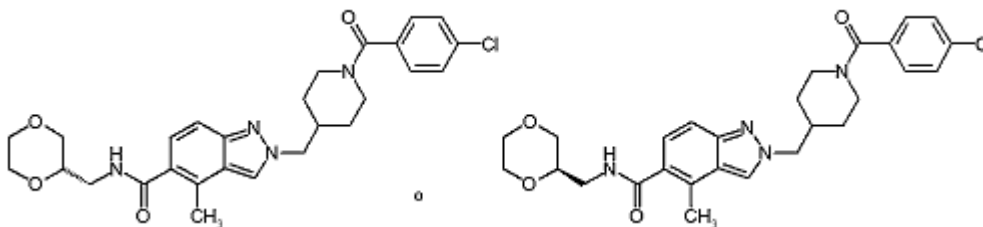
Ejemplo 413: (+/-)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



15 De forma análoga al Ejemplo 1b, Versión B, se obtuvieron 185 mg del compuesto del título a partir de 376 mg de 238c y 111 mg de clorhidrato de (+/-)-1,4-dioxan-2-ilmetilamina.

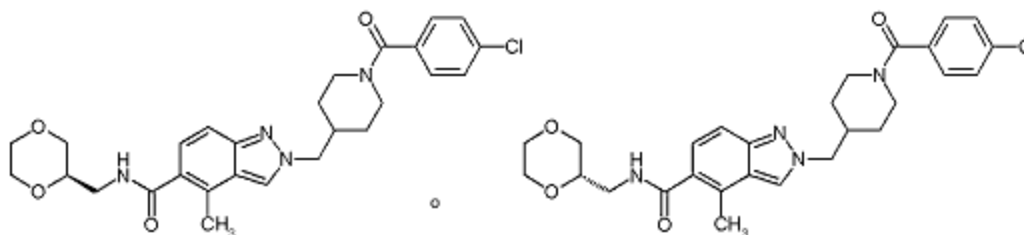
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 - 1,32 (2H), 1,33 - 1,66 (2H), 2,20 - 2,40 (1H), 2,53 (3H), 2,71 - 2,86 (1H), 2,90 - 3,11 (1H), 3,16 - 3,32 (3H), 3,40 - 3,59 (3H), 3,60 - 3,70 (2H), 3,71 - 3,83 (2H), 4,35 (3H), 7,18 (1H), 7,31 - 7,46 (3H), 7,46 - 7,60 (2H), 8,21 (1H), 8,51 (1H).

20 **Ejemplo 414:** (R o S)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



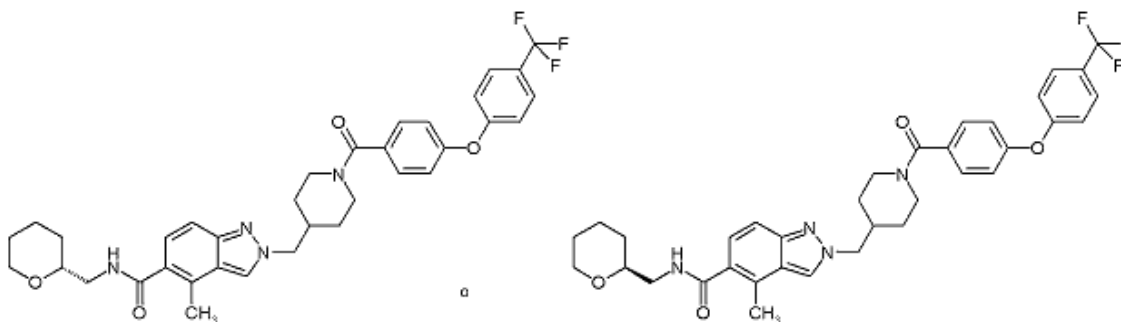
A partir de 185 mg del racemato preparado en el Ejemplo 413, se obtuvieron 51 mg del compuesto del título junto con 58 mg del enantiómero de elución más lenta (Ejemplo 415) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento D).
HPLC quiral analítica: 12,62 min.

Ejemplo 415: (S o R)-2-[[1-(4-clorobenzoyl)piperidin-4-il]metil]-N-(1,4-dioxan-2-il-metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida



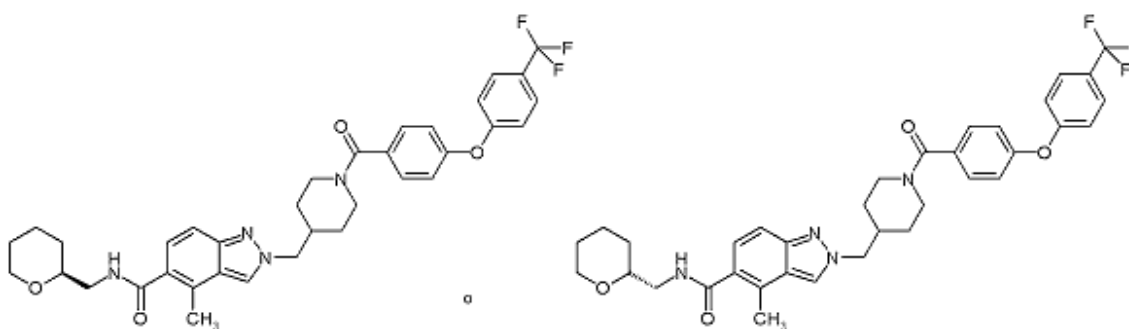
A partir de 185 mg del racemato preparado en el Ejemplo 413, se obtuvieron 58 mg del compuesto del título junto con 51 mg del enantiómero de elución más rápida (Ejemplo 414) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento D).
HPLC quiral analítica: 13,68 min.

Ejemplo 416: (R o S)-4-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxy]benzoyl}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



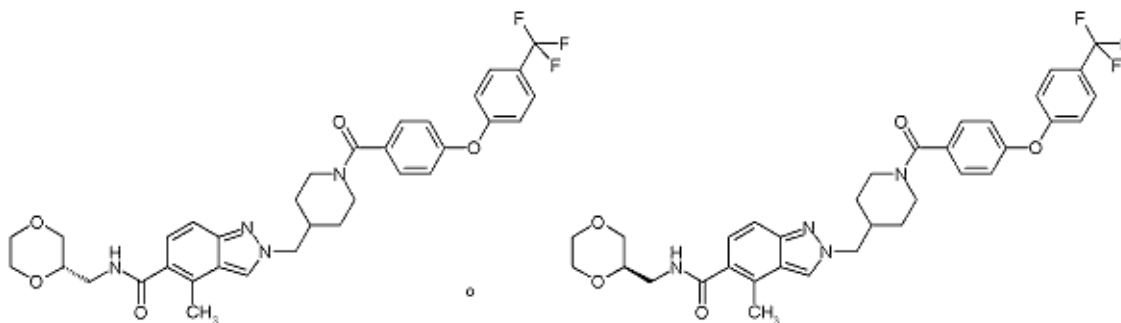
A partir de 231 mg del racemato preparado en el Ejemplo 248, se obtuvieron 24 mg del compuesto del título junto con 24 mg del enantiómero de elución más lenta (Ejemplo 417) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento E).
HPLC quiral analítica: 7,08 min.

Ejemplo 417: (S o R)-4-metil-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)fenoxy]benzoyl}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



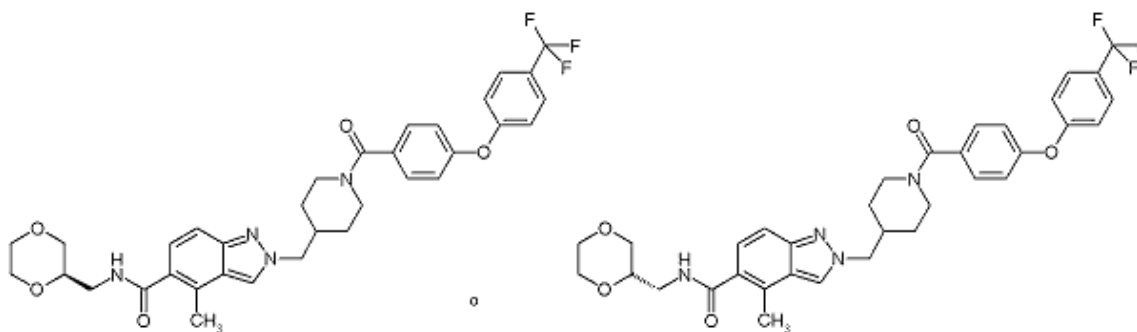
A partir de 231 mg del racemato preparado en el Ejemplo 248, se obtuvieron 24 mg del compuesto del título junto con 24 mg del enantiómero de elución más rápida (Ejemplo 416) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento E).
HPLC quiral analítica: 8,98 min.

Ejemplo 418: (R o S)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)-fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



A partir de 280 mg del racemato preparado en el Ejemplo 249, se obtuvieron 65 mg del compuesto del título junto con 75 mg del enantiómero de elución más lenta (Ejemplo 419) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento D (volumen de inyección: 0,1 ml; detección: UV 210 nM)).
HPLC quiral analítica: 13,66 min.

Ejemplo 419: (R o S)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)-fenoxi]benzoil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-5-carboxamida



A partir de 280 mg del racemato preparado en el Ejemplo 249, se obtuvieron 75 mg del compuesto del título junto con 65 mg del enantiómero de elución más rápida (Ejemplo 418) por separación de racematos por medio de HPLC quiral preparativa (Procedimiento D (volumen de inyección: 0,1 ml; detección: UV 210 nM)).
HPLC quiral analítica: 14,90 min.

Ejemplos biológicos:

1. Detección de antagonismo a la señal del receptor de prostaglandina humana E₂ (subtipo EP₂)

1.1 Principio de detección

La unión de PGE₂ al subtipo EP₂ del receptor humano PGE₂ induce la activación de la adenilato ciclasas situadas en membrana, y conduce a la formación de cAMP. En presencia del inhibidor de la fosfodiesterasa IBMX, el cAMP acumulado debido a esta estimulación y liberado por la lisis celular, se emplea en un procedimiento de detección competitivo. En este ensayo, el cAMP presente en el lisado compete con un cAMP marcado con fluorescencia (cAMP-d2) para su unión a un anticuerpo etiquetado con Eu-criptato.

En ausencia de cAMP celular, se produce una señal máxima, que es atribuible a la unión de esta molécula cAMP-d2 al anticuerpo. Después de la excitación de la molécula cAMP-d2 a 337 nm, se produce una transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET, fluorescence resonance energy transfer) a las moléculas Eu-criptato del anticuerpo anti-cAMP (etiquetado con el mismo), seguido de una señal de emisión de larga duración a 665 nm (y a 620 nm). Ambas señales se miden en un instrumento de medición adecuado con un retardo de tiempo, es decir, después de la desintegración o descomposición de la fluorescencia de fondo. Cualquier aumento en la baja señal de FRET causado por la administración de prostaglandina E₂ (medido como cambio de la relación = emisión_{665nm}/emisión_{620nm} * 10.000) indica la acción de antagonistas.

1.2 Procedimiento de detección

1.2.1. Ensayo de antagonismo (datos por cavidad de una placa de 384 cavidades):

En una placa de ensayo con las soluciones de sustancias ya añadidas (0,05 µl; 100 % de DMSO, intervalo de concentración de 0,8 nM - 16,5 µM), se agregaron 4 µl de una suspensión de cAMP-d2/células (625.000 células/ml). Después de una preincubación de 20 minutos a temperatura ambiente (TA), se añadieron 2 µl de una solución 3xPGE2 (1,5 nM, en PBS-IBMX) y se incubó en la presencia del agonista durante otros 60 min a temperatura ambiente (volumen: ~ 6 µl). A continuación, se detuvo la reacción mediante la adición de 2 µl de tampón de lisis y se incubó durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de la medición real (volumen: ~ 8 µl).

2. Detección de antagonismo con respecto a la señal del receptor de prostaglandina humana E₂ (subtipo EP₄)

2. 1 Principio de detección

- 10 La unión de PGE₂ al subtipo EP₄ del receptor humano PGE₂ induce la activación de las adenilato ciclasas situadas en membranas y conduce a la formación de cAMP. En la presencia del inhibidor de la fosfodiesterasa IBMX, el cAMP acumulado debido a esta estimulación y liberado por la lisis celular se emplea en un procedimiento de detección competitivo. En este ensayo, el cAMP presente en el lisado compite con un cAMP marcado con fluorescencia (cAMP-d2) para su unión a un anticuerpo anti-cAMP etiquetado con Eu-criptato.
- 15 En ausencia de cAMP celular, se produce una señal máxima, que es atribuible a la unión de esta molécula cAMP-d2 al anticuerpo. Después de la excitación de la molécula cAMP-d2 a 337 nm, se produce una transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET, fluorescence resonance energy transfer) a las moléculas Eu-criptato del anticuerpo anti-cAMP (etiquetado con el mismo), seguido de una señal de emisión de larga duración a 665 nm (y a 620 nm). Ambas señales se miden en un instrumento de medición adecuado con un retardo de tiempo, es decir,
- 20 después de la desintegración o descomposición de la fluorescencia de fondo. Cualquier aumento en la baja señal de FRET causado por la administración de prostaglandina E₂ (medido como cambio de la relación = $\frac{\text{emisión}_{665\text{nm}}}{\text{emisión}_{620\text{nm}}} \cdot 10.000$) indica la acción de antagonistas.

2.2. Procedimiento de detección

2.2.1. Ensayo de antagonismo (datos por cavidad de una placa de 384 cavidades):

- 25 En una placa de ensayo con las soluciones de sustancias ya añadidas (0,05 µl; 100 % de DMSO, intervalo de concentración de 0,8 nM - 16,5 µM), se agregaron 4 µl de una suspensión de cAMP-d2/células (312.500 células/ml). Después de una preincubación de 20 minutos a temperatura ambiente (TA), se añadieron 2 µl de una solución 3xPGE2 (0,3 nM, en PBS-IBMX) y se incubó en la presencia del agonista durante otros 60 min a temperatura ambiente (volumen: ~ 6 µl). A continuación, se detuvo la reacción mediante la adición de 2 µl de tampón de lisis y se
- 30 incubó durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de la medición real (volumen: ~ 8 µl).

3. Detección de antagonismo con respecto a la señal del receptor de prostaglandina humana D

3. 1 Principio de detección

- La unión de prostaglandina D₂ al receptor PGD humano induce la activación de las adenilato ciclasas situadas en membranas y conduce a la formación de cAMP. En la presencia del inhibidor de la fosfodiesterasa IBMX, el cAMP
- 35 acumulado debido a esta estimulación y liberado por la lisis celular se emplea en un procedimiento de detección competitivo. En este ensayo, el cAMP presente en el lisado compite con un cAMP marcado con fluorescencia (cAMP-d2) para su unión a un anticuerpo anti-cAMP etiquetado con Eu -criptato.

- En ausencia de cAMP celular, se produce una señal máxima, que es atribuible a la unión de esta molécula cAMP-d2 al anticuerpo. Después de la excitación de la molécula cAMP-d2 a 337 nm, se produce una transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET, fluorescence resonance energy transfer) a las moléculas Eu-criptato del anticuerpo anti-cAMP (etiquetado con el mismo), seguido de una señal de emisión de larga duración a 665 nm (y a 620 nm). Ambas señales se miden en un instrumento de medición adecuado con un retardo de tiempo, es decir,
- 40 después de la desintegración o descomposición de la fluorescencia de fondo. Cualquier aumento en la baja señal de FRET causado por la administración de prostaglandina E₂ (medido como cambio de la relación de cavidad = $\frac{\text{emisión}_{665\text{nm}}}{\text{emisión}_{620\text{nm}}} \cdot 10.000$) indica la acción de antagonistas.
- 45

3.2. Procedimiento de detección

3.2.1. Ensayo de antagonismo (datos por cavidad de una placa de 384 cavidades):

- En una placa de ensayo con las soluciones de sustancias ya añadidas (0,05 µl; 100 % de DMSO, intervalo de concentración de 0,8 nM - 16,5 µM), se agregaron 4 µl de una suspensión de cAMP-d2/células (62.500 células/ml).
- 50 Después de una preincubación de 20 minutos a temperatura ambiente (TA), se añadieron 2 µl de una solución 3xPGE2 (6 nM, en PBS-IBMX) y se incubó en la presencia del agonista durante otros 30 min a temperatura ambiente (volumen: ~ 6 µl). A continuación, se detuvo la reacción mediante la adición de 2 µl de tampón de lisis y se incubó durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de la medición real (volumen: ~ 8 µl).

4. El subtipo EP₂ del receptor PGE₂, y la expansión preovulatoria del cumulus

4.1. Antecedentes:

En el folículo antral preovulatorio, el oocito está rodeado por células del cúmulo, que forman una corona celular densa alrededor del oocito. Después del pico de LH (luteinizing hormone, hormona luteinizante), se activa una serie de procedimientos que resultan en un marcado cambio morfológico en esta corona celular de las células del cumulus. Durante esto, las células del cumulus forman una matriz extracelular, lo que conduce a la denominada expansión del cumulus (Vanderhyden y col. Dev. Biol. 1989 Aug; 140 (2): 307-317) Esta expansión del cumulus es un componente importante del procedimiento ovulatorio y de la subsiguiente posibilidad de fertilización.

Durante la expansión del cumulus, las prostaglandinas y en este caso la prostaglandina E₂, cuya síntesis es inducida por el pico de LH, son de importancia decisiva. Los ratones knockout de prostanoide EP₂ (Hizaki y col., 1999, Proc Natl Acad Sci U.S.A., Aug 31, 96 (18): 10501-6) muestran una expansión del cumulus marcadamente disminuida y una subfertilidad grave, lo que demuestra la importancia del receptor EP₂ de prostanoide para este procedimiento.

4.2. Ensayo de expansiones de cumulus *in vitro*

En unos ratones hembra no adultas (cepa: B6D2F1 de Charles River), con una edad de 14 - 18 días, se indujo la foliculogénesis mediante una única administración (intraperitoneal) de 10 UI de PMSG (pregnant mare serum gonadotropin, gonadotropina sérica de yegua preñada; Sigma G-4877, Lote 68H0909). 47-50 horas después de la inyección, se retiraron los ovarios y se eliminaron los complejos cumulus-ovocito. En esta etapa, el complejo del cumulus todavía no está expandido.

Los complejos cumulus-ovocito se incubaron ahora durante 20-24 horas con prostaglandina E₂ (PGE₂) (0,3 µM), vehículo de control (etanol) o sustancias de ensayo. Medio: medio alfa-MEM con IBMX 0,1 mM, piruvato (0,23 mM), glutamina (2 mM), penicilina / estreptomycin 100 UI / ml pen. y 100 mg/ml de estreptomycin.), HSA (8 mg/ml) y suero fetal bovino (FBS, foetal bovine serum, 10 %). Seguidamente se determinó la expansión del cumulus por medio de la subdivisión en cuatro etapas (según Vanderhyden y col. Dev Biol. 1990 Aug; 140 (2) :307-317).

4.3 Acción *in vivo* sobre la fertilización posovulatoria *in-vitro*:

Las sustancias pueden ejercer una influencia sobre la fertilidad, mediante la disminución de la posibilidad de fertilizar los oocitos o los complejos cumulus-oocito. Con el fin de estudiar tales efectos, las sustancias pueden administrarse *in vivo* y se somete a fertilización *in vitro* después de haber tenido lugar la ovulación de los complejos cumulus-oocito ha tenido lugar. La tasa de fertilización *in vitro*, donde ya no hay ninguna sustancia presente, permite sacar conclusiones sobre los efectos *in vivo* de las sustancias de ensayo.

Unos ratones hembra no adultas (cepa: B6D2F1, Charles River, Suelzfeld, edad: 19-25 días) se mantuvieron en jaulas Macrolon en habitaciones con iluminación controlada (12 horas oscuridad: 12 horas de luz), se los alimentó con una dieta estándar y se los proveyó con agua potable *ad libitum*.

Los ratones fueron cebados con PMSG (pregnant mare serum gonadotropin, gonadotropina sérica de yegua preñada) (10 UI/animal ip). Después de 48 horas, se creó una ovulación desencadenante de estímulo en los animales mediante una administración de 10 UI/animal ip (hCG, human chorionic gonadotropin, gonadotropina coriónica humana). Las sustancias de ensayo se disolvieron en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1 +4 v(v) y se administraron en un volumen de 0,1 ml s.c. 1 hora antes de la hCG (n = 5 animales por grupo). Catorce horas después de la administración de hCG, los animales fueron sacrificados. Se obtuvieron los oocitos ovulados y los complejos cumulus-oocito de las bolsas de ovarios y de sometieron a fertilización *in vitro*, y durante 1 hora se utilizó un recuento de espermatozoides de 40.000 espermatozoides/0,5 ml. Veinticuatro horas después de la incubación con los espermatozoides, se determinó el número de oocitos fertilizados y se estableció el índice porcentual de fertilización.

Los resultados de la Tabla 4 muestran que el Ejemplo 17 de acuerdo con la invención tiene una influencia dependiente de la dosis, sobre posibilidad de fertilizar los complejos cumulus-oocito ovulados.

4.4 Acción *in vivo* sobre la fertilidad en primates no humanos (Cynomolgus):

Con el fin de estudiar el efecto de las sustancias sobre la fertilidad, es posible llevar a cabo estudios de apareamiento en monos (Jensen y col. Contraception 81 (2010) 165-171). Para esto, las sustancias de ensayo se administran a hembras de monos cynomolgus (Macaca fascicularis) que se mantienen en grupos, y a continuación, los animales se aparean con un animal macho. Los apareamientos se comprueban mediante la detección de esperma en los frotis vaginales diarios. Las preñeces resultantes de ello se identifican mediante determinaciones hormonales y ecografías. A través de los cambios en las concentraciones séricas de estradiol durante el ciclo, (subida antes del pico de LH a mitad del ciclo), es posible determinar la fase fértil dentro de un ciclo de los animales individuales. Los apareamientos en este periodo fértil se describen como "apareamientos en tiempo oportuno" (apareamientos en la fase fértil). Aparte del número absoluto de preñeces que ocurren, el efecto sobre la fertilidad también puede ser expresado como "preñeces por apareamientos en tiempo oportuno".

Para probar la acción de los antagonistas del receptor EP₂ sobre la fertilidad en monos, se administraron los Ejemplos 17 y 56 de acuerdo con la invención durante 6 meses, disueltos en 0,5 ml de aceite de ricino. El Ejemplo 17 se administró una vez al día con una dosis de 10 mg/kg (n = 10 animales), mientras que el Ejemplo 56 se administró dos veces al día con una dosis de 10 mg / kg (n = 9 animales). El vehículo sólo se administró a un grupo de control (n = 10 animales). En el primer mes del tratamiento, ningún animal macho fue colocado con los animales hembra. Después de esto, se mantuvieron las hembras y los machos juntos durante 5 meses, con la detección de las preñeces y la supervisión del ciclo.

La Tabla 5 muestra que ambas sustancias resultan en una marcada reducción en el número de preñeces que se presentan. Estos datos muestran por primera vez el fuerte efecto anticonceptivo de los antagonistas del receptor EP₂ en el primate. Otros resultados del estudio muestran que las sustancias no tienen efectos sobre los niveles hormonales ni sobre la duración del ciclo. Esto confirma que las sustancias producen un efecto anticonceptivo mediante mecanismos no hormonales. La reversibilidad de la fertilidad se demostró en algunos animales después de la interrupción del tratamiento.

5. Determinación de los parámetros farmacocinéticas después de la administración intravenosa

5.1. Administración intravenosa:

Para ello, las sustancias se administraron en forma disuelta, para lo cual se utilizaron solubilizadores compatibles tales como PEG400 y/o etanol en una cantidad tolerable. Las sustancias se administraron con una dosis de 0,1-1 mg/kg. La administración se efectuó en la rata hembra como una inyección en bolo. En este caso, en diversos momentos después de la inyección de bolo se extrajeron aproximadamente 100-150 µl de muestras de sangre de la vena yugular mediante un catéter. Las muestras de sangre fueron tratadas con litio-heparina como anticoagulante y se almacenaron refrigeradas hasta un tratamiento posterior. Después de la centrifugación de las muestras durante 15 minutos a 3.000 rpm, se retiró una parte alícuota de 100 µl del material sobrenadante (plasma) y se la precipitó mediante la adición de 400 µl de acetonitrilo o metanol frío (absoluta). Las muestras precipitadas se congelaron durante la noche a 20 °C, después se centrifugaron de nuevo durante 15 minutos a 3.000 rpm, antes de retirarse 150 µl del material sobrenadante claro, para determinar la concentración. El análisis se llevó a cabo con un sistema Agilent 1200 HPLC con detección de LCMS/MS adjunta.

5.2 Cálculo de los parámetros de PK

El cálculo se realizó por medio de software de cálculo de PK WinNonLin ®, donde $t_{1/2}$ significa semivida dentro de un intervalo especificado (aquí: $t_{1/2}$ terminal, en horas).

Tabla 1: Ejemplos para la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención en el receptor HEP₂ (IC₅₀ medido mediante el ensayo de antagonismo de cAMP). Selectividad con respecto a HDP & hEP₄ (IC₅₀ medido mediante el ensayo de antagonismo de cAMP): x: 1 - 10, xx: 10 a 100, xxx> 100:

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
1	1,03E-07	xxx	xxx
2	2,17E-08	xxx	xxx
3	4,91E-09	xxx	xxx
4	6,81E-08	xxx	xxx
5	5,11E-09	xxx	xxx
6	3,13E-07	xx	xx
7	2,58E-08	xxx	xxx
8	9,37E-09	xxx	xxx
9	1,72E-08	xxx	xxx
10	8,67E-09	xxx	xxx
11	8,14E-09	xxx	xxx
12	2,03E-08	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
13	3,59E-08	xxx	xxx
14	3,67E-09	xxx	xxx
15	4,17E-09	xxx	xxx
16	5,85E-09	xxx	xxx
17	3,44E-09	xxx	xxx
18	7,66E-09	xxx	xxx
19	8,57E-09	xxx	xxx
20	7,33E-09	xxx	xxx
21	3,58E-08	xxx	xxx
22	3,03E-08	xxx	xxx
23	1,61E-08	xxx	xxx
24	6,01E-08	xxx	xxx
25	2,52E-08	xxx	xxx
26	2,42E-08	xxx	xxx
27	1,93E-08	xxx	xxx
28	3,39E-08	xxx	xxx
29	9,31E-09	xxx	xxx
30	6,43E-08	xxx	xxx
31	3,08E-09	xxx	xxx
32	1,04E-08	xxx	xxx
33	3,42E-08	xxx	xxx
34	1,34E-07	xxx	xxx
35	6,92E-08	xxx	xxx
36	6,16E-08	xxx	xxx
37	1,04E-07	xxx	xxx
38	2,81E-08	xxx	xxx
39	1,13E-07	xxx	xxx
40	1,15E-08	xxx	xxx
41	5,62E-09	xxx	xxx
42	4,75E-09	xxx	xxx
43	4,82E-09	xxx	xxx
44	3,85E-09	xxx	xxx
45	5,51E-09	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
46	4,91E-09	xxx	xxx
47	5,61E-09	xxx	xxx
48	5,59E-09	xxx	xxx
49	6,44E-09	xxx	xxx
50	3,18E-09	xxx	xxx
51	6E-08	xxx	xxx
52	8,3E-07	xx	xx
53	4,42E-08	xxx	xxx
54	4,74E-09	xxx	xxx
55	9,67E-09	xxx	xxx
56	1,31E-08	xxx	xxx
57	5,29E-09	xxx	xxx
58	1,08E-06	xx	xx
59	7,58E-07	xx	xx
60	1,75E-07	xx	xx
61	1,5E-06	xx	xx
62	6,74E-07	xx	xx
63	1,44E-06	xx	xx
64	4,13E-06	x	x
65	2,79E-06	x	x
66	3,21E-07	xx	xx
67	4,05E-07	xx	xx
68	1,77E-08	xxx	xxx
69	2,9E-08	xxx	
70	4,9E-08	xxx	
71	8,29E-08	xxx	xxx
72	1,2E-07	xxx	xxx
73	7,78E-08	xxx	xxx
74	9,54E-08	xxx	xxx
75	6,7E-08	xxx	xxx
76	1,79E-07	xx	xx
77	5,39E-08	xxx	xxx
78	3,17E-08	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
79	1,25E-07	xxx	xxx
80	8,59E-08	xxx	xxx
81	5,13E-07	xx	xx
82	2,18E-07	xx	xx
83	3,26E-08	xxx	xxx
84	1,92E-08	xxx	xxx
85	3,55E-08	xxx	xxx
86	1,54E-08	xxx	xxx
87	2,4E-08	xxx	xxx
88	1,62E-08	xxx	xxx
89	9,4E-09	xxx	xxx
90	1,48E-08	xxx	xxx
91	2,03E-08	xxx	xxx
92	1,27E-08	xxx	xxx
93	1,15E-08	xxx	xxx
94	1,28E-08	xxx	xxx
95	6,18E-09	xxx	xxx
96	9,42E-09	xxx	xxx
97	1,27E-08	xxx	xxx
98	7,07E-09	xxx	xxx
99	1,04E-08	xxx	xxx
100	6,21E-09	xxx	xxx
101	6,58E-09	xxx	xxx
102	4,1E-07	xx	xx
103	5,95E-07	xx	xx
104	5,13E-07	xx	xx
105	2,85E-07	xx	xx
106	1,5E-07	xxx	xxx
107	1,14E-08	xxx	xxx
108	6,46E-09	xxx	xxx
109	9,53E-09	xxx	xxx
110	4,4E-09	xxx	xxx
111	1,37E-08	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
112	1,19E-08	xxx	xxx
113	1,39E-08	xxx	xxx
114	6,08E-09	xxx	xxx
115	9,05E-09	xxx	xxx
116	5,52E-09	xxx	xxx
117	1,78E-08	xxx	xxx
118	8,17E-09	xxx	
119	1,32E-08	xxx	
120	1,55E-08	xxx	
121	1,55E-08	xxx	xxx
122	2,86E-08	xxx	xxx
123	8,92E-09	xxx	xxx
124	7,99E-09	xxx	xxx
125	3,66E-09	xxx	xxx
126	2,12E-08	xxx	xxx
127	5,56E-08	xxx	xxx
128	4,71E-07	xx	xx
129	3,09E-07	xx	xx
130	2,41E-07	xx	xx
131	2,28E-07	xx	xx
132	1,09E-07	xxx	xxx
133	4,19E-08	xxx	xxx
134	5,65E-08	xxx	xxx
135	1,95E-08	xxx	xxx
136	6,59E-09	xxx	xxx
137	7,65E-09	xxx	xxx
138	1,6E-07	xxx	xxx
139	4,19E-07	xx	xx
140	5,53E-08	xxx	xxx
141	1,43E-07	xxx	xxx
142	7,13E-07	xx	xx
143	3,68E-08	xxx	xxx
144	5,08E-08	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
145	1,88E-08	xxx	xxx
146	5,26E-08	xxx	xxx
147	5,74E-08	xxx	xxx
148	2,74E-08	xxx	xxx
149	2,96E-08	xxx	xxx
150	1,28E-08	xxx	xxx
151	4,85E-08	xxx	xxx
152	3,33E-08	xxx	xxx
153	6,08E-08	xxx	xxx
154	8,08E-08	xxx	xxx
155	2,94E-08	xxx	xxx
156	1,84E-07	xx	xx
157	1,36E-08	xxx	xxx
158	6,21E-09	xxx	xxx
159	6,24E-09	xxx	xxx
160	8,29E-08	xxx	xxx
161	9,82E-08	xxx	xxx
162	9,33E-09	xxx	xxx
163	6,8E-09	xxx	xxx
164	1,09E-08	xxx	xxx
165	3,34E-08	xxx	xxx
166	2,87E-09	xxx	xxx
167	1,35E-08	xxx	xxx
168	2,93E-08	xxx	xxx
169	2,77E-08	xxx	xxx
170	4,25E-09	xxx	xxx
171	3,88E-09	xxx	xxx
172	3,16E-09	xxx	xxx
173	2,71E-09	xxx	xxx
174	6,58E-09	xxx	xxx
175	8,05E-09	xxx	xxx
176	7,77E-09	xxx	xxx
177	1,18E-07	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
178	6,83E-08	xxx	xxx
179	2,61E-06	x	x
180	1,73E-08	xxx	xxx
181	3,52E-08	xxx	xxx
182	6,42E-08	xxx	xxx
183	4,66E-08	xxx	xxx
184	7,68E-08	xxx	xxx
185	2,48E-08	xxx	xxx
186	5,19E-08	xxx	xxx
187	2,35E-08	xxx	xxx
188	1,49E-07	xxx	xxx
189	3,36E-08	xxx	xxx
190	2,72E-07	xx	xx
191	4,71E-08	xxx	xxx
192	2,06E-07	xx	xx
193	1,45E-07	xxx	xxx
194	4,09E-08	xxx	xxx
195	2,27E-07	xx	xx
196	5,08E-08	xxx	xxx
197	6,32E-08	xxx	xxx
198	1,53E-07	xxx	xxx
199	9,71E-08	xxx	xxx
200	1,51E-08	xxx	xxx
201	2,49E-08	xxx	xxx
202	5,06E-09	xxx	xxx
203	8,57E-08	xxx	xxx
204	1E-08	xxx	xxx
205	4,33E-08	xxx	xxx
206	4,13E-08	xxx	xxx
207	3,03E-08	xxx	xxx
208	8,06E-08	xxx	xxx
209	2,51E-08	xxx	xxx
210	1,95E-08	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
211	5,01E-08	xxx	xxx
212	1,06E-07	xxx	xxx
213	8,24E-08	xxx	xxx
214	6,49E-08	xxx	xxx
215	3,9E-08	xxx	xxx
216	8,61E-08	xxx	xxx
217	1,14E-07	xxx	xxx
218	1,28E-07	xxx	xxx
219	2,73E-07	xx	xx
220	1,47E-07	xxx	xxx
221	2,35E-07	xx	xx
222	4,09E-08	xxx	xxx
223	2E-08	xxx	xxx
224	5,62E-09	xxx	xxx
225	1,43E-08	xxx	xxx
226	1,19E-08	xxx	xxx
227	9,89E-09	xxx	xxx
228	8,09E-09	xxx	xxx
229	1,02E-08	xxx	xxx
230	1,37E-08	xxx	xxx
231	1,32E-08	xxx	xxx
232	3,83E-08	xxx	xxx
233	3,97E-08	xxx	xxx
234	4,77E-08	xxx	xxx
235	1,67E-08	xxx	xxx
236	5,75E-08	xxx	xxx
237	3,1E-08	xxx	xxx
238	3,24E-08	xxx	xxx
239	2,7E-08	xxx	xxx
240	2,51E-08	xxx	xxx
241	9,03E-09	xxx	xxx
242	3,05E-07	xx	xx
243	3,35E-07	xx	xx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
244	4,42E-08	xxx	xxx
245	7,79E-09	xxx	xxx
246	9,23E-09	xxx	xxx
247	1,26E-08	xxx	xxx
248	1,47E-08	xxx	xxx
249	1,12E-08	xxx	xxx
250	3,06E-08	xxx	xxx
251	3,81E-06	x	x
252	2,95E-07	xx	xx
253	1,68E-07	xx	xx
254	5,52E-08	xxx	xxx
255	8,35E-08	xxx	xxx
256	1,07E-07		xxx
257	1,02E-07	xxx	xxx
258	1,09E-07	xxx	xxx
259	2,56E-08	xxx	xxx
260	8,02E-09	xxx	xxx
261	8,1E-08	xxx	xxx
262	3,34E-08	xxx	xxx
263	1,81E-07	xx	xx
264	1,37E-08	xxx	xxx
265	3,15E-08	xxx	xxx
266	1,89E-08	xxx	xxx
267	4,55E-08	xxx	xxx
268	2,29E-08	xxx	xxx
269	7,54E-09	xxx	xxx
270	5,31E-08	xxx	xxx
271	3,35E-08	xxx	xxx
272	2,37E-08	xxx	xxx
273	1,85E-08	xxx	xxx
274	4,46E-08	xxx	xxx
275	3,45E-08	xxx	xxx
276	2,26E-07	xx	xx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
277	4,79E-08	xxx	xxx
278	1,04E-07	xxx	xxx
279	5,74E-08	xxx	xxx
280	3,07E-08	xxx	xxx
281	2,3E-08	xxx	xxx
282	2,01E-08	xxx	xxx
283	6,55E-08	xxx	xxx
284	5,64E-08	xxx	xxx
285	1E-07	xxx	xxx
286	1E-07	xxx	xxx
287	1,05E-06	xx	xx
288	4E-08	xxx	xxx
289	5,16E-08	xxx	xxx
290	4,26E-08	xxx	xxx
291	5,94E-09	xxx	xxx
292	2E-08	xxx	xxx
293	2,83E-08	xxx	xxx
294	1,32E-08	xxx	xxx
295	7,08E-08	xxx	xxx
296	2,97E-08	xxx	xxx
297	4,6E-07	xx	xx
298	3,45E-07	xx	xx
299	5,41E-07	xx	xx
300	7,98E-08	xxx	xxx
301	2,45E-08	xxx	xxx
302	1,31E-07	xxx	xxx
303	1,39E-08	xxx	xxx
304	9,98E-08	xxx	xxx
305	3,01E-07	xx	xx
306	7,66E-08	xxx	xxx
307	3,06E-08	xxx	xxx
308	2,22E-08	xxx	xxx
309	6,6E-08	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
310	8,06E-07	xx	xx
311	8,41E-08	xxx	xxx
312	1,58E-07	xxx	xxx
313	8,94E-08	xxx	xxx
314	2,78E-08	xxx	xxx
315	4,3E-08	xxx	xxx
316	7,9E-08	xxx	xxx
317	1,81E-07	xx	xx
318	2,63E-08	xxx	xxx
319	3,15E-07	xx	xx
320	1,56E-08	xxx	xxx
321	1,01E-07	xxx	xxx
322	7,62E-08	xxx	xxx
323	1,28E-07	xxx	xxx
324	4,6E-07	xx	xx
325	3,21E-07	xx	xx
326	4,85E-07	xx	xx
327	1,21E-06	xx	xx
328	2,56E-07	xx	xx
329	2,32E-07	xx	xx
330	9,53E-09	xxx	xxx
331	9,47E-09	xxx	xxx
332	5,47E-09	xxx	xxx
333	6,42E-09	xxx	xxx
334	7,42E-08	xxx	xxx
335	5,09E-09	xxx	xxx
336	5,59E-09	xxx	xxx
337	1,81E-08	xxx	xxx
338	2,8E-08	xxx	xxx
339	7,15E-09	xxx	xxx
340	1,99E-08	xxx	xxx
341	5,53E-08	xxx	xxx
342	1,03E-07	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
343	4,24E-08	xxx	xxx
344	1,03E-08	xxx	xxx
345	6,26E-09	xxx	xxx
346	1,49E-08	xxx	xxx
347	7,88E-09	xxx	xxx
348	8,88E-09	xxx	xxx
349	4,82E-09	xxx	xxx
350	8,41E-09	xxx	xxx
351	6,84E-09	xxx	xxx
352	2,17E-08	xxx	xxx
353	5,02E-08	xxx	xxx
354	5,87E-09	xxx	xxx
355	5,39E-09	xxx	xxx
356	6,36E-08	xxx	xxx
357	7,36E-09	xxx	xxx
358	8,01E-09	xxx	xxx
359	6,99E-09	xxx	xxx
360	6,27E-09	xxx	xxx
361	5,11E-09	xxx	xxx
362	1,51E-08	xxx	xxx
363	5,48E-09	xxx	xxx
364	6,61E-09	xxx	xxx
365	5,3E-09	xxx	xxx
366	1,89E-08	xxx	xxx
367	5,84E-09	xxx	xxx
368	1,2E-08	xxx	xxx
369	5,66E-09	xxx	xxx
370	3,07E-09	xxx	xxx
371	6,11E-09	xxx	xxx
372	7,29E-09	xxx	xxx
373	4,07E-08	xxx	xxx
374	6,58E-09	xxx	xxx
375	5,8E-09	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
376	3,59E-09	xxx	xxx
377	2,73E-08	xxx	xxx
378	7,77E-09	xxx	xxx
379	6,26E-08	xxx	xxx
380	5,35E-09	xxx	xxx
381	5,84E-09	xxx	xxx
382	1,94E-08	xxx	xxx
383	5,78E-09	xxx	xxx
384	3,95E-09	xxx	xxx
385	1,31E-08	xxx	xxx
386	2,57E-08	xxx	xxx
387	1,32E-08	xxx	xxx
388	2,05E-08	xxx	xxx
389	4,51E-09	xxx	xxx
390	3,14E-09	xxx	xxx
391	6,07E-09	xxx	xxx
392	2,18E-08	xxx	xxx
393	5E-08	xxx	xxx
394	5,7E-09	xxx	xxx
395	3,04E-08	xxx	xxx
396	1,8E-08	xxx	xxx
397	1,25E-08	xxx	xxx
398	1,82E-08	xxx	xxx
399	5,93E-07	xx	xx
400	5,61E-08	xxx	xxx
401	1,55E-07	xxx	xxx
402	7,77E-08	xxx	xxx
403	9,59E-09	xxx	xxx
404	2,02E-08	xxx	xxx
405	2,14E-06	x	x
406	8,19E-09	xxx	xxx
407	1,16E-08	xxx	xxx
408	2,35E-08	xxx	xxx

(continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP2 IC ₅₀ [M]	Selectividad hEP2/hDP	Selectividad hEP2/hEP4
409	3,18E-08	xxx	xxx
410	9,04E-08	xxx	xxx
411	1,65E-08	xxx	xxx
412	6,35E-08	xxx	xxx
413	3,78E-08	xxx	xxx
414	2,23E-07	xx	xx
415	2,13E-08	xxx	xxx
416	1,07E-08	xxx	xxx
417	9,75E-09	xxx	xxx
418	1,58E-08	xxx	xxx
419	1,09E-08	xxx	xxx

Tabla 2: Reducción en la expansión del cumulus en porcentaje con uso de 0,3 µM de PGE2 para la estimulación, referencia 1: ejemplo 62 del documento DE 102009049662A1

Ejemplo	% de reducción a 1 µM	% reducción a 0,5 µm
Referencia 1*	79 % (*reducción a 10 µM)	
Ejemplo 5	59	56
Ejemplo 17	76	71
Ejemplo 42	79	48
Ejemplo 117	54	30
Ejemplo 283	26	25
Ejemplo 291	73	76
Ejemplo 303	47	38
Ejemplo 345	36	18

Tabla 3: Vida media terminal ($t_{1/2}$) después de la administración intravenosa en la rata hembra, referencia 1: ejemplo 62 del documento DE 102009049662A1

Ejemplo	$t_{1/2}$ [h]
Referencia 1	0,4
Ejemplo 17	2,5
Ejemplo 42	3,2
Ejemplo 117	2,0
Ejemplo 283	5,8

Tabla 4: Reducción en la tasa de fertilización in vitro después de la administración *in vivo* de la sustancia de ensayo:

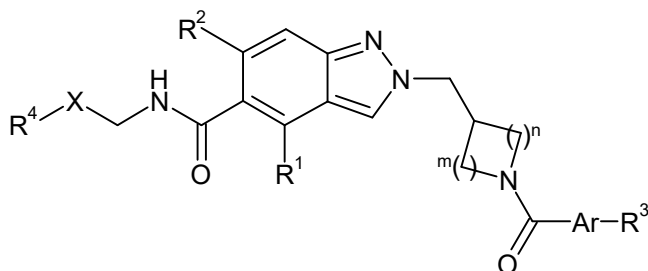
Ejemplo	% de fertilización con vehículo	% de fertilización con 1 mg/kg	% de fertilización con 5 mg/kg	% de fertilización con 10 mg/kg
Ejemplo 17	30 ± 9	20 ± 10	9 ± 1	8 ± 4

Tabla 5: Reducción en las tasas de preñez en el primate no humano (*Cynomolgus*)

Grupo	Animales por grupo	Cantidad de "apareamientos en tiempo oportuno"	Preñez	% de preñez/"apareamiento en tiempo oportuno"
Control	10	21	8	38
Ejemplo 17	10	25	3	6
Ejemplo 56	9	34	2	12
*detección de espermatozoides vaginales en la fase fértil del ciclo				

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



en la que

- 5 R¹: significa H, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂; en el que alquilo C₁-C₂ y alquilo C₁-C₂ pueden sustituirse de forma simple o múltiple con flúor,
 R²: es H o metilo;
 sometido a la condición de que uno de los dos residuos R¹ o R² sea H;
 X: es -(CH₂)_l-, -(CH₂)_k-O-, -CH₂-S-, CH₂-S(O)₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-O- o -C(CH₃)₂-O-;
 10 k: es 1 o 2;
 l: es 0, 1 o 2;
 R⁴: H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, en el que el alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₄ pueden sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor;
 o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor;
 15

y en el caso de que X: -CH₂- o -CH(CH₃)-

R⁴: significa adicionalmente un residuo de heterociclilo de 4-6 miembros que puede ser sustituido de forma simple o múltiple con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo;

y en el caso de que X: -(CH₂)_l- o -CH(CH₃)-

- 20 R⁴: significa adicionalmente CN;
 X junto con R⁴ forman un residuo de heterociclilo de 4-6 miembros por medio de una ligación de carbono de anillo, la cual puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo;
 m: es 1 o 2;
 n: es 1 o 2;
 25 Ar: es un residuo de arilo de 6-10 o de heteroarilo de 5-10, cada uno de los cuales puede opcionalmente sustituirse de forma simple con un grupo flúor, cloro o metilo,
 R³: es halógeno, CN, SF₅, alquilo C₁-C₄, que pueden sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor; cicloalquilo C₃-C₆, que puede sustituirse de forma simple o múltiple con flúor; heterociclilo C₄-C₆, que puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo; O-alquilo C₁-C₄, que puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor; O-cicloalquilo C₃-C₆, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor; O-heterociclilo C₄-C₆, en el que el heterociclilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor, hidroxilo, metoxi o con oxo; S-alquilo C₁-C₄ alquilo, en el que el alquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor; S(O)₂-alquilo C₁-C₄, en el que el alquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor; Ar', O-Ar', C(CH₃)₂-CN o C(CH₃)₂-OH; y
 35 Ar': es un residuo de arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido o doblemente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros;
 en el que los sustituyentes se seleccionan entre alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor, C(CH₃)₂-CN, C(CH₃)₂-OH, F, Cl, CN, y C(O)NH₂;

40 y sus diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

- R¹, R²: significan H o metilo;
 sometido a la condición de que uno de los dos residuos R¹ o R² sea H;
 X: es -(CH₂)_l- o -(CH₂)_k-O-;
 45 k: es 1 o 2;
 l: es 0, 1 o 2;
 R⁴: es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor,

o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor; y
m, n: es 2;

5 y sus diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina de los mismos y R³, Ar y Ar' tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

10 R¹, R²: significan H o metilo;
sometido a la condición de que uno de los dos residuos R¹ o R² sea H;
X: es -(CH₂)₁- o -(CH₂)_k-O-;
k: es 1 o 2;
1: es 0, 1 o 2;
R⁴: es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor,
15 o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor; y
m, n: es 1;

y sus diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina de los mismos y R³, Ar y Ar' tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que

20 R¹: significa metilo;
R²: es H;
X: es -(CH₂)_l- o -(CH₂)_k-O-;
k: es 1;
l: es 0 o 1;
25 R⁴: es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor,
o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor;
m, n: es 2; y
30 Ar: es un residuo de fenilo;

y sus diastereómeros, enantiómeros y sales o clatratos de ciclodextrina de los mismos y R³ y Ar' tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en los que

35 R¹: significa un grupo metilo;
R²: es H;
X: es -(CH₂)_l- o -(CH₂)_k-O-;
k: es 1;
l: es 0 o 1;
40 R⁴: es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los que cuales puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor,
o CH₂-cicloalquilo C₃-C₄, en el que el cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente de forma simple o múltiple con flúor;
m, n: es 1; y
Ar: es un residuo de fenilo;

45 y sus diastereómeros, enantiómeros y sales de clatratos de ciclodextrina de los mismos y R³ y Ar' tienen los significados anteriormente mencionados.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4 y 5 seleccionados de un grupo que contiene los siguientes compuestos:

1. 2-[[1-(4-ciano-2-fluorobenzoi)]piperidin-4-il]metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 50 2. 2-[[1-(4-*tert*-butoxibenzoi)]piperidin-4-il]metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
3. 2-[[1-(4-(4-fluorofenoxi)benzoi)]piperidin-4-il]metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
4. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-morfolinobenzoi)]piperidin-4-il]metil}-2H-indazol-5-carboxamida
5. 2-[[1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
6. 2-[[1-(2-fluoro-4-mesilbenzoi)]piperidin-4-il]metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 55 7. 2-[[1-(2-fluoro-4-metoxibenzoi)]piperidin-4-il]metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
8. 2-[[1-(4-bromo-2-fluorobenzoi)]piperidin-4-il]metil}-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

9. 2-[[1-(2-fluoro-4-metilbenzoi)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
10. 2-[[1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 5 11. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
12. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-metilbenzoi)]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
13. 2-[[1-[4-(4-clorofenoxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
14. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(4-metilfenoxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
15. 2-[[1-[4-(4-*terc*-butilfenoxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 10 16. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
17. N-(2-metoxietil)-2-[[1-[4-(4-metoxifenoxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
18. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-(4-fenoxibenzoil)]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
19. 2-[[1-(4-ciclopropilbenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 15 20. 2-[[1-(4-metoxibenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
21. 2-[[1-(4-fluorobenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
22. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(trifluorometil)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
23. 2-[[1-(2-metoxibenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 20 24. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-[(trifluorometil)sulfonil]benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
25. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[3-(trifluorometil)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
26. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[3-metilbenzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
27. 2-[[1-(3-clorobenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
28. 2-[[1-[4-(4-carbamoilfenoxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 25 29. 2-[[1-[4-(ciclopentiloxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
30. 2-[[1-[4-(difluorometil)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
31. 2-[[1-(4-cianobenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
32. 2-[[1-[4-(1H-imidazol-1-il)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
33. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(oxazol-2-il)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
- 30 34. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(oxazol-5-il)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
35. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(isoxazol-5-il)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
36. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(1H-pirazol-1-il)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
37. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
38. 2-[[1-[4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 35 39. 2-[[1-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
40. 2-[[1-[(3,4'-difluorobifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
41. 2-[[1-[(3-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 40 42. 2-[[1-[(3-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
43. 2-[[1-[(3-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 45 44. 2-[[1-[(3-fluoro-2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
45. 2-[[1-[(2'-fluorobifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
46. 2-[[1-[(2',4'-difluorobifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 50 47. 2-[[1-[(2-fluorobifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
48. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[(2'-metilbifenil-4-il)carbonil]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
49. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(4-piridiloxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
50. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
51. 2-[[1-(2-fluoro-4-morfolinobenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 55 52. 2-[[1-(4-bromobenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
53. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
54. 2-[[1-(4-clorobenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
55. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[[1-[4-[(trifluorometil)sulfanil]benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
- 60 56. 4-metil-2-[[1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
57. 2-[[1-(4-clorobenzoil)]piperidin-4-il]metil]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
58. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
59. 2-[[1-(4-clorobenzoil)]piperidin-4-il]metil]-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 65 60. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-[[1-(4-metilbenzoil)]piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-5-carboxamida
61. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-[[1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]]piperidin-4-il]metil]-4-metil-2H-indazol-5-

carboxamida

62. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
63. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
64. 2-[[1-(4-ciclopropilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
65. 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il}metil]-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil]-2H-indazol-5-carboxamida
66. 4-metil-2-({1-(4-metilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil]-2H-indazol-5-carboxamida
67. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
68. 4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
69. 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
70. 2-[[1-(4-ciclopropilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
71. 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il}metil]-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
72. N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2-({1-(4-metilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
73. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
74. N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)benzoi]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
75. 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
76. 2-[[1-(4-ciclopropilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
77. 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il}metil]-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
78. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-[2-(trifluoro-metoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
79. 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-[2-(trifluoro-metoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
80. 4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
81. N-(2-*terc*-butoxietil)-2-({1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
82. N-(2-*terc*-butoxietil)-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
83. N-(2-*terc*-butoxietil)-2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
84. N-(2-*terc*-butoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
85. 2-[[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il}metil]-4-metil-N-[2-({²H₃)metiloxi]-({²H₄)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
86. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-[2-({²H₃)metiloxi]({²H₄)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
87. 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il}metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
88. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometil)sulfanil]benzoi]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
89. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
90. 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoi]azetidin-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
91. 2-[[1-(4-cloro-2-fluorobenzoil)azetidin-3-il}metil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
92. 2-({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoi]azetidin-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
93. 2-({1-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzoi]azetidin-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
94. 2-[[1-(4-ciclopropilbenzoi]azetidin-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
95. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoi]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
96. 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il}metil]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
97. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]azetidin-3-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
98. 2-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoi]azetidin-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
99. 4-metil-2-({1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoi]azetidin-3-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
100. N-[2-(ciclopropiloxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
101. N-[2-(ciclobutiloxi)etil]-4-metil-2-({1-[4-(trifluorometoxi)benzoi]azetidin-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
102. 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il}metil]-N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
103. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]azetidin-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
104. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-4-metil-2-[[1-(4-metilbenzoi]azetidin-3-il}-metil]-2H-indazol-5-carboxamida
105. 2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il}metil]-4-metil-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-2H-indazol-5-carboxamida
106. N-(2-*terc*-butoxietil)-2-[[1-(4-clorobenzoil)azetidin-3-il}metil]-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
107. N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidin-3-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
108. 2-({1-[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidin-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
109. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoi]azetidin-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

110. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]azetidina-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
111. 2-({1-[4-(4-fluorobifenil-4-il)carbonil]azetidina-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
112. 2-({1-[4-(4-clorobenzoil)azetidina-3-il]metil)-4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil]-2H-indazol-5-carboxamida
113. 4-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
114. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil)-azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
115. 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]azetidina-3-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
116. 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]azetidina-3-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
117. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-({5-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi)benzoil]-azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
118. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-({5-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi)-benzoil]azetidina-3-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
119. 2-({1-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-etil-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
120. 2-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
121. 2-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
122. 4-metil-2-({1-[4-(4-metilfenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
123. 2-({1-[4-(4-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
124. 4-metil-2-({1-[4-(4-morfolinobenzoil)piperidin-4-il]metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
125. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-({trifluorometil}sulfanil]benzoil)-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
126. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil)-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
127. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-({5-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi)-benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
128. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-({6-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)-benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
129. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-({6-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi)-benzoil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
130. 2-({1-[4-(4-cianofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
131. 2-({1-[4-(3-fluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
132. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-({3-(trifluorometil)fenoxi]benzoil)-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
133. 2-({1-[4-({5-cianopiridin-2-il}oxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
134. 2-({1-[4-({5-cloropiridin-2-il}oxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
135. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-({5-(trifluorometil)piridin-2-il}benzoil)-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
136. 2-({1-[4-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
137. 2-({1-[4-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
138. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]carbonil)-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
139. 2-({1-[4-(4-bromobenzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
140. 2-({1-[4-(5-cloropiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
141. 2-({1-[4-(4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
142. 4-metil-2-({1-[4-(6-metilpiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
143. 2-({1-[4-(4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
144. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-({1-[4-({6-(trifluorometil)piridin-3-il}benzoil)-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
145. 2-({1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
146. 2-({1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
147. 4-metil-2-({1-[4-(5-metilpiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
148. 2-({1-[4-(5-fluoropiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida
149. 2-({1-[4-(5-metoxipiridin-2-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-

carboxamida

150. 4-metil-2-({1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-carboxamida

151. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-{4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

152. 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(1-{4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

153. 2-({1-[4-(4-cianofenossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

154. 2-[(1-{4-bromo-3-metilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

155. 2-[(1-{4-terc-butilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

156. 2-({1-[4-(1-idrossi-1-metiletil)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metossi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

157. 2-[(1-{4-cicloesilbenzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

158. 2-({1-[4-(1-ciano-1-metiletil)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

159. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(pirimidin-2-ilossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

160. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(3-piridilossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

161. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[(trifluorometil)piridin-2-il]ossi}benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

162. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(2-piridilossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

163. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]ossi}benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

164. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[(trifluorometil)piridin-3-il]ossi}benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

165. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[(trifluorometil)piridin-2-il]ossi}benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

166. 2-({1-[4-(4-metossibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

167. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(3,4,5,6-tetraidro-2H-piran-4-ilossi)benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

168. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[3-(trifluorometil)fenossi]benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

169. 2-[(1-{4-[(5-cianopiridin-2-il]ossi}benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metossi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

170. 2-[(1-{4-[(5-cloropiridin-2-il]ossi}benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metossi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

171. 2-({1-[4-(2,4-difluorofenossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

172. 2-({1-[4-(3,4-difluorofenossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

173. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}carbonil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

174. 2-({1-[4-(3-fluorofenossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

175. 2-[(1-{2-fluoro-4-isopropossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

176. 2-({1-[4-(3-fluoro-3',4'-dimetilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

177. 2-({1-[4-(2',3-difluoro-4'-metossibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

178. 2-({1-[4-(difluorometossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

179. 2-({1-[4-(2-fluorofenossi)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

180. 2-({1-[4-(4'-ciano-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

181. 2-({1-[4-(5-cloropiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

182. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

183. N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(4'-metossi-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

184. 2-({1-[4-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

185. 2-[(1-{4'-(1-ciano-1-metiletil)bifenil-4-il}carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

186. N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(5-metossipiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

187. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-[(1-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoi]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

188. N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(6-metossipiridin-3-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

189. 2-({1-[4-(4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

190. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(6-metilpiridin-3-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

191. N-(2-metoxietil)-2-({1-[4-(6-metossipiridin-2-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida

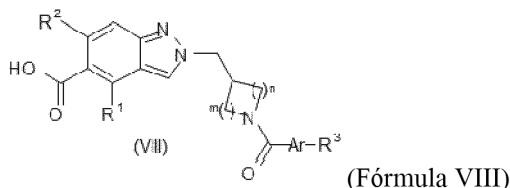
192. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)benzoi]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida

193. 2-({1-[4-(4'-fluoro-2'-metossibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-

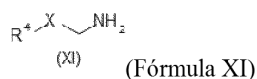
- carboxamida
194. 2-({1-[(4'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 5 195. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzoil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
196. 2-({1-[(4'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
197. 2-({1-[(2'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 10 198. 2-({1-[4-(5-cloropiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
199. 2-({1-[4-(5-fluoropiridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
200. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoil]-piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-5-carboxamida
201. 2-({1-[(4'-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 15 202. 2-({1-[(3',5'-difluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
203. 2-({1-[(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
- 20 204. 2-({1-[(3',5'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-N-(2-metoxietil)-4-metil-2H-indazol-5-carboxamida
205. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[3-metil-4-(3-piridil)benzoil]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida
206. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[3-metil-4-(4-piridil)benzoil]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida y
207. N-(2-metoxietil)-4-metil-2-({1-[(2-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-metil)-2H-indazol-5-carboxamida.
- 25 7. Un producto médico que comprende al menos un compuesto como se reivindica en una de las reivindicaciones 1-6 y al menos una sustancia portadora farmacéuticamente adecuada.
8. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en control de la fertilidad o anticoncepción.
- 30 9. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en control de la fertilidad o anticoncepción y para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, que incluyen enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades angiogénicas, trastornos de contracción uterina, dolor, enfermedades inflamatorias, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunodependientes, enfermedades nefrológicas o enfermedades oftalmológicas.
- 35 10. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de la endometriosis.
11. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de los dolores menstruales.
12. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 11 en los que los problemas menstruales son sangrado severo y persistente, sangrado irregular y dolores.
- 40 13. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de fibromas (miomas).
14. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento del cáncer.
- 45 15. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en los que las enfermedades del cáncer son cáncer de leucemia, pulmón, intestino, mama, piel, próstata o esófago.
16. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de la arteriosclerosis.
17. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, neuroinflamatorias e isquémicas.
- 50 18. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en los que las enfermedades son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, accidente cerebrovascular y la esclerosis múltiple.
19. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades poliquísticas renales.
20. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento

del dolor.

21. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 20 en los que el dolor es hiperalgesia inflamatoria.
22. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades infecciosas del pulmón.
- 5 23. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.
24. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.
- 10 25. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 24 en la que las enfermedades inflamatorias intestinales son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
26. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento en operaciones de trasplante de médula ósea.
27. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades oculares patológicas.
- 15 28. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 27 en los que la enfermedad ocular patológica es la enfermedad de Graves.
29. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de aneurismas.
30. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento del daño vascular y el síndrome de Kawasaki.
- 20 31. Compuestos como se reivindican en una de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de la artritis.
32. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula general (I) en combinación con un inhibidor de ciclooxigenasa (COX) para el tratamiento de enfermedades, en las que los inhibidores de COX pueden estar seleccionados de la siguiente lista, que comprende: aspirina, naproxeno, indometacina, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, piroxicam, tenoxicam, nimesulide, ácido mefenámico, quetoralac, celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida), parecoxib (N-[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)fenil]sulfonilpropionamida), rofecoxib (4-(4-mesilfenil)-3-fenilfuran-(5H)-ona), valdecoxib (4-[5-metil-3-fenil-4-isoxazoil]bencensulfonamida), NS-398 (N-metil-2-ciclohexanoxi-4-nitrobencensulfonamida), lumiracoxib [ácido 2-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-amino-5-metilbencen-acético], ceracoxib y etoricoxib.
- 25 33. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 32, en el que las enfermedades son enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades angiogénicas, trastornos de contracción uterina, dolor, enfermedades inflamatorias, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunodependientes/terapias, enfermedades nefrológicas y enfermedades oftalmológicas y en el que los fármacos también se pueden usar para el tratamiento de dolor y en el trasplante y el control de la fertilidad.
- 35 34. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 6, en la forma de una preparación farmacéutica para uso en administración enteral, parenteral, vaginal, intrauterina y oral.
- 40 35. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I), **caracterizado porque** un compuesto de la fórmula general (VIII)

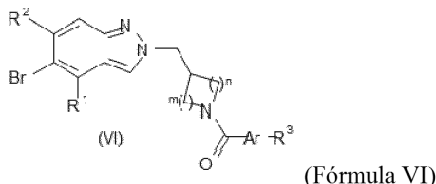


en la que R¹, R², R³, Ar, m y n tienen los significados como se indica en la reivindicación 1, se hace reaccionar con una amina de fórmula general (XI)

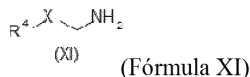


en al que R^4 y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

36. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I), **caracterizado porque** un compuesto de la fórmula general (VI)

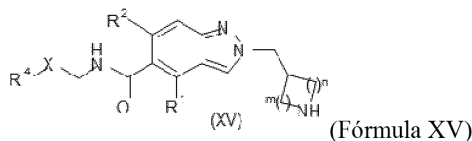


5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , Ar, m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con una amina de fórmula general (XI)

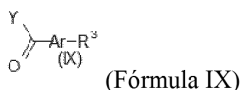


10 en la que R^4 y X tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono en catálisis con paladio (0).

37. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), **caracterizado porque** un compuesto de la fórmula general (XV)

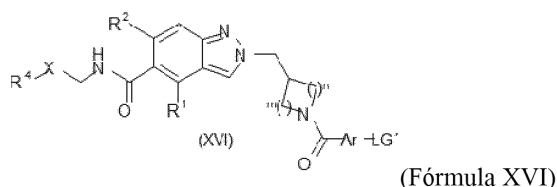


15 en la que R^1 , R^2 , R^4 , X, m, n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (IX),



en la que R^3 y Ar tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y en la que, ya sea, Y = OH dando como resultado un ácido carboxílico o Y = Cl dando como resultado un cloruro de ácido carboxílico o Y = O-C(O)-O-CH₂(CH₃)CH₃ dando como resultado un anhídrido.

20 38. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I), **caracterizado porque** un compuesto de la fórmula general (XVI),



25 en la que R^1 , R^2 , R^4 , X, Ar, m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y en la que LG' significa Br o I, se hace reaccionar con un ácido borónico o un éster de ácido borónico de fórmula general (XVIII)



en la que R^3 significa arilo o heteroarilo y Met significa OH, ácidos borónicos o ésteres pinacólicos de ácidos borónicos.