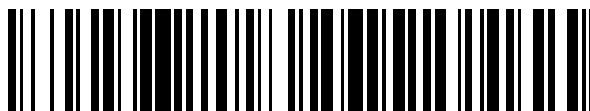


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 130**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014 PCT/EP2014/078384**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091741**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014 E 14812752 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 3083567**

54 Título: **Derivados antibacterianos de 1H-indazol y 1H-indol**

30 Prioridad:

19.12.2013 EP 13198338

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;
OCHALA, ETIENNE;
SPECKLIN, JEAN-LUC;
SURIVET, JEAN-PHILIPPE;
MIRRE, AZELY;
CHAPOUX, GAËLLE y
GAUVIN, JEAN-CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 666 130 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados antibacterianos de 1H-indazol y 1H-indol

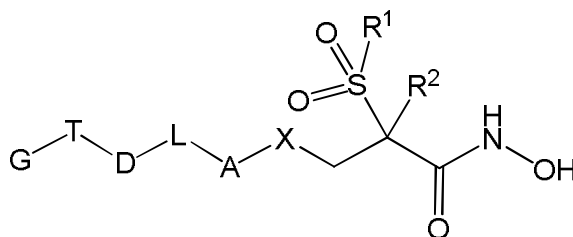
La presente invención se refiere a derivados antibacterianos de 1H-indazol y 1H-indol sustituido, composiciones farmacéuticas que los contienen y usos de estos compuestos en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles, eficaces contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios, especialmente bacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram-negativas. Los compuestos de la presente invención opcionalmente pueden emplearse combinados, en forma consecutiva o simultánea, con uno o varios agentes terapéuticos efectivos contra infecciones bacterianas.

El uso intensivo de los antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva para que los microorganismos produzcan mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerbaban el problema del desarrollo de la resistencia, al crear situaciones donde se posibilita el crecimiento lento de los microbios patógenos, p. ej. en lugares artificiales y dando lugar a reservorios a largo plazo en huéspedes, p. ej. en pacientes inmunocomprometidos.

En ámbitos hospitalarios, hay un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, que se están volviendo resistentes a múltiples fármacos y que, por lo tanto, dificultan el tratamiento, cuando no lo hacen imposible. Este es el caso en particular de los organismos Gram-negativos, donde la situación se torna preocupante, dado que hace décadas que no se aprueban nuevos agentes y la línea de desarrollo luce vacía.

Por lo tanto, existe una urgente necesidad médica de contar con nuevos compuestos antibacterianos dirigidos a bacterias Gram-negativas resistentes, en particular *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas y carbapenems y *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a múltiples fármacos, de tercera generación. Una manera de salir al cruce del problema de la resistencia cruzada a clases de antibióticos instalados consiste en inhibir un nuevo objetivo. En este sentido, la LpxC, que es una enzima esencial en la biosíntesis de los lipopolisacáridos (un constituyente principal de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas), ha concitado algo de atención y recientemente se han publicado varias solicitudes de patentes relativas a inhibidores de la LpxC.

Por ejemplo, la patente WO 2011/045703 describe compuestos antibacterianos de Fórmula (A1)

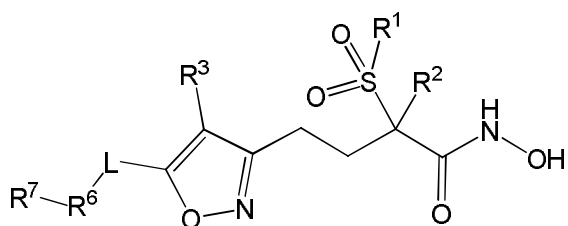


(A1)

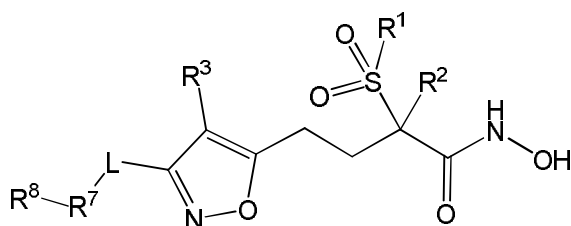
en donde R¹ es alquilo(C₁-C₃); R² es H o alquilo(C₁-C₃); X es CH₂, O, NH, S o SO₂; A es un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo de heteroarilo de 6 miembros; L está ausente o es S, SH, OH, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_z- o -(CH₂)_z-S-; D está ausente o es un grupo opcionalmente sustituido que contiene un componente carbocíclico o heterocíclico con opcionalmente una cadena de alquilo(C₁-C₃) anexada; T está ausente o es -(CH₂)_z-, -(CH₂)_z-O- o -O-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_n-; G está ausente o es un grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido; y n y p son números enteros que oscilan cada uno entre 0 y 3 y z es un número entero que oscila entre 1 y 3.

Las patentes WO 2011/073845 y WO 2012/120397 describen compuestos antibacterianos con una fórmula estructural similar a la Fórmula (A1), por lo cual el grupo correspondiente al grupo A de Fórmula (A1) representa, sin embargo, respectivamente una piridin-2-ona o un residuo de fluoropiridin-2-ona.

La patente WO 2012/137094 describe compuestos antibacterianos de las Fórmulas (A2) y (A3)



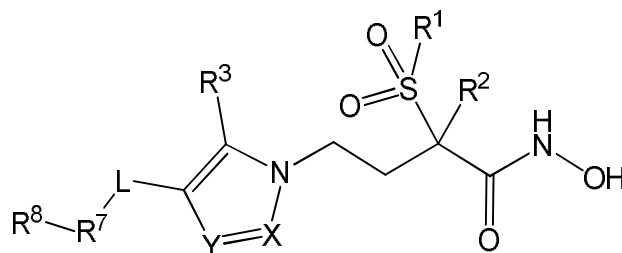
(A2)



(A3)

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

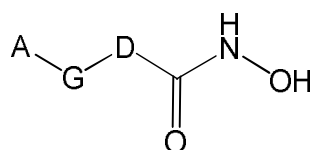
La patente WO 2012/137099 describe compuestos antibacterianos de Fórmula (A4)



(A4)

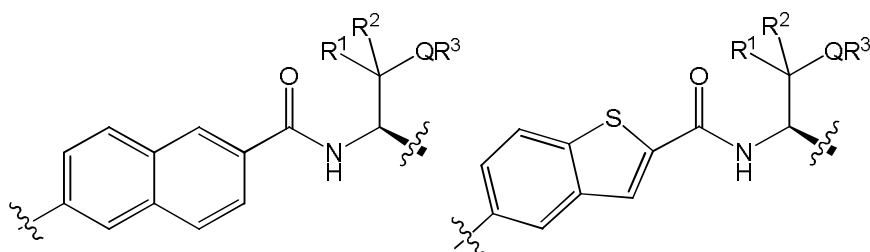
en donde R¹ es alquilo(C₁-C₃); R² es H o alquilo(C₁-C₃); R³ es H o alquilo(C₁-C₃); X es N o CR⁴; Y es N o CR⁴; R⁴ es H o alquilo(C₁-C₃); L es un enlace, alquilenilo(C₂-C₆), alquilenilo(C₁-C₆), alquilenilo(C₂-C₆), -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-,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

La patente WO 2013/170165 describe compuestos notablemente antibacterianos de Fórmula (A5)



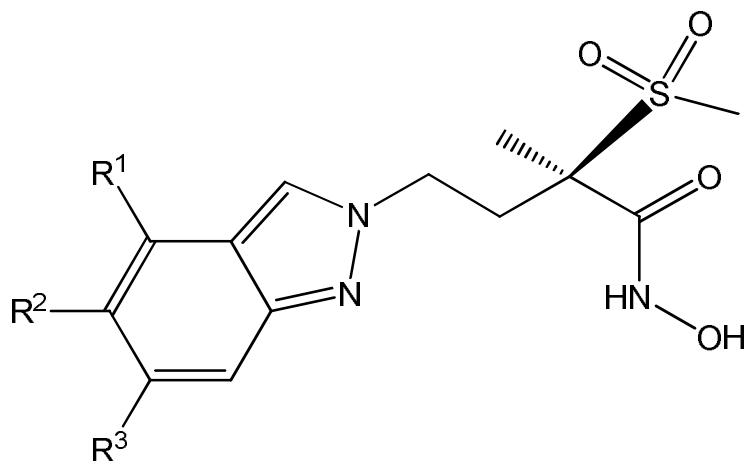
(A5)

en donde A es un grupo alquilo sustituido, en donde por lo menos un sustituyente es hidroxilo, o A es un grupo cicloalquilo sustituido, en donde por lo menos un sustituyente es hidroxilo o hidroxialquilo; G es un grupo que comprende por lo menos un enlace de carbono-carbono doble o triple y/o un anillo de fenilo; D representa un grupo seleccionado entre



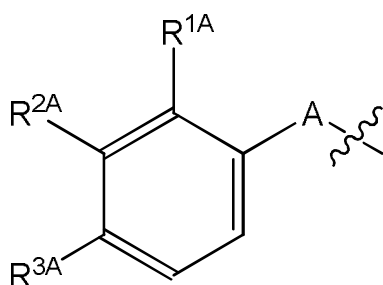
5 Q es O o NR, en donde R es H o un alquilo(C₁-C₃) no sustituido; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo integrado por H y alquilo(C₁-C₃) sustituido o no sustituido, o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo(C₃-C₄) no sustituido o un grupo heterocíclico no sustituido de 4-6 miembros; y R³ se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo(C₁-C₃) sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

10 En una solicitud de patente anterior, todavía sin publicar, hemos revelado derivados antibacterianos de 2H-indazol de la Fórmula general (A6)

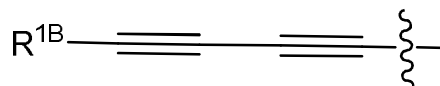


(A6)

en donde R¹ es H o halógeno; R₂ es alquiloxi(C₃-C₄) o el grupo M; R³ es H o halógeno; M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



M^A



M^B

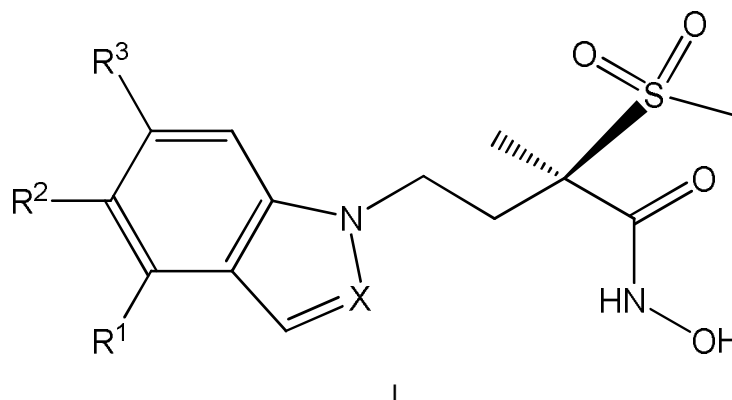
15 en donde A es un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C; R^{1A} representa H o halógeno; R^{2A} representa H, alcoxi o halógeno; R^{3A} representa H, alcoxi, hidroxialcoxi, tioalcoxi, trifluorometoxi, amino, dialquilamino, hidroxialquilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil)oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino)oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi, morfolin-4-ilalquilo, oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilo.

20

La presente invención proporciona derivados antibacterianos de 1H-indazol y 1H-indol sustituido novedosos, a saber los compuestos de Fórmula I que se describen en la presente.

Seguidamente se presentan diversas formas de realización de la invención:

1) La invención se refiere a compuestos de Fórmula I



5 en donde

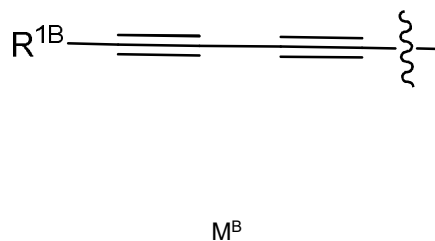
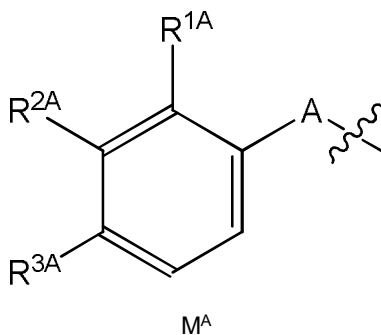
X representa N o CH;

R¹ representa H o halógeno;

R² representa alquinoxio(C₃-C₄) o el grupo M;

R³ representa H o halógeno;

10 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



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

R^{1A} representa H o halógeno;

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

15 R^{3A} representa H, alcoxi(C₁-C₃), hidroxialcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₂-C₃), tioalcoxi(C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo(C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)ciclopropilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-il-alcoxi(C₂-C₃), morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y

20 R^{1B} representa hidroxialquilo(C₁-C₃), dihidroxialquilo(C₂-C₄), aminoalquilo(C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 5-aminotetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo;

30 y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de Fórmula I.

Los siguientes párrafos proveen definiciones de los distintos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se aplican uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, a menos que una definición que establezca expresamente otra cosa proporcione una definición más amplia o menos comprensiva:

- ❖ El término “alquilo”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término “alquilo(C_x-C_y)” (donde x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo(C_1-C_3) contiene de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo. Los preferidos son metilo y etilo. De todos, el preferido es metilo.
- ❖ El término “hidroxialquilo”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal cual ya se definió, en donde un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo. El término “hidroxialquilo(C_x-C_y)” (donde x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo hidroxialquilo tal cual ya se definió, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo hidroxialquilo(C_1-C_4) es un grupo hidroxialquilo tal cual ya se definió, que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo. Los preferidos son hidroximetilo y 2-hidroxietilo. De todos, el preferido es hidroximetilo.
- ❖ El término “dihidroxialquilo”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo que contiene de dos a cuatro átomos de carbono en donde dos átomos de hidrógeno en dos átomos de carbono diferentes han sido reemplazados por un grupo hidroxilo. El término “dihidroxialquilo(C_x-C_y)” (donde x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo dihidroxialquilo tal cual ya se definió, que contiene x a y átomos de carbono. Un grupo dihidroxialquilo preferido es 2,3-dihidroxiprop-1-ilo.
- ❖ El término “aminoalquilo”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal cual ya se definió, en donde un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo amino. El término “aminoalquilo(C_x-C_y)” (donde x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo aminoalquilo tal cual ha sido definido, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo aminoalquilo(C_1-C_4) es un grupo aminoalquilo tal cual ya se definió, que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos aminoalquilo incluyen aminometilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 2-aminoprop-2-ilo y 3-aminopropilo. Los preferidos son aminometilo, 2-aminoetilo y 2-aminopropilo. De todos, el preferido es 2-aminoprop-2-ilo.
- ❖ El término “alcoxi”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término “alcoxi(C_x-C_y)” (donde x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal cual ya se definió, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi(C_1-C_3) contiene de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Los preferidos son metoxi y etoxi. De todos, el preferido es metoxi.
- ❖ El término “hidroxialcoxi”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono porta un grupo hidroxilo. El término “hidroxialcoxi(C_x-C_y)” (donde x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo hidroxialcoxi tal cual ya se definió, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo hidroxialcoxi(C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos hidroxialcoxi incluyen 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, 3-hidroxipropoxi y 4-hidroxibutoxi. Los preferidos son 2-hidroxietoxi y 3-hidroxipropoxi. De todos, el preferido es 2-hidroxietoxi.
- ❖ El término “alcoxialcoxi”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi que contiene de dos a cuatro átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo “alcoxi(C_1-C_3)alcoxi(C_2-C_3)” se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene de dos a tres átomos de carbono, uno de cuyos átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene de uno a tres átomos de carbono. Un grupo alcoxi(C_1-C_3)alcoxi(C_2-C_3) preferido es 2-metoxietoxi.
- ❖ El término “tioalcoxi”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, en donde el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por un átomo de azufre. El término “tioalcoxi(C_x-C_y)” (donde x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo tioalcoxi tal cual ya se definió, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo tioalcoxi(C_1-C_3) contiene de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos tioalcoxi incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio e *iso*-propiltio. Los preferidos son metiltio y etiltio. De todos, el preferido es metiltio.
- ❖ El término “alquiniilo”, usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquiniilo de cadena recta o ramificada que contiene de dos a cinco átomos de carbono. El término “alquiniilo(C_x-C_y)” (donde x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquiniilo tal cual ya se definió, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquiniilo(C_3-C_4) contiene de tres a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquiniilo incluyen prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo y but-3-in-1-ilo. Los preferidos son but-2-in-1-ilo y but-3-in-1-ilo.
- ❖ El término “3-(hidroxialquil(C_1-C_3))oxetan-3-ilo” se refiere a un grupo oxetan-3-ilo, en donde el hidrógeno del carbono en la posición 3 del anillo de oxetano ha sido reemplazado por un grupo hidroxialquilo(C_1-C_3), tal

cual ya se definió,. Ejemplos de grupos 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo son 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo y 3-(2-hidroxietil)-oxetan-3-ilo. El grupo 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo preferido es 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo.

5 ❖ El término "morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂)" se refiere a un grupo alquilo(C₁-C₂) tal cual ya se definió, en donde uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo morfolin-4-ilo. Ejemplos de grupos morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂) son morfolin-4-ilmetilo y 2-morfolin-4-il-etilo. De todos, el grupo morfolino-alquilo(C₁-C₂) preferido es morfolin-4-ilmetilo.

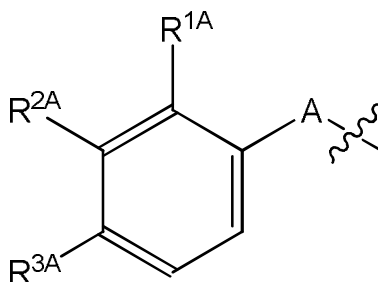
❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y preferiblemente a flúor o cloro, y con máxima preferencia a flúor.

10 ❖ La expresión "resistente a la quinolona", tal cual es empleada en este contexto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual la ciprofloxacina tiene una Concentración Inhibidora Mínima de por lo menos 16 mg/l (dicha Concentración Inhibidora Mínima está medida con el método estándar descrito en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Estándar Aprobado, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, EE.UU. (2006)).

15 ❖ La expresión "resistente a múltiples fármacos", tal cual es empleada en este contexto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual por lo menos tres compuestos antibióticos seleccionados entre tres categorías de antibióticos diferentes tienen Concentraciones Inhibidoras Mínimas (CIM) con respecto a sus respectivos puntos de quiebre clínicos, por lo cual dichas tres categorías de antibióticos diferentes se eligen entre las penicilinas, combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasa, cefalosporinas, carbapenems, monobactamas, 20 fluoro-quinolonas, aminoglicósidos, ácidos fosfónicos, tetraciclinas y polimixinas. Los puntos de quiebre clínicos están definidos de acuerdo con la última lista disponible publicada por el Clinical and Laboratory Standards Institute (Wayne, PA, EE.UU.). En consecuencia, los puntos de quiebre clínicos son los niveles de CIM a los cuales, en un determinado momento, se considera que una bacteria es susceptible o resistente al tratamiento con el correspondiente antibiótico o combinación de antibióticos.

25 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto de interés y exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas, dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto de interés. Para referencia, véanse por ejemplo '*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) y '*Pharmaceutical Salts and Co-crystals*', 30 Johan Wouters y Luc Quére (Eds.), RSC Publishing (2012).

En este contexto, un enlace interrumpido por una línea ondulada muestra un punto de unión del radical dibujado al resto de la molécula. Por ejemplo, el radical ilustrado a continuación

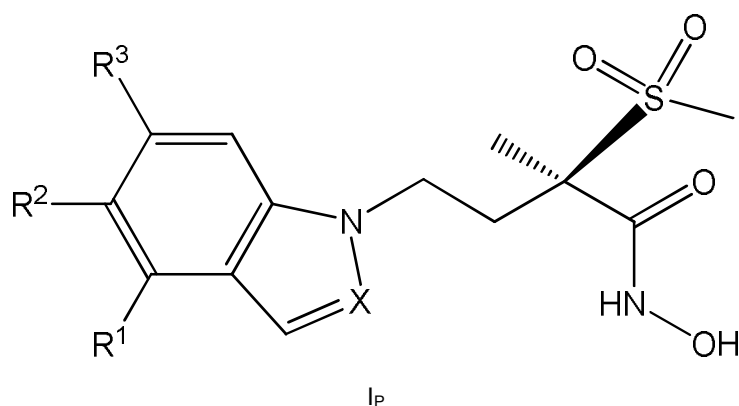


en donde A representa un enlace, y cada uno de R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} representa H es el grupo fenilo.

35 Asimismo, el término "temperatura ambiente" tal como se emplea en la presente se refiere a una temperatura de 25°C.

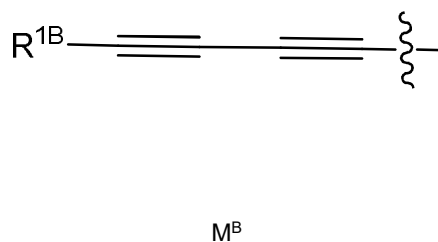
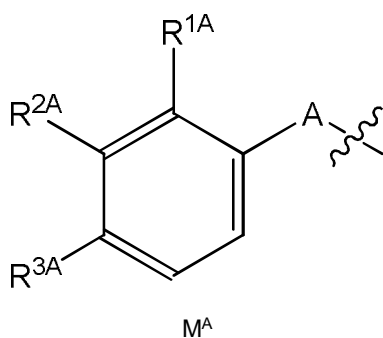
A menos que se utilice con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende de X menos el 10% de X a X más el 10% de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende de X menos el 5% de X a X más el 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la 40 presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y más 10°C, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C.

2) La invención notablemente se refiere a compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1) que además son compuestos de Fórmula I_p



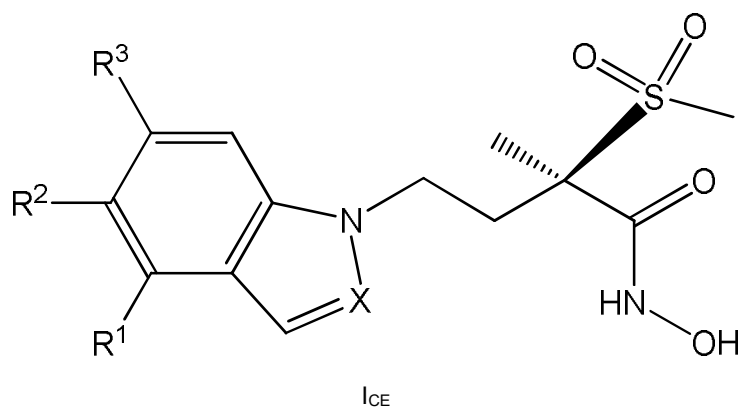
en donde

- 5 X representa N o CH;
 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquinoxio(C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



- 10 en donde A representa un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 R^{2A} representa H, alcoxi(C₁-C₃) o halógeno;
 R^{3A} representa H, alcoxi(C₁-C₃), hidroxialcoxi(C₁-C₄), tioalcoxi(C₁-C₃), trifluorometoxi, amino,
 15 hidroxialquilo(C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-il-alcoxi(C₂-C₃), morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y
 R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo(C₁-C₃), aminoalquilo(C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo;
 y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de Fórmula I_P.

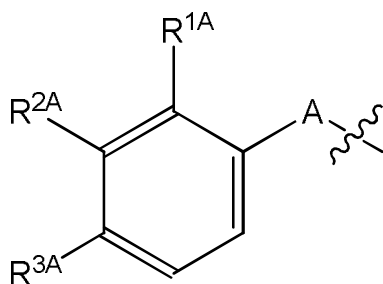
- 20 3) La invención en particular se refiere a compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1) que además son compuestos de Fórmula I_{CE}



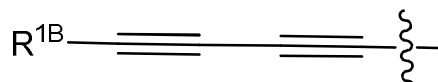
en donde

X representa N o CH;
 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquiloxi(C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación

5



M^A



M^B

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

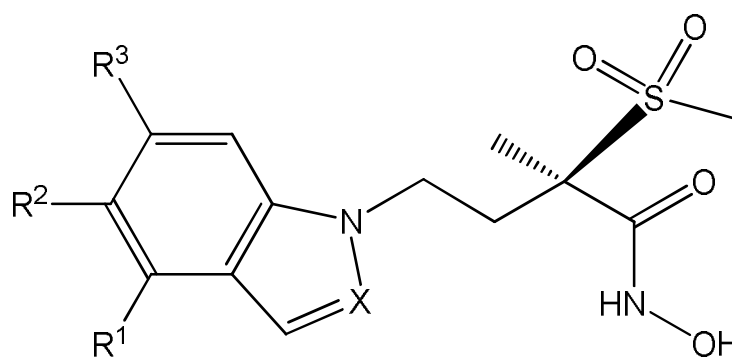
R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H o alcoxi(C₁-C₃);

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

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo(C₁-C₃), dihidroxialquilo(C₂-C₄), aminoalquilo(C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo; y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de Fórmula I_{CE}.

4) La invención asimismo se refiere a compuestos de Fórmula I_{CE} de acuerdo con la forma de realización 3) que además son compuestos de Fórmula I_{CEP}

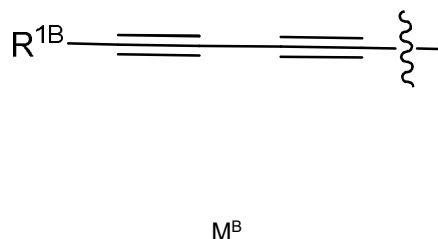
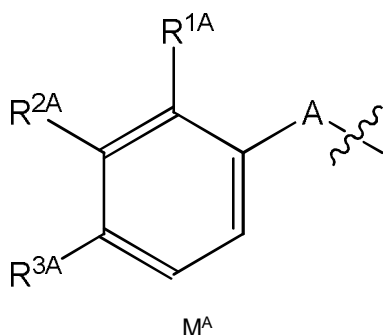


I_{CEP}

en donde

X representa N o CH;
 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquiloxi(C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación

25



en donde A representa un enlace, CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ o $\text{C}\equiv\text{C}$;

R^{1A} representa H o halógeno;

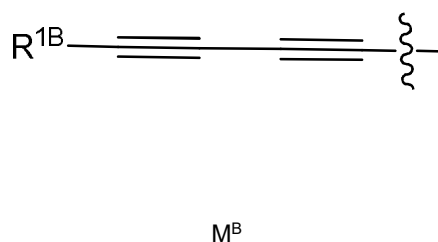
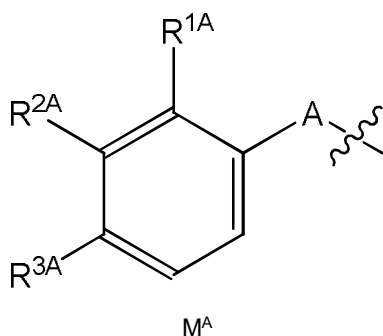
R^{2A} representa H o alcoxi(C_1-C_3);

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

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

y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de Fórmula I_{CEP}.

5) En particular, los compuestos de Fórmula I_{CEP} de acuerdo con la forma de realización 4) son tales que R^2 representa el grupo M^A o M^B



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

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H;

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

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

6) En particular, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 5) son tales que R^1 representa H o flúor, R^3 representa H o flúor, R^{1A} , cuando está presente, representa H o flúor y R^{2A} , cuando está presente, representa H.

7) De acuerdo con una forma de realización principal de esta invención, los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en una de las formas de realización 1) a 6) son tales que R^2 representa el grupo M^A .

8) Una submodalidad de la forma de realización 7) se refiere a los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en la forma de realización 7) en donde A representa un enlace.

9) Preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 8) son tales que R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H y R^{3A} representa alcoxi(C_1-C_3), tioalcoxi(C_1-C_3) o [1,2,3]triazol-2-ilo.

10) Más preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 8) son tales que R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa metoxi, metiltio o [1,2,3]triazol-2-ilo.

11) Todavía más preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 8) son tales que R^{1A} representa flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa metoxi.

12) Otra submodalidad de la forma de realización 7) se refiere a los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en la forma de realización 7) en donde A representa $C\equiv C$.

13) Preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 12) son tales que R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialcoxi(C_1-C_4), hidroxialquilo(C_1-C_4), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)ciclopropilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxiacetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo o 3-(hidroxialquilo(C_1-C_3))oxetan-3-ilo (y en particular tal que R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialcoxi(C_1-C_4), hidroxialquilo(C_1-C_4), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxiacetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo o 3-(hidroxialquilo(C_1-C_3))oxetan-3-ilo).

14) Más preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 12) son tales que R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialquilo(C_1-C_4), *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxiacetan-3-ilo o 3-hidroxitietan-3-ilo.

15) Todavía más preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 12) son tales que R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxiacetan-3-ilo o 3-hidroxitietan-3-ilo.

16) De acuerdo con otra forma de realización principal de esta invención, los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en una de las formas de realización 1) a 6) son tales que R^2 representa el grupo M^B .

17) Preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 16) son tales que R^{1B} representa 3-hidroxiacetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo(C_1-C_3), 2-aminoprop-2-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

18) Más preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 16) son tales que R^{1B} representa 3-hidroxiacetan-3-ilo, 2-aminoprop-2-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

19) Todavía más preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 16) son tales que R^{1B} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

20) De acuerdo con una forma de realización principal adicional de esta invención, los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en la forma de realización 1) o 2) son tales que R^2 representa alquiloxi(C_3-C_4).

21) Preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 20) son tales que R^2 representa but-2-in-1-iloxi.

22) De acuerdo con una forma de realización principal adicional de esta invención, los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en la forma de realización 1) son tales que R^2 representa el grupo M^A en donde A representa CH_2CH_2 .

23) De acuerdo con otra forma de realización principal adicional de esta invención, los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en la forma de realización 1) son tales que R^2 representa el grupo M^A en donde A representa $CH=CH$.

24) Preferiblemente, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 23) son tales que R^{1A} representa H, R^{2A} representa H y R^{3A} representa H, hidroxialquilo(C_1-C_4), *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 3-hidroxiacetan-3-ilo.

25) En particular, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 23) son tales que R^{1A} representa H, R^{2A} representa H y R^{3A} representa H.

26) De acuerdo con una variante de esta invención, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 6) son tales que R^1 representa H y R^3 representa H.

27) De acuerdo con otra variante de esta invención, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 6) son tales que R^1 representa flúor y R^3 representa H.

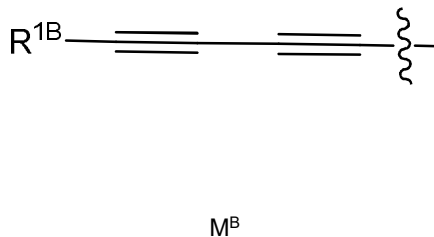
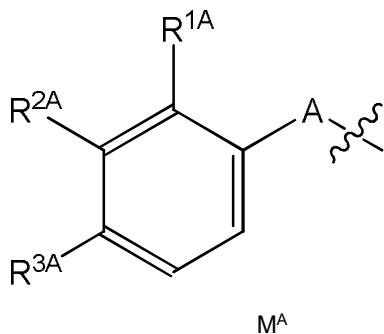
28) De acuerdo con otra variante más de esta invención, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 6) son tales que R^1 representa H y R^3 representa flúor.

29) De acuerdo con una variante principal de esta invención, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 28) son tales que X representa CH.

30) De acuerdo con otra variante principal de esta invención, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 28) son tales que X representa N.

31) En una forma de realización preferida, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1) son tales que:

- 5
- ❖ X representa CH o N;
 - ❖ R¹ representa H o halógeno;
 - ❖ R² representa el grupo M;
 - ❖ R³ representa H o halógeno; y
 - ❖ M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



en donde A representa un enlace o C≡C;

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H;

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

tioalcoxi(C₁-C₃), hidroxialquilo(C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido,

1-hidroxiacetamido, 1-hidroxiacetamido, 1-((fosfonooxi)metil)ciclopropilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo,

trans-2-hidroxiacetamido, 1,2-dihidroxiacetamido, 3-hidroxiacetamido, 3-(hidroxialquilo(C₁-C₃))oxetan-3-ilo,

3-hidroxiacetamido o [1,2,3]triazol-2-ilo (y en particular alcoxi(C₁-C₃),

hidroxialcoxi(C₁-C₄), tioalcoxi(C₁-C₃), hidroxialquilo(C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroxiacetamido,

1-hidroxiacetamido, *trans*-2-hidroxiacetamido, 1,2-dihidroxiacetamido, 3-hidroxiacetamido, 3-

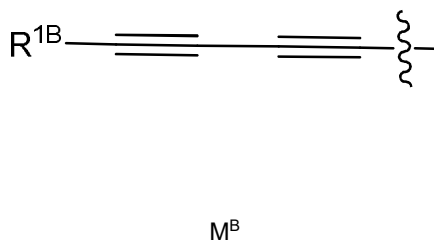
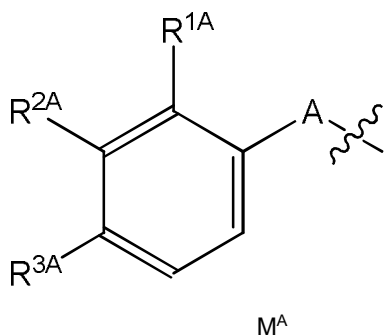
(hidroxialquilo(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-hidroxiacetamido o [1,2,3]triazol-2-ilo); y

R^{1B} representa 3-hidroxiacetamido, 3-hidroxiacetamido, hidroxialquilo(C₁-C₃), aminoalquilo(C₁-C₃),

1-hidroxiacetamido o *trans*-2-hidroxiacetamido.

32) En una forma de realización más preferida, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1) o 2) son tales que:

- 25
- ❖ X representa CH o N;
 - ❖ R¹ representa H o flúor;
 - ❖ R² representa el grupo M;
 - ❖ R³ representa H o flúor; y
 - ❖ M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



en donde A representa C≡C;

R^{1A} representa H o flúor;

R^{2A} representa H;

R^{3A} representa alcoxi(C₁-C₃), hidroxialquilo(C₁-C₃), *trans*-2-hidroxiacetamido, 1,2-

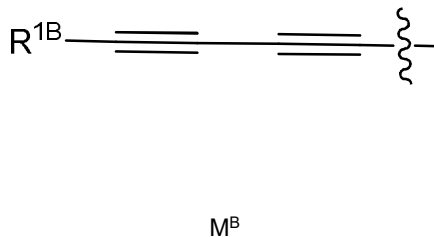
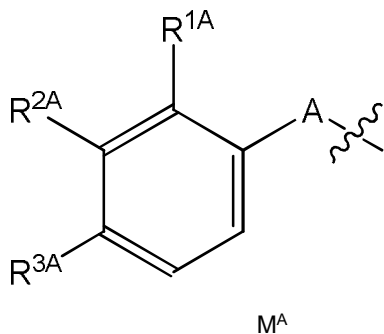
dihidroxiacetamido, 3-hidroxiacetamido o 3-hidroxiacetamido; y

R^{1B} representa 3-hidroxiacetamido, 2-aminoprop-2-ilo, 1-hidroxiacetamido o *trans*-2-

hidroxiacetamido.

33) En una forma de realización todavía más preferida, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1) o 2) son tales que:

- ❖ X representa CH o N;
- ❖ R¹ representa H o flúor;
- ❖ R² representa el grupo M;
- ❖ R³ representa H o flúor; y
- ❖ M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



en donde A representa C≡C;

R^{1A} representa H;

R^{2A} representa H;

R^{3A} representa hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo o 3-hidroxitietan-3-ilo; y

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 2-aminoprop-2-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

34) De acuerdo con una variante de la forma de realización 33), los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 33) son tales que M es el grupo M^A.

35) De acuerdo con otra variante de la forma de realización 33), los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 33) son tales que M es el grupo M^B.

36) Otra forma de realización de esta invención se refiere a compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en una de las formas de realización 1) a 35), así como a compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en una de las formas de realización 1) a 35) marcados isotópicamente, especialmente marcados con ²H (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en una de las formas de realización 1) a 35), salvo porque uno o varios átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los compuestos de Fórmula I y sus sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) marcados isotópicamente, especialmente marcados con ²H (deuterio), quedan, en consecuencia, comprendidos por el alcance de la presente invención. La sustitución del hidrógeno por el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede aportar una mayor estabilidad metabólica, con el resultado, por ejemplo, de un incremento de la vida media *in vivo*, una reducción de los requerimientos de dosis o un mejoramiento del perfil de seguridad. En una variante de la invención, los compuestos de Fórmula I no están marcados isotópicamente, o solamente están marcados con uno o varios átomos de deuterio. Los compuestos de Fórmula I isotópicamente marcados pueden prepararse de manera análoga a los métodos que se describen a continuación en la presente, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales iniciales adecuados.

37) Particularmente preferidos son los siguientes compuestos de Fórmula I como han sido definidos en la forma de realización 1) o 2):

-(R)-4-(5-(2-fluoro-4-(metiltio)fenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

-(R)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

-(R)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

-(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

-(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

-(R)-4-(5-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

-(R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

-(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

-(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 5 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxitietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 10 -(R)-4-(6-fluoro-5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((R)-1-hidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 15 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 20 -(R)-4-(5-((4-((R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-((4-((S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-1-hidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 25 -(R)-4-(5-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 30 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxietoxi)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 35 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxitietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 40 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-1-hidroxietil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 45 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-(2-hidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-((R)-1-hidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 50 -(R)-4-(4-fluoro-5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(6-fluoro-5-((2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 55 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-((2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 60 -(R)-4-(5-((4-((R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxietil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(6-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

así como sus sales (en particular sus sales farmacéuticamente aceptables).

38) También son preferidos los siguientes compuestos de Fórmula I como han sido definidos en la forma de realización 1):

- 5
 10
 15
 20
- (R)–4–(6–fluoro–5–((4–(2–hidroxietil)fenil)etnil)–1H–indazol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 dihidrógeno fosfato de –(R)–(1–(4–((1–(4–(hidroxiamino)–3–metil–3–(metilsulfonyl)–4–oxobutil)–1H–indazol–5–il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;
 dimetilglicinato de –(R)–(1–(4–((1–(4–(hidroxiamino)–3–metil–3–(metilsulfonyl)–4–oxobutil)–1H–indazol–5–il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;
 –(R)–4–(5–((R)–6,7–dihidroxihepta–1,3–diin–1–il)–1H–indazol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–4–(5–(((1S,3R,4S)–3,4–dihidroxiciclopentil)buta–1,3–diin–1–il)–1H–indazol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–N–hidroxi–4–(5–((4–(1–(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)–1H–indazol–1–il)–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–N–hidroxi–4–(5–((3–(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentan–1–il)buta–1,3–diin–1–il)–1H–indazol–1–il)–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–4–(5–((1–(aminometil)ciclopropil)buta–1,3–diin–1–il)–1H–indazol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 así como sus sales (en particular sus sales farmacéuticamente aceptables).

39) Aún más preferidos son los siguientes compuestos de Fórmula I como han sido definidos en la forma de realización 1) o 2):

- 25
 30
 35
- (R)–4–(5–(but–2–in–1–iloxi)–1H–indol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–4–(5–(2–fluoro–3–metoxifenil)–1H–indazol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–(E)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)–4–(5–estiril–1H–indazol–1–il)butanamida;
 –(R)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)–4–(5–fenetil–1H–indazol–1–il)butanamida;
 sal del ácido 4–toluensulfónico de –(R)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)–4–(5–((4–(morfolinometil)fenil)etnil)–1H–indazol–1–il)butanamida;
 –(R)–4–(5–((4–aminofenil)etnil)–1H–indazol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)–4–(5–(4–(trifluorometoxi)fenil)–1H–indazol–1–il)butanamida;
 formiato de –(R)–4–(5–(4–(2H–1,2,3–triazol–2–il)fenil)–1H–indol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)–4–(5–(4–(trifluorometoxi)fenil)–1H–indol–1–il)butanamida;
 –(R)–4–(5–(2–fluoro–4–(metiltio)fenil)–1H–indol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–4–(6–fluoro–5–(2–fluoro–4–metoxifenil)–1H–indol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)–4–(4–fluoro–5–(2–fluoro–4–metoxifenil)–1H–indol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida; y
 –(R)–4–(4–fluoro–5–((4–(3–hidroxioxtan–3–il)fenil)etnil)–1H–indol–1–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonyl)butanamida;
 así como sus sales (en particular sus sales farmacéuticamente aceptables).

39) La invención se refiere además a los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en la forma de realización 1), que se seleccionan del grupo integrado por los compuestos enumerados en la forma de realización 37), los compuestos enumerados en la forma de realización 38) y los compuestos enumerados en la forma de realización 39). En particular, también se refiere a los grupos de compuestos de Fórmula I seleccionados del grupo integrado por los compuestos enumerados en la forma de realización 37), los compuestos enumerados en la forma de realización 38) y los compuestos enumerados en la forma de realización 39), que son grupos de compuestos que además corresponden a una de las formas de realización 2) a 35), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos. Asimismo, la invención se refiere a cualquier compuesto individual de Fórmula I seleccionado del grupo integrado por los compuestos enumerados en la forma de realización 37), los compuestos enumerados en la forma de realización 38) y los compuestos enumerados en la forma de realización 39), y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dicho compuesto individual.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención, es decir de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 39) ya mencionadas, exhiben actividad antibacteriana, especialmente contra organismos Gram–negativos y, por lo tanto, son adecuados para tratar infecciones bacterianas en mamíferos, especialmente humanos. Dichos compuestos también pueden ser empleados en aplicaciones veterinarias, como el tratamiento de infecciones en ganado y animales domésticos. Pueden constituir además sustancias para la preservación de materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos aquellos tipos de materiales orgánicos como, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Por lo tanto, pueden ser utilizados para el tratamiento o la prevención de trastornos infecciosos provocados por bacterias Gram–negativas fermentativas o no fermentativas, especialmente los provocados por bacterias Gram–negativas susceptibles y resistentes a múltiples fármacos. Ejemplos de tales bacterias Gram–negativas incluyen

5 *Acinetobacter spp.*, tales como *Acinetobacter baumannii* o *Acinetobacter haemolyticus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Achromobacter spp.*, tales como *Achromobacter xylosoxidans* o *Achromobacter faecalis*, *Aeromonas spp.*, tales como *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides spp.*, tales como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides theataioaticron*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus* o *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella henselae*,
 10 *Bordetella spp.*, tales como *Bordetella pertussis*, *Borrelia spp.*, tales como *Borrelia Burgdorferi*, *Brucella spp.*, tales como *Brucella melitensis*, *Burkholderia spp.*, tales como *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei* o *Burkholderia mallei*, *Campylobacter spp.*, tales como *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* o *Campylobacter coli*, *Cedecea*, *Chlamydia spp.*, tales como *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter spp.*, tales como *Citrobacter diversus (koseri)* o *Citrobacter freundii*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella spp.*, tales como *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chafeensis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.*, tales como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus spp.*, tales como *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa-positivas y negativas) o *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella spp.*, tales como *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (que incluyen aquellas que codifican beta-lactamasas de espectro extendido (de aquí en más "ESBL"), carbapenemasas (KPC), cefotaximasa-Munich (CTX-M), metalo-beta-lactamasas y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a las actuales cefalosporinas, cefamicinas, carbapenems, beta-lactamas y combinaciones de inhibidores de beta-lactama/beta-lactamasa), *Klebsiella rhinoscleromatis* o *Klebsiella ozaenae*, *Legionella pneumophila*, *Mannheimia haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis* (beta-lactamasa-positivas y negativas), *Morganella morganii*, *Neisseria spp.*, tales como *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.*, tales como *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas spp.*, tales como *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella spp.*, tales como *Prevotella corporis*, *Prevotella intermedia* o *Prevotella endodontalis*, *Proteus spp.*, tales como *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri* o *Proteus myxofaciens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia spp.*, tales como *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* o *Providencia alcalifaciens*, *Pseudomonas spp.*, tales como *Pseudomonas aeruginosa* (que incluyen *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima, cefpiroma y cefepima, *P. aeruginosa* resistente a carbapenems o *P. aeruginosa* resistente a la quinolona) o *Pseudomonas fluorescens*, *Rickettsia prowazekii*, *Salmonella spp.*, tales como *Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, tales como *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* o *Shigella dysenteriae*, *Streptobacillus moniliformis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Treponema spp.*, *Vibrio spp.*, tales como *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Yersinia spp.*, tales como *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* o *Yersinia pseudotuberculosis*.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención, por consiguiente, son considerados útiles para tratar una variedad de infecciones provocadas por bacterias Gram-negativas fermentativas o no fermentativas, especialmente infecciones tales como: neumonía nosocomial (relacionada con infección por *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*); infecciones del tracto urinario; infecciones sistémicas (bacteriemia y sepsis); infecciones de la piel y de los tejidos blandos (que incluyen pacientes con quemaduras); infecciones quirúrgicas; infecciones intraabdominales; infecciones del pulmón (que incluyen aquellas en pacientes con fibrosis quística); *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.); endocarditis; infecciones del pie diabético; osteomielitis; otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionada con infección por *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con infección por *Actinobacillus haemolyticum*; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionada con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *H. influenzae*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis* y gangrena gaseosa relacionada con infección por *Bacteroides spp.* Otras infecciones y trastornos bacterianos que se relacionan con tales infecciones, que pueden ser tratados o prevenidos de acuerdo con el método de la presente invención están enumerados en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", 26^a Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

50 La lista de infecciones y patógenos precedente debe tomarse meramente a título de ejemplo y en absoluto limitante.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados, por lo tanto, para la elaboración de un medicamento, y se consideran adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana, en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas, especialmente por bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados especialmente para la elaboración de un medicamento, y se consideran adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas seleccionadas del grupo integrado por *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia spp.* (p. ej. *Burkholderia cepacia*), *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa* (notablemente para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, y en particular para la prevención o el

tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a la quinolona).

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse más especialmente para la elaboración de un medicamento, y se consideran adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram–negativas seleccionadas del grupo integrado por bacterias *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa* (notablemente de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram–negativas seleccionadas del grupo integrado por bacterias *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, y en particular de una infección bacteriana provocada por bacterias *Pseudomonas aeruginosa*).

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados especialmente para la elaboración de un medicamento, y se consideran adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (tales como bacteriemia y sepsis), infecciones de la piel y de los tejidos blandos (que incluyen pacientes con quemaduras), infecciones quirúrgicas; infecciones intraabdominales e infecciones del pulmón (que incluyen aquellas en pacientes con fibrosis quística).

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados más especialmente para la elaboración de un medicamento, y se consideran adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales e infecciones del pulmón (que incluyen aquellas en pacientes con fibrosis quística), y en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario e infecciones intraabdominales.

Por otra parte, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención cuentan con propiedades antibacterianas intrínsecas y se considera que poseen la capacidad de mejorar la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram–negativas hacia otros agentes antibacterianos. Su uso combinado con otro agente antibacteriano ofrecería algunas ventajas adicionales, tales como disminución de los efectos secundarios de los fármacos, gracias al uso de dosis menores o el acortamiento del tiempo de tratamiento, una cura más rápida de la infección que reduciría los días de internación en hospital, el incremento del espectro de patógenos controlados y la disminución de la incidencia del desarrollo de la resistencia a los antibióticos. El agente antibacteriano para usar en combinación con un compuesto de Fórmula I de acuerdo con esta invención será seleccionado del grupo integrado por un antibiótico de penicilinas (tal como ampicilina, piperacilina, penicilina G, amoxicilina o ticarcilina), un antibiótico de cefalosporinas (tal como ceftriaxona, cefatazidima, cefepima, cefotaxima); un antibiótico de carbapenems (tal como imipenem o meropenem), un antibiótico de monobactams (tal como aztreonam), un antibiótico de fluoroquinolonas (tal como ciprofloxacina, moxifloxacina o levofloxacina), un antibiótico de macrólidos (tal como eritromicina o azitromicina), un antibiótico de aminoglicósidos (tal como ampicacina, gentamicina o tobramicina), un antibiótico de glicopéptidos (tal como vancomicina o teicoplanina), un antibiótico de tetraciclinas (tal como tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina o tigeciclina), y linezolid, clindamicina, telavancina, daptomicina, novobiocina, rifampicina y polimixina. Preferiblemente, el agente antibacteriano para usar en combinación con un compuesto de Fórmula I de acuerdo con esta invención será seleccionado del grupo integrado por vancomicina, tigeciclina y rifampicina.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados además para la elaboración de un medicamento, y se consideran adecuados para la prevención o el tratamiento (y especialmente el tratamiento) de infecciones provocadas por patógenos bacterianos Gram–negativos que constituyen amenazas biológicas, según la lista del US Center for Disease Control (esta lista de patógenos bacterianos que constituyen amenazas biológicas puede consultarse en la página web <http://www.selectagents.gov/Select%20Agents%20and%20Toxins%20List.html>), y en particular por patógenos Gram–negativos seleccionados del grupo integrado por *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* (tularemia), *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia mallei*.

Un aspecto de esta invención por lo tanto se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 39), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (en particular una de las infecciones enumeradas más arriba, provocadas por bacterias Gram–negativas, especialmente por bacterias Gram–negativas resistentes a múltiples fármacos). Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 39), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (en particular para la prevención o el tratamiento de una de las infecciones enumeradas más arriba, provocadas por bacterias Gram–negativas, especialmente por bacterias Gram–negativas resistentes a múltiples fármacos). Otro aspecto adicional de esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 39), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como medicamento. Aun otro aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 39), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente

terapéuticamente inerte.

Además de humanos, las infecciones bacterianas también pueden ser tratadas usando los compuestos de Fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables) en otras especies tales como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

- 5 La presente invención también se refiere a sales farmacológicamente aceptables y a composiciones y formulaciones de compuestos de Fórmula I o I_{CE}.

Toda referencia a un compuesto de Fórmula I o I_{CE} en este contexto debe interpretarse también como una referencia a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, en forma apropiada y oportuna.

- 10 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene por lo menos un compuesto de Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes, y puede contener asimismo otros antibióticos conocidos.

Los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse como medicamentos, p. ej. en forma de composiciones farmacéuticas para la administración entérica o parenteral.

- 15 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse en las formas que resultan familiares para la persona capacitada en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) a través de la combinación de los compuestos de Fórmula I descritos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica, junto con materiales portadores sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos, terapéuticamente compatibles, adecuados, y, si se lo desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.
- 20

- Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana Gram-negativa en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 39) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En consecuencia, la invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas (notablemente para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, y en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a la quinolona) en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una de las formas de realización 1) a 39) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25
- 30

- Por otra parte, los compuestos de Fórmula I de acuerdo con esta invención también pueden emplearse para fines de limpieza, p. ej. para eliminar microbios y bacterias patogénicos de instrumental quirúrgico, catéteres e implantes artificiales o para que una habitación o área queden en condiciones de asepsia. Para dichos propósitos, los compuestos de Fórmula I podrían estar contenidos en una solución o en una formulación de tipo espray.
- 35

- Esta invención, en consecuencia, se refiere a los compuestos de Fórmula I tal cual han sido definidos en la forma de realización 1), o en algún grado limitados según sus respectivas subordinaciones por las características de cualquiera de las formas de realización 2) a 39), y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Se refiere asimismo al uso de tales compuestos como medicamentos, especialmente para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana, en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram-negativas (notablemente para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, y en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a la quinolona). Las siguientes formas de realización relativas a los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1) son, entonces, posibles y pretendidas y se exponen específicamente en la presente en forma individualizada:
- 40
- 45

- 50 1, 2+1, 3+1, 4+3+1, 5+4+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+3+1, 6+5+4+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+3+1, 7+5+4+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+4+3+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 8+7+3+1, 8+7+4+3+1, 8+7+5+4+3+1, 8+7+6+1, 8+7+6+2+1, 8+7+6+3+1, 8+7+6+4+3+1, 8+7+6+5+4+3+1, 9+8+7+1, 9+8+7+2+1, 9+8+7+3+1, 9+8+7+4+3+1, 9+8+7+5+4+3+1, 9+8+7+6+1, 9+8+7+6+2+1, 9+8+7+6+3+1, 9+8+7+6+4+3+1, 9+8+7+6+5+4+3+1, 10+8+7+1, 10+8+7+2+1, 10+8+7+3+1, 10+8+7+4+3+1, 10+8+7+5+4+3+1, 10+8+7+6+1, 10+8+7+6+2+1, 10+8+7+6+3+1, 10+8+7+6+4+3+1, 10+8+7+6+5+4+3+1, 11+8+7+1, 11+8+7+2+1, 11+8+7+3+1, 11+8+7+4+3+1, 11+8+7+5+4+3+1, 11+8+7+6+1, 11+8+7+6+2+1, 11+8+7+6+3+1, 11+8+7+6+4+3+1, 11+8+7+6+5+4+3+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 12+7+3+1, 12+7+4+3+1, 12+7+5+4+3+1, 12+7+6+1, 12+7+6+2+1, 12+7+6+3+1, 12+7+6+4+3+1, 12+7+6+5+4+3+1, 13+12+7+1, 13+12+7+2+1, 13+12+7+3+1, 13+12+7+4+3+1,
- 55

ES 2 666 130 T3

- 13+12+7+5+4+3+1, 13+12+7+6+1, 13+12+7+6+2+1, 13+12+7+6+3+1, 13+12+7+6+4+3+1,
 13+12+7+6+5+4+3+1, 14+12+7+1, 14+12+7+2+1, 14+12+7+3+1, 14+12+7+4+3+1, 14+12+7+5+4+3+1,
 14+12+7+6+1, 14+12+7+6+2+1, 14+12+7+6+3+1, 14+12+7+6+4+3+1, 14+12+7+6+5+4+3+1, 15+12+7+1,
 15+12+7+2+1, 15+12+7+3+1, 15+12+7+4+3+1, 15+12+7+5+4+3+1, 15+12+7+6+1, 15+12+7+6+2+1,
 5 15+12+7+6+3+1, 15+12+7+6+4+3+1, 15+12+7+6+5+4+3+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+4+3+1, 16+5+4+3+1,
 16+6+1, 16+6+2+1, 16+6+3+1, 16+6+4+3+1, 16+6+5+4+3+1, 17+16+1, 17+16+2+1, 17+16+3+1, 17+16+4+3+1,
 17+16+5+4+3+1, 17+16+6+1, 17+16+6+2+1, 17+16+6+3+1, 17+16+6+4+3+1, 17+16+6+5+4+3+1, 18+16+1,
 18+16+2+1, 18+16+3+1, 18+16+4+3+1, 18+16+5+4+3+1, 18+16+6+1, 18+16+6+2+1, 18+16+6+3+1,
 18+16+6+4+3+1, 18+16+6+5+4+3+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 19+16+3+1, 19+16+4+3+1, 19+16+5+4+3+1,
 10 19+16+6+1, 19+16+6+2+1, 19+16+6+3+1, 19+16+6+4+3+1, 19+16+6+5+4+3+1, 20+1, 20+2+1, 21+20+1,
 21+20+2+1, 22+1, 22+2+1, 23+1, 23+2+1, 24+23+1, 24+23+2+1, 25+23+1, 25+23+2+1, 26+1, 26+2+1, 26+3+1,
 26+4+3+1, 26+5+4+3+1, 26+6+1, 26+6+2+1, 26+6+3+1, 26+6+4+3+1, 26+6+5+4+3+1, 27+1, 27+2+1, 27+3+1,
 27+4+3+1, 27+5+4+3+1, 27+6+1, 27+6+2+1, 27+6+3+1, 27+6+4+3+1, 27+6+5+4+3+1, 28+1, 28+2+1, 28+3+1,
 28+4+3+1, 28+5+4+3+1, 28+6+1, 28+6+2+1, 28+6+3+1, 28+6+4+3+1, 28+6+5+4+3+1, 29+1, 29+2+1, 29+3+1,
 15 29+4+3+1, 29+5+4+3+1, 29+6+1, 29+6+2+1, 29+6+3+1, 29+6+4+3+1, 29+6+5+4+3+1, 29+7+1, 29+7+2+1,
 29+7+3+1, 29+7+4+3+1, 29+7+5+4+3+1, 29+7+6+1, 29+7+6+2+1, 29+7+6+3+1, 29+7+6+4+3+1,
 29+7+6+5+4+3+1, 29+8+7+1, 29+8+7+2+1, 29+8+7+3+1, 29+8+7+4+3+1, 29+8+7+5+4+3+1, 29+8+7+6+1,
 29+8+7+6+2+1, 29+8+7+6+3+1, 29+8+7+6+4+3+1, 29+8+7+6+5+4+3+1, 29+9+8+7+1, 29+9+8+7+2+1,
 29+9+8+7+3+1, 29+9+8+7+4+3+1, 29+9+8+7+5+4+3+1, 29+9+8+7+6+1, 29+9+8+7+6+2+1, 29+9+8+7+6+3+1,
 20 29+9+8+7+6+4+3+1, 29+9+8+7+6+5+4+3+1, 29+10+8+7+1, 29+10+8+7+2+1, 29+10+8+7+3+1,
 29+10+8+7+4+3+1, 29+10+8+7+5+4+3+1, 29+10+8+7+6+1, 29+10+8+7+6+2+1, 29+10+8+7+6+3+1,
 29+10+8+7+6+4+3+1, 29+10+8+7+6+5+4+3+1, 29+11+8+7+1, 29+11+8+7+2+1, 29+11+8+7+3+1,
 29+11+8+7+4+3+1, 29+11+8+7+5+4+3+1, 29+11+8+7+6+1, 29+11+8+7+6+2+1, 29+11+8+7+6+3+1,
 29+11+8+7+6+4+3+1, 29+11+8+7+6+5+4+3+1, 29+12+7+1, 29+12+7+2+1, 29+12+7+3+1, 29+12+7+4+3+1,
 25 29+12+7+5+4+3+1, 29+12+7+6+1, 29+12+7+6+2+1, 29+12+7+6+3+1, 29+12+7+6+4+3+1,
 29+12+7+6+5+4+3+1, 29+13+12+7+1, 29+13+12+7+2+1, 29+13+12+7+3+1, 29+13+12+7+4+3+1,
 29+13+12+7+5+4+3+1, 29+13+12+7+6+1, 29+13+12+7+6+2+1, 29+13+12+7+6+3+1, 29+13+12+7+6+4+3+1,
 29+13+12+7+6+5+4+3+1, 29+14+12+7+1, 29+14+12+7+2+1, 29+14+12+7+3+1, 29+14+12+7+4+3+1,
 30 29+14+12+7+5+4+3+1, 29+14+12+7+6+1, 29+14+12+7+6+2+1, 29+14+12+7+6+3+1, 29+14+12+7+6+4+3+1,
 29+14+12+7+6+5+4+3+1, 29+15+12+7+1, 29+15+12+7+2+1, 29+15+12+7+3+1, 29+15+12+7+4+3+1,
 29+15+12+7+5+4+3+1, 29+15+12+7+6+1, 29+15+12+7+6+2+1, 29+15+12+7+6+3+1, 29+15+12+7+6+4+3+1,
 29+15+12+7+6+5+4+3+1, 29+16+1, 29+16+2+1, 29+16+3+1, 29+16+4+3+1, 29+16+5+4+3+1, 29+16+6+1,
 29+16+6+2+1, 29+16+6+3+1, 29+16+6+4+3+1, 29+16+6+5+4+3+1, 29+17+16+1, 29+17+16+2+1,
 35 29+17+16+3+1, 29+17+16+4+3+1, 29+17+16+5+4+3+1, 29+17+16+6+1, 29+17+16+6+2+1, 29+17+16+6+3+1,
 29+17+16+6+4+3+1, 29+17+16+6+5+4+3+1, 29+18+16+1, 29+18+16+2+1, 29+18+16+3+1, 29+18+16+4+3+1,
 29+18+16+5+4+3+1, 29+18+16+6+1, 29+18+16+6+2+1, 29+18+16+6+3+1, 29+18+16+6+4+3+1,
 29+18+16+6+5+4+3+1, 29+19+16+1, 29+19+16+2+1, 29+19+16+3+1, 29+19+16+4+3+1, 29+19+16+5+4+3+1,
 29+19+16+6+1, 29+19+16+6+2+1, 29+19+16+6+3+1, 29+19+16+6+4+3+1, 29+19+16+6+5+4+3+1, 29+20+1,
 29+20+2+1, 29+21+20+1, 29+21+20+2+1, 29+22+1, 29+22+2+1, 29+23+1, 29+23+2+1, 29+24+23+1,
 40 29+24+23+2+1, 29+25+23+1, 29+25+23+2+1, 29+26+1, 29+26+2+1, 29+26+3+1, 29+26+4+3+1,
 29+26+5+4+3+1, 29+26+6+1, 29+26+6+2+1, 29+26+6+3+1, 29+26+6+4+3+1, 29+26+6+5+4+3+1, 29+27+1,
 29+27+2+1, 29+27+3+1, 29+27+4+3+1, 29+27+5+4+3+1, 29+27+6+1, 29+27+6+2+1, 29+27+6+3+1,
 29+27+6+4+3+1, 29+27+6+5+4+3+1, 29+28+1, 29+28+2+1, 29+28+3+1, 29+28+4+3+1, 29+28+5+4+3+1,
 29+28+6+1, 29+28+6+2+1, 29+28+6+3+1, 29+28+6+4+3+1, 29+28+6+5+4+3+1, 30+1, 30+2+1, 30+3+1,
 45 30+4+3+1, 30+5+4+3+1, 30+6+1, 30+6+2+1, 30+6+3+1, 30+6+4+3+1, 30+6+5+4+3+1, 30+7+1, 30+7+2+1,
 30+7+3+1, 30+7+4+3+1, 30+7+5+4+3+1, 30+7+6+1, 30+7+6+2+1, 30+7+6+3+1, 30+7+6+4+3+1,
 30+7+6+5+4+3+1, 30+8+7+1, 30+8+7+2+1, 30+8+7+3+1, 30+8+7+4+3+1, 30+8+7+5+4+3+1, 30+8+7+6+1,
 30+8+7+6+2+1, 30+8+7+6+3+1, 30+8+7+6+4+3+1, 30+8+7+6+5+4+3+1, 30+9+8+7+1, 30+9+8+7+2+1,
 30+9+8+7+3+1, 30+9+8+7+4+3+1, 30+9+8+7+5+4+3+1, 30+9+8+7+6+1, 30+9+8+7+6+2+1, 30+9+8+7+6+3+1,
 50 30+9+8+7+6+4+3+1, 30+9+8+7+6+5+4+3+1, 30+10+8+7+1, 30+10+8+7+2+1, 30+10+8+7+3+1,
 30+10+8+7+4+3+1, 30+10+8+7+5+4+3+1, 30+10+8+7+6+1, 30+10+8+7+6+2+1, 30+10+8+7+6+3+1,
 30+10+8+7+6+4+3+1, 30+10+8+7+6+5+4+3+1, 30+11+8+7+1, 30+11+8+7+2+1, 30+11+8+7+3+1,
 30+11+8+7+4+3+1, 30+11+8+7+5+4+3+1, 30+11+8+7+6+1, 30+11+8+7+6+2+1, 30+11+8+7+6+3+1,
 30+11+8+7+6+4+3+1, 30+11+8+7+6+5+4+3+1, 30+12+7+1, 30+12+7+2+1, 30+12+7+3+1, 30+12+7+4+3+1,
 55 30+12+7+5+4+3+1, 30+12+7+6+1, 30+12+7+6+2+1, 30+12+7+6+3+1, 30+12+7+6+4+3+1,
 30+12+7+6+5+4+3+1, 30+13+12+7+1, 30+13+12+7+2+1, 30+13+12+7+3+1, 30+13+12+7+4+3+1,
 30+13+12+7+5+4+3+1, 30+13+12+7+6+1, 30+13+12+7+6+2+1, 30+13+12+7+6+3+1, 30+13+12+7+6+4+3+1,
 30+13+12+7+6+5+4+3+1, 30+14+12+7+1, 30+14+12+7+2+1, 30+14+12+7+3+1, 30+14+12+7+4+3+1,
 30+14+12+7+5+4+3+1, 30+14+12+7+6+1, 30+14+12+7+6+2+1, 30+14+12+7+6+3+1, 30+14+12+7+6+4+3+1,
 60 30+14+12+7+6+5+4+3+1, 30+15+12+7+1, 30+15+12+7+2+1, 30+15+12+7+3+1, 30+15+12+7+4+3+1,
 30+15+12+7+5+4+3+1, 30+15+12+7+6+1, 30+15+12+7+6+2+1, 30+15+12+7+6+3+1, 30+15+12+7+6+4+3+1,
 30+15+12+7+6+5+4+3+1, 30+16+1, 30+16+2+1, 30+16+3+1, 30+16+4+3+1, 30+16+5+4+3+1, 30+16+6+1,
 30+16+6+2+1, 30+16+6+3+1, 30+16+6+4+3+1, 30+16+6+5+4+3+1, 30+17+16+1, 30+17+16+2+1,
 30+17+16+3+1, 30+17+16+4+3+1, 30+17+16+5+4+3+1, 30+17+16+6+1, 30+17+16+6+2+1, 30+17+16+6+3+1,
 65 30+17+16+6+4+3+1, 30+17+16+6+5+4+3+1, 30+18+16+1, 30+18+16+2+1, 30+18+16+3+1, 30+18+16+4+3+1,
 30+18+16+5+4+3+1, 30+18+16+6+1, 30+18+16+6+2+1, 30+18+16+6+3+1, 30+18+16+6+4+3+1,

ES 2 666 130 T3

30+18+16+6+5+4+3+1, 30+19+16+1, 30+19+16+2+1, 30+19+16+3+1, 30+19+16+4+3+1, 30+19+16+5+4+3+1,
 30+19+16+6+1, 30+19+16+6+2+1, 30+19+16+6+3+1, 30+19+16+6+4+3+1, 30+19+16+6+5+4+3+1, 30+20+1,
 30+20+2+1, 30+21+20+1, 30+21+20+2+1, 30+22+1, 30+22+2+1, 30+23+1, 30+23+2+1, 30+24+23+1,
 30+24+23+2+1, 30+25+23+1, 30+25+23+2+1, 30+26+1, 30+26+2+1, 30+26+3+1, 30+26+4+3+1,
 5 30+26+5+4+3+1, 30+26+6+1, 30+26+6+2+1, 30+26+6+3+1, 30+26+6+4+3+1, 30+26+6+5+4+3+1, 30+27+1,
 30+27+2+1, 30+27+3+1, 30+27+4+3+1, 30+27+5+4+3+1, 30+27+6+1, 30+27+6+2+1, 30+27+6+3+1,
 30+27+6+4+3+1, 30+27+6+5+4+3+1, 30+28+1, 30+28+2+1, 30+28+3+1, 30+28+4+3+1, 30+28+5+4+3+1,
 30+28+6+1, 30+28+6+2+1, 30+28+6+3+1, 30+28+6+4+3+1, 30+28+6+5+4+3+1, 31+1, 32+1, 32+2+1, 33+1,
 33+2+1, 34+33+1, 34+33+2+1, 35+33+1, 35+33+2+1, 36+1, 36+2+1, 36+3+1, 36+4+3+1, 36+5+4+3+1, 36+6+1,
 10 36+6+2+1, 36+6+3+1, 36+6+4+3+1, 36+6+5+4+3+1, 37+1, 37+2+1, 38+1, 39+1, 39+2+1, 40+1, 40+2+1,
 40+3+1, 40+4+3+1, 40+5+4+3+1, 40+6+1, 40+6+2+1, 40+6+3+1, 40+6+4+3+1, 40+6+5+4+3+1, 40+7+1,
 40+7+2+1, 40+7+3+1, 40+7+4+3+1, 40+7+5+4+3+1, 40+7+6+1, 40+7+6+2+1, 40+7+6+3+1, 40+7+6+4+3+1,
 40+7+6+5+4+3+1, 40+8+7+1, 40+8+7+2+1, 40+8+7+3+1, 40+8+7+4+3+1, 40+8+7+5+4+3+1, 40+8+7+6+1,
 15 40+8+7+6+2+1, 40+8+7+6+3+1, 40+8+7+6+4+3+1, 40+8+7+6+5+4+3+1, 40+9+8+7+1, 40+9+8+7+2+1,
 40+9+8+7+3+1, 40+9+8+7+4+3+1, 40+9+8+7+5+4+3+1, 40+9+8+7+6+1, 40+9+8+7+6+2+1, 40+9+8+7+6+3+1,
 40+9+8+7+6+4+3+1, 40+9+8+7+6+5+4+3+1, 40+10+8+7+1, 40+10+8+7+2+1, 40+10+8+7+3+1,
 40+10+8+7+4+3+1, 40+10+8+7+5+4+3+1, 40+10+8+7+6+1, 40+10+8+7+6+2+1, 40+10+8+7+6+3+1,
 40+10+8+7+6+4+3+1, 40+10+8+7+6+5+4+3+1, 40+11+8+7+1, 40+11+8+7+2+1, 40+11+8+7+3+1,
 40+11+8+7+4+3+1, 40+11+8+7+5+4+3+1, 40+11+8+7+6+1, 40+11+8+7+6+2+1, 40+11+8+7+6+3+1,
 20 40+11+8+7+6+4+3+1, 40+11+8+7+6+5+4+3+1, 40+12+7+1, 40+12+7+2+1, 40+12+7+3+1, 40+12+7+4+3+1,
 40+12+7+5+4+3+1, 40+12+7+6+1, 40+12+7+6+2+1, 40+12+7+6+3+1, 40+12+7+6+4+3+1,
 40+12+7+6+5+4+3+1, 40+13+12+7+1, 40+13+12+7+2+1, 40+13+12+7+3+1, 40+13+12+7+4+3+1,
 40+13+12+7+5+4+3+1, 40+13+12+7+6+1, 40+13+12+7+6+2+1, 40+13+12+7+6+3+1, 40+13+12+7+6+4+3+1,
 40+13+12+7+6+5+4+3+1, 40+14+12+7+1, 40+14+12+7+2+1, 40+14+12+7+3+1, 40+14+12+7+4+3+1,
 25 40+14+12+7+5+4+3+1, 40+14+12+7+6+1, 40+14+12+7+6+2+1, 40+14+12+7+6+3+1, 40+14+12+7+6+4+3+1,
 40+14+12+7+6+5+4+3+1, 40+15+12+7+1, 40+15+12+7+2+1, 40+15+12+7+3+1, 40+15+12+7+4+3+1,
 40+15+12+7+5+4+3+1, 40+15+12+7+6+1, 40+15+12+7+6+2+1, 40+15+12+7+6+3+1, 40+15+12+7+6+4+3+1,
 40+15+12+7+6+5+4+3+1, 40+16+1, 40+16+2+1, 40+16+3+1, 40+16+4+3+1, 40+16+5+4+3+1, 40+16+6+1,
 30 40+16+6+2+1, 40+16+6+3+1, 40+16+6+4+3+1, 40+16+6+5+4+3+1, 40+17+16+1, 40+17+16+2+1,
 40+17+16+3+1, 40+17+16+4+3+1, 40+17+16+5+4+3+1, 40+17+16+6+1, 40+17+16+6+2+1, 40+17+16+6+3+1,
 40+17+16+6+4+3+1, 40+17+16+6+5+4+3+1, 40+18+16+1, 40+18+16+2+1, 40+18+16+3+1, 40+18+16+4+3+1,
 40+18+16+5+4+3+1, 40+18+16+6+1, 40+18+16+6+2+1, 40+18+16+6+3+1, 40+18+16+6+4+3+1,
 40+18+16+6+5+4+3+1, 40+19+16+1, 40+19+16+2+1, 40+19+16+3+1, 40+19+16+4+3+1, 40+19+16+5+4+3+1,
 40+19+16+6+1, 40+19+16+6+2+1, 40+19+16+6+3+1, 40+19+16+6+4+3+1, 40+19+16+6+5+4+3+1, 40+20+1,
 35 40+20+2+1, 40+21+20+1, 40+21+20+2+1, 40+22+1, 40+22+2+1, 40+23+1, 40+23+2+1, 40+24+23+1,
 40+24+23+2+1, 40+25+23+1, 40+25+23+2+1, 40+26+1, 40+26+2+1, 40+26+3+1, 40+26+4+3+1,
 40+26+5+4+3+1, 40+26+6+1, 40+26+6+2+1, 40+26+6+3+1, 40+26+6+4+3+1, 40+26+6+5+4+3+1, 40+27+1,
 40+27+2+1, 40+27+3+1, 40+27+4+3+1, 40+27+5+4+3+1, 40+27+6+1, 40+27+6+2+1, 40+27+6+3+1,
 40+27+6+4+3+1, 40+27+6+5+4+3+1, 40+28+1, 40+28+2+1, 40+28+3+1, 40+28+4+3+1, 40+28+5+4+3+1,
 40 40+28+6+1, 40+28+6+2+1, 40+28+6+3+1, 40+28+6+4+3+1, 40+28+6+5+4+3+1, 40+29+1, 40+29+2+1,
 40+29+3+1, 40+29+4+3+1, 40+29+5+4+3+1, 40+29+6+1, 40+29+6+2+1, 40+29+6+3+1, 40+29+6+4+3+1,
 40+29+6+5+4+3+1, 40+29+7+1, 40+29+7+2+1, 40+29+7+3+1, 40+29+7+4+3+1, 40+29+7+5+4+3+1,
 40+29+7+6+1, 40+29+7+6+2+1, 40+29+7+6+3+1, 40+29+7+6+4+3+1, 40+29+7+6+5+4+3+1, 40+29+8+7+1,
 40+29+8+7+2+1, 40+29+8+7+3+1, 40+29+8+7+4+3+1, 40+29+8+7+5+4+3+1, 40+29+8+7+6+1,
 45 40+29+8+7+6+2+1, 40+29+8+7+6+3+1, 40+29+8+7+6+4+3+1, 40+29+8+7+6+5+4+3+1, 40+29+9+8+7+1,
 40+29+9+8+7+2+1, 40+29+9+8+7+3+1, 40+29+9+8+7+4+3+1, 40+29+9+8+7+5+4+3+1, 40+29+9+8+7+6+1,
 40+29+9+8+7+6+2+1, 40+29+9+8+7+6+3+1, 40+29+9+8+7+6+4+3+1, 40+29+9+8+7+6+5+4+3+1,
 40+29+10+8+7+1, 40+29+10+8+7+2+1, 40+29+10+8+7+3+1, 40+29+10+8+7+4+3+1, 40+29+10+8+7+5+4+3+1,
 40+29+10+8+7+6+1, 40+29+10+8+7+6+2+1, 40+29+10+8+7+6+3+1, 40+29+10+8+7+6+4+3+1,
 50 40+29+10+8+7+6+5+4+3+1, 40+29+11+8+7+1, 40+29+11+8+7+2+1, 40+29+11+8+7+3+1,
 40+29+11+8+7+4+3+1, 40+29+11+8+7+5+4+3+1, 40+29+11+8+7+6+1, 40+29+11+8+7+6+2+1,
 40+29+11+8+7+6+3+1, 40+29+11+8+7+6+4+3+1, 40+29+11+8+7+6+5+4+3+1, 40+29+12+7+1,
 40+29+12+7+2+1, 40+29+12+7+3+1, 40+29+12+7+4+3+1, 40+29+12+7+5+4+3+1, 40+29+12+7+6+1,
 40+29+12+7+6+2+1, 40+29+12+7+6+3+1, 40+29+12+7+6+4+3+1, 40+29+12+7+6+5+4+3+1,
 55 40+29+13+12+7+1, 40+29+13+12+7+2+1, 40+29+13+12+7+3+1, 40+29+13+12+7+4+3+1,
 40+29+13+12+7+5+4+3+1, 40+29+13+12+7+6+1, 40+29+13+12+7+6+2+1, 40+29+13+12+7+6+3+1,
 40+29+13+12+7+6+4+3+1, 40+29+13+12+7+6+5+4+3+1, 40+29+14+12+7+1, 40+29+14+12+7+2+1,
 40+29+14+12+7+3+1, 40+29+14+12+7+4+3+1, 40+29+14+12+7+5+4+3+1, 40+29+14+12+7+6+1,
 40+29+14+12+7+6+2+1, 40+29+14+12+7+6+3+1, 40+29+14+12+7+6+4+3+1, 40+29+14+12+7+6+5+4+3+1,
 60 40+29+15+12+7+1, 40+29+15+12+7+2+1, 40+29+15+12+7+3+1, 40+29+15+12+7+4+3+1,
 40+29+15+12+7+5+4+3+1, 40+29+15+12+7+6+1, 40+29+15+12+7+6+2+1, 40+29+15+12+7+6+3+1,
 40+29+15+12+7+6+4+3+1, 40+29+15+12+7+6+5+4+3+1, 40+29+16+1, 40+29+16+2+1, 40+29+16+3+1,
 40+29+16+4+3+1, 40+29+16+5+4+3+1, 40+29+16+6+1, 40+29+16+6+2+1, 40+29+16+6+3+1,
 40+29+16+6+4+3+1, 40+29+16+6+5+4+3+1, 40+29+17+16+1, 40+29+17+16+2+1, 40+29+17+16+3+1,
 65 40+29+17+16+4+3+1, 40+29+17+16+5+4+3+1, 40+29+17+16+6+1, 40+29+17+16+6+2+1,
 40+29+17+16+6+3+1, 40+29+17+16+6+4+3+1, 40+29+17+16+6+5+4+3+1, 40+29+18+16+1,

ES 2 666 130 T3

- 40+29+18+16+2+1, 40+29+18+16+3+1, 40+29+18+16+4+3+1, 40+29+18+16+5+4+3+1, 40+29+18+16+6+1,
 40+29+18+16+6+2+1, 40+29+18+16+6+3+1, 40+29+18+16+6+4+3+1, 40+29+18+16+6+5+4+3+1,
 40+29+19+16+1, 40+29+19+16+2+1, 40+29+19+16+3+1, 40+29+19+16+4+3+1, 40+29+19+16+5+4+3+1,
 40+29+19+16+6+1, 40+29+19+16+6+2+1, 40+29+19+16+6+3+1, 40+29+19+16+6+4+3+1,
 5 40+29+19+16+6+5+4+3+1, 40+29+20+1, 40+29+20+2+1, 40+29+21+20+1, 40+29+21+20+2+1, 40+29+22+1,
 40+29+22+2+1, 40+29+23+1, 40+29+23+2+1, 40+29+24+23+1, 40+29+24+23+2+1, 40+29+25+23+1,
 40+29+25+23+2+1, 40+29+26+1, 40+29+26+2+1, 40+29+26+3+1, 40+29+26+4+3+1, 40+29+26+5+4+3+1,
 40+29+26+6+1, 40+29+26+6+2+1, 40+29+26+6+3+1, 40+29+26+6+4+3+1, 40+29+26+6+5+4+3+1,
 40+29+27+1, 40+29+27+2+1, 40+29+27+3+1, 40+29+27+4+3+1, 40+29+27+5+4+3+1, 40+29+27+6+1,
 10 40+29+27+6+2+1, 40+29+27+6+3+1, 40+29+27+6+4+3+1, 40+29+27+6+5+4+3+1, 40+29+28+1,
 40+29+28+2+1, 40+29+28+3+1, 40+29+28+4+3+1, 40+29+28+5+4+3+1, 40+29+28+6+1, 40+29+28+6+2+1,
 40+29+28+6+3+1, 40+29+28+6+4+3+1, 40+29+28+6+5+4+3+1, 40+30+1, 40+30+2+1, 40+30+3+1,
 40+30+4+3+1, 40+30+5+4+3+1, 40+30+6+1, 40+30+6+2+1, 40+30+6+3+1, 40+30+6+4+3+1,
 40+30+6+5+4+3+1, 40+30+7+1, 40+30+7+2+1, 40+30+7+3+1, 40+30+7+4+3+1, 40+30+7+5+4+3+1,
 15 40+30+7+6+1, 40+30+7+6+2+1, 40+30+7+6+3+1, 40+30+7+6+4+3+1, 40+30+7+6+5+4+3+1, 40+30+8+7+1,
 40+30+8+7+2+1, 40+30+8+7+3+1, 40+30+8+7+4+3+1, 40+30+8+7+5+4+3+1, 40+30+8+7+6+1,
 40+30+8+7+6+2+1, 40+30+8+7+6+3+1, 40+30+8+7+6+4+3+1, 40+30+8+7+6+5+4+3+1, 40+30+9+8+7+1,
 40+30+9+8+7+2+1, 40+30+9+8+7+3+1, 40+30+9+8+7+4+3+1, 40+30+9+8+7+5+4+3+1, 40+30+9+8+7+6+1,
 20 40+30+9+8+7+6+2+1, 40+30+9+8+7+6+3+1, 40+30+9+8+7+6+4+3+1, 40+30+9+8+7+6+5+4+3+1,
 40+30+10+8+7+1, 40+30+10+8+7+2+1, 40+30+10+8+7+3+1, 40+30+10+8+7+4+3+1, 40+30+10+8+7+5+4+3+1,
 40+30+10+8+7+6+1, 40+30+10+8+7+6+2+1, 40+30+10+8+7+6+3+1, 40+30+10+8+7+6+4+3+1,
 40+30+10+8+7+6+5+4+3+1, 40+30+11+8+7+1, 40+30+11+8+7+2+1, 40+30+11+8+7+3+1, 40+30+11+8+7+4+3+1,
 40+30+11+8+7+4+3+1, 40+30+11+8+7+5+4+3+1, 40+30+11+8+7+6+1, 40+30+11+8+7+6+2+1,
 25 40+30+11+8+7+6+3+1, 40+30+11+8+7+6+4+3+1, 40+30+11+8+7+6+5+4+3+1, 40+30+12+7+1,
 40+30+12+7+2+1, 40+30+12+7+3+1, 40+30+12+7+4+3+1, 40+30+12+7+5+4+3+1, 40+30+12+7+6+1,
 40+30+12+7+6+2+1, 40+30+12+7+6+3+1, 40+30+12+7+6+4+3+1, 40+30+12+7+6+5+4+3+1,
 40+30+13+12+7+1, 40+30+13+12+7+2+1, 40+30+13+12+7+3+1, 40+30+13+12+7+4+3+1,
 40+30+13+12+7+5+4+3+1, 40+30+13+12+7+6+1, 40+30+13+12+7+6+2+1, 40+30+13+12+7+6+3+1,
 30 40+30+13+12+7+6+4+3+1, 40+30+13+12+7+6+5+4+3+1, 40+30+14+12+7+1, 40+30+14+12+7+2+1,
 40+30+14+12+7+3+1, 40+30+14+12+7+4+3+1, 40+30+14+12+7+5+4+3+1, 40+30+14+12+7+6+1,
 40+30+14+12+7+6+2+1, 40+30+14+12+7+6+3+1, 40+30+14+12+7+6+4+3+1, 40+30+14+12+7+6+5+4+3+1,
 40+30+15+12+7+1, 40+30+15+12+7+2+1, 40+30+15+12+7+3+1, 40+30+15+12+7+4+3+1,
 40+30+15+12+7+5+4+3+1, 40+30+15+12+7+6+1, 40+30+15+12+7+6+2+1, 40+30+15+12+7+6+3+1,
 35 40+30+15+12+7+6+4+3+1, 40+30+15+12+7+6+5+4+3+1, 40+30+16+1, 40+30+16+2+1, 40+30+16+3+1,
 40+30+16+4+3+1, 40+30+16+5+4+3+1, 40+30+16+6+1, 40+30+16+6+2+1, 40+30+16+6+3+1,
 40+30+16+6+4+3+1, 40+30+16+6+5+4+3+1, 40+30+17+16+1, 40+30+17+16+2+1, 40+30+17+16+3+1,
 40+30+17+16+4+3+1, 40+30+17+16+5+4+3+1, 40+30+17+16+6+1, 40+30+17+16+6+2+1,
 40+30+17+16+6+3+1, 40+30+17+16+6+4+3+1, 40+30+17+16+6+5+4+3+1, 40+30+18+16+1,
 40+30+18+16+2+1, 40+30+18+16+3+1, 40+30+18+16+4+3+1, 40+30+18+16+5+4+3+1, 40+30+18+16+6+1,
 40 40+30+18+16+6+2+1, 40+30+18+16+6+3+1, 40+30+18+16+6+4+3+1, 40+30+18+16+6+5+4+3+1,
 40+30+19+16+1, 40+30+19+16+2+1, 40+30+19+16+3+1, 40+30+19+16+4+3+1, 40+30+19+16+5+4+3+1,
 40+30+19+16+6+1, 40+30+19+16+6+2+1, 40+30+19+16+6+3+1, 40+30+19+16+6+4+3+1,
 40+30+19+16+6+5+4+3+1, 40+30+20+1, 40+30+20+2+1, 40+30+20+2+1, 40+30+21+20+1, 40+30+21+20+2+1, 40+30+22+1,
 40+30+22+2+1, 40+30+23+1, 40+30+23+2+1, 40+30+24+23+1, 40+30+24+23+2+1, 40+30+25+23+1,
 45 40+30+25+23+2+1, 40+30+26+1, 40+30+26+2+1, 40+30+26+3+1, 40+30+26+4+3+1, 40+30+26+5+4+3+1,
 40+30+26+6+1, 40+30+26+6+2+1, 40+30+26+6+3+1, 40+30+26+6+4+3+1, 40+30+26+6+5+4+3+1,
 40+30+27+1, 40+30+27+2+1, 40+30+27+3+1, 40+30+27+4+3+1, 40+30+27+5+4+3+1, 40+30+27+6+1,
 40+30+27+6+2+1, 40+30+27+6+3+1, 40+30+27+6+4+3+1, 40+30+27+6+5+4+3+1, 40+30+28+1,
 40+30+28+2+1, 40+30+28+3+1, 40+30+28+4+3+1, 40+30+28+5+4+3+1, 40+30+28+6+1, 40+30+28+6+2+1,
 50 40+30+28+6+3+1, 40+30+28+6+4+3+1, 40+30+28+6+5+4+3+1, 40+31+1, 40+32+1, 40+32+2+1, 40+33+1,
 40+33+2+1, 40+34+33+1, 40+34+33+2+1, 40+35+33+1, 40+35+33+2+1.

En la lista precedente, los números hacen referencia a las formas de realización de acuerdo con la numeración establecida aquí más arriba, mientras que "+" indica la dependencia respecto de otra forma de realización. Las diferentes formas de realización individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "4+3+1", por ejemplo, se refiere a la forma de realización 4) que depende de la forma de realización 3), que depende de la forma de realización 1), es decir la forma de realización "4+3+1" corresponde a la forma de realización 1) limitada a su vez por las características de las formas de realización 3) y 4). De igual modo, "13+12+7+1" se refiere a la forma de realización 13) que depende *mutatis mutandis* de las formas de realización 12) y 7), que dependen de la forma de realización 1), es decir la forma de realización "13+12+7+1" corresponde a la forma de realización 1) limitada a su vez por las características de las formas de realización 7) y 12), limitadas a su vez por las características de la forma de realización 13).

Los compuestos de Fórmula I pueden elaborarse de acuerdo con la presente invención, empleando los procedimientos que se describirán seguidamente.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA IAbreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se utilizan en toda la memoria descriptiva y en los ejemplos:

	Ac	acetilo
5	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso/a
	Bs	4-bromobencensulfonilo (brosilato)
	BuLi	<i>n</i> -butillitio
	CC	cromatografía de columna sobre gel de sílice
10	Cipro	ciprofloxacina
	Cy	ciclohexilo
	DAD	detección por red de diodos
	dba	dibencilidenacetona
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
15	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
20	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EA	acetato de etilo
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida clorhidrato
	e.e.	exceso enantiomérico
25	ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
	ESI	ionización con pulverización de electrones
	eq.	equivalente
	Et	etilo
	EtOH	etanol
30	HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HOBT	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
35	TI	temperatura interna
	LC	cromatografía líquida
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
40	MS	espectroscopia de masas
	Ms	metilsulfonilo (mesilo)
	<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	Nf	nonafluorobutansulfonilo
45	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	Ns	4-nitrobencensulfonilo (nosilato)
	org.	orgánico/a
	Pd/C	paladio sobre carbono
	% p/p	porcentaje por peso
50	PEPPSI™-IPr	[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) dicloruro
	Ph	fenilo
	PPTS	sal de piridinio del ácido <i>para</i> -toluensulfónico
	HPLC prep.	cromatografía líquida de alta presión preparativa
	Pyr	piridina
55	cuant.	cuantitativo/a
	Q-phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- <i>ter</i> -butilfosfino)ferroceno
	t.a.	temperatura ambiente
	sat.	saturado/a
	SK-CC01-A	complejo de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) cloruro dinorbomilfosfina
60	S-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBDMS	<i>ter</i> -butildimetilsililo
	tBu	<i>ter</i> -butilo

	TEA	triethylamina
	Tf	trifluorometilsulfonilo (triflilo)
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
5	THP	tetrahidropirano
	TLC	cromatografía de capa delgada
	TMS	trimetilsililo
	TMSE	2-(trimetilsilil)etilo
	t _R	tiempo de retención
10	Ts	<i>para</i> -toluensulfonilo

Técnicas de reacción generales:

Técnica de reacción general 1 (remoción del grupo protector de ácido hidroxámico):

Los grupos protectores R de los derivados de ésteres del ácido hidroxámico (CONHOR) son eliminados de la manera siguiente:

- 15 - Cuando R es THP, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, tBu, COOtBu o COtBu: Por tratamiento ácido con p. ej. TFA o HCl en un solvente orgánico tal como DCM, dioxano, Et₂O o MeOH, entre 0°C y t.a., o por tratamiento con *para*-toluensulfonato de piridinio en EtOH entre t.a. y 80°C;
- Cuando R es tritilo: Por tratamiento con ácido diluido tal como ácido cítrico o HCl en un solvente orgánico tal como MeOH o DCM;
- 20 - Cuando R es bencilo: Por hidrogenación usando la técnica de reacción general 5;
- Cuando R es TMSE: Empleando fuentes de aniones fluoruro tales como complejo BF₃.eterato en MeCN a 0°C, TBAF en THF entre 0°C y +40°C, o HF en MeCN o agua entre 0°C y +40°C, o empleando condiciones ácidas tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH;
- 25 - Cuando R es alilo: Por tratamiento con Pd(PPh₃)₄ en un solvente tal como MeOH en presencia de K₂CO₃ o un depurador tal como dimedona, morfolina o hidruro de tributilestaño;
- Cuando R es COMe: Por tratamiento con NaOH o Na₂CO₃ diluido en un solvente tal como MeOH.

Otros métodos generales para remover grupos protectores de ácido hidroxámico han sido descritos en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed (1999), 23–147 (Editores: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

30 Técnica de reacción general 2 (acoplamiento de amida):

Se hace reaccionar el ácido carboxílico con el derivado de hidroxilamina en presencia de un agente activador tal como DCC, EDC, HOBT, anhídrido *n*-propilfosfónico cíclico, HATU o di-(*N*-succinimidil)-carbonato, en un solvente aprótico seco tal como DCM, MeCN o DMF entre -20°C y 60°C (ver G. Benz en *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, p. 381). Alternativamente, el ácido carboxílico puede activarse por conversión en su correspondiente cloruro ácido por reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo puro o en un solvente como DCM entre -20° y 60°C. Otros agentes activadores pueden encontrarse en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2^a Edición (1999), R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto; Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, pp. 1941–1949.

40 Técnica de reacción general 3 (acoplamiento Suzuki):

Se hace reaccionar haluro aromático (normalmente un bromuro) con el derivado de ácido borónico necesario o su equivalente de éster de boronato (p. ej. pinacol éster) en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, tBuONa o tBuOK, entre 20 y 120°C, en un solvente tal como tolueno, THF, dioxano, DME o DMF, generalmente en presencia de agua (20 a 50%). Ejemplos de catalizadores de paladio típicos son los complejos de triarilfosfina paladio tales como Pd(PPh₃)₄. Estos catalizadores también pueden prepararse *in situ* a partir de una fuente de paladio común tal como Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃ y un ligando tal como triarilfosfinas (p. ej. PCy₃ o P(tBu)₃), dialquilfosfinobifenilos (p. ej. S-Phos) o ferrocenilfosfinas (p. ej. Q-phos). Alternativamente, se puede usar un precatalizador de circulación comercial a base de paladaciclo (p. ej. SK-CC01-A) o complejos de carbenos *N*-heterocíclicos (p. ej. PEPPSITM-IPr). La reacción también puede llevarse a cabo haciendo uso del correspondiente triflato aromático. Otras variaciones de la reacción están descritas en Miyauro y Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), 95, 2457–2483, Bellina et al., *Synthesis* (2004), 2419–2440, Mauger y Mignani, *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 17–24, Kantchev et al., *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 97–111, Fu, *Acc. Chem. Res.* (2008), 41, 1555–1564, y las referencias citadas en tales obras.

Técnica de reacción general 4 (acoplamiento cruzado alquino-alquino o acoplamiento cruzado alquino-haloalquino):

- 55 Un derivado de alquino se acopla con un segundo alquino o un derivado de haloalquino, usando una cantidad catalítica de una sal de paladio, una base orgánica tal como TEA y una cantidad catalítica de un derivado de cobre (generalmente yoduro de cobre) en un solvente tal como DMF, entre 20°C y 100°C, (ver Sonogashira, K. en *Metal-*

Catalyzed Reactions, Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH, Nueva York (1998)). Alternativamente, la reacción de acoplamiento cruzado de alquino-haloalquino se puede llevar a cabo usando solamente una cantidad catalítica de derivado de cobre en presencia de hidroxilamina acuosa y una base tal como piperidina o pirrolidina (ver Chodkiewicz y Cadiot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* (1955), **241**, 1055–1057).

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

El derivado insaturado disuelto en un solvente tal como MeOH, EA o THF es hidrogenado sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o PtO₂, o sobre Ni Raney. Al final de la reacción, el catalizador es separado por filtración y el filtrado es evaporado bajo presión reducida. Alternativamente, la reducción se puede llevar a cabo por hidrogenación con transferencia catalítica usando Pd/C y formiato de amonio como fuente de hidrógeno.

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

Cuando la cadena lateral del éster es un alquilo lineal, la hidrólisis se lleva a cabo generalmente por tratamiento con un hidróxido de álcali tal como LiOH, KOH o NaOH, en una mezcla de agua-dioxano o agua-THF entre 0°C y 80°C. Cuando la cadena lateral del éster es tBu, la liberación del ácido correspondiente también puede llevarse a cabo en TFA puro o TFA o HCl diluido en un solvente orgánico tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral del éster es el grupo alilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en presencia de un depurador de cationes alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño entre 0°C y 50°C en un solvente tal como THF. Cuando la cadena lateral del éster es bencilo, la reacción se lleva a cabo bajo hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como Pd/C, en un solvente tal como MeOH, THF o EA. Otras estrategias para introducir otros grupos protectores de ácidos y métodos generales para removerlos han sido descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3.^a Ed. (1999), 369–441 (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica de reacción general 7 (activación del alcohol):

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

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

Se puede hacer reaccionar los sulfonatos obtenidos usando la técnica de reacción general 7 con un halogenuro de sodio tal como NaI o NaBr en MeCN o DMF entre 40°C y 120°C, con lo que se producen los correspondientes derivados halogenados. Alternativamente, también se pueden obtener los correspondientes bromuros o cloruros por reacción de los correspondientes derivados de alcohol con PBr₃ o PCl₃ respectivamente.

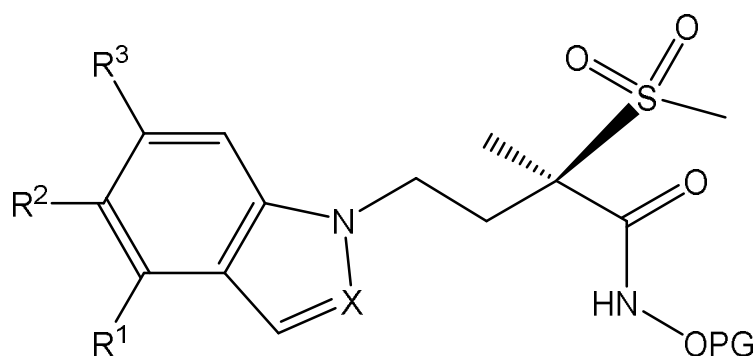
Métodos de preparación general:

Preparación de los compuestos de Fórmula I:

Los compuestos de Fórmula I pueden ser elaborados a través de los métodos que se presentarán a continuación, a través de los métodos brindados en los ejemplos o a través de métodos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o solventes usados en particular, aunque dichas condiciones pueden ser determinadas por una persona capacitada en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Las secciones que prosiguen describen métodos generales para preparar compuestos de Fórmula I. Si no se indica otra cosa, los grupos genéricos X, R¹, R², R³, M, M^A, M^B, A, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A} y R^{1B} son tal cual han sido definidos para la Fórmula I. Los métodos de síntesis generales que se utilizan recurrentemente a lo largo de esta memoria descriptiva están referidos y descritos en la sección precedente titulada “Técnicas de reacción generales”. En algunos casos, determinados grupos genéricos podrían resultar incompatibles con el conjunto ilustrado en los procedimientos y esquemas siguientes y, por ende, necesitarán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo “*Protective Groups in Organic Synthesis*”, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

45 Los compuestos de Fórmula I se pueden obtener por desprotección de un compuesto de Fórmula II



II

5 en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que en la Fórmula I y PG representa THP, TMSE, bencilo, tritilo, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, alilo, tBu, acetilo, COOtBu o COtBu, usando la Técnica de reacción general 1. La reacción también puede llevarse a cabo con material racémico y el (*R*) enantiómero se puede obtener por separación quiral por HPLC.

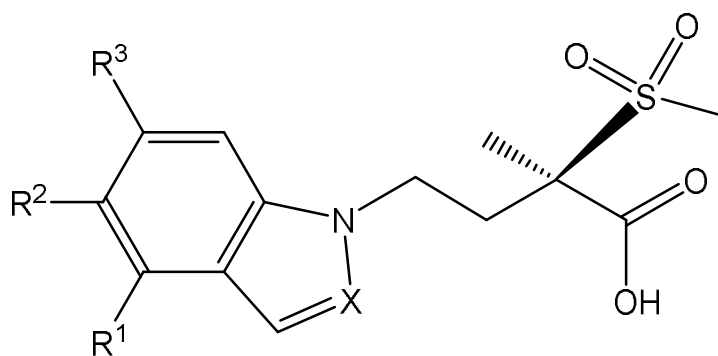
Si se lo desea, los compuestos de Fórmula I obtenidos de esta manera pueden ser convertidos en sus sales y, notablemente, en sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante el empleo de métodos convencionales.

10 Por otra parte, siempre que los compuestos de Fórmula I hayan sido obtenidos en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados usando métodos que los expertos en la técnica conocen, p. ej. por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Wheel-O1(*R,R*) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5–10 μm) o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como TEA o dietilamina) y eluyente B (Hex), a un caudal de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

Preparación de los compuestos de Fórmula II:

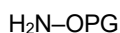
Los compuestos de Fórmula II se pueden obtener de las siguientes maneras:

- a) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III



III

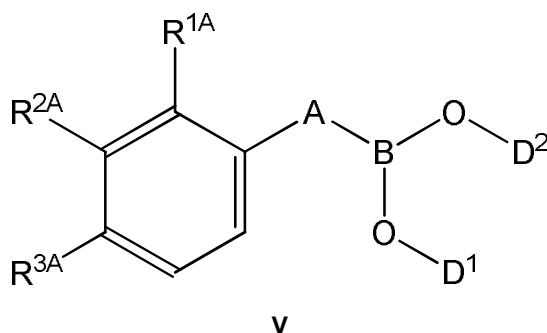
20 en donde X, R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados respectivos que en la Fórmula I con un compuesto de Fórmula IV



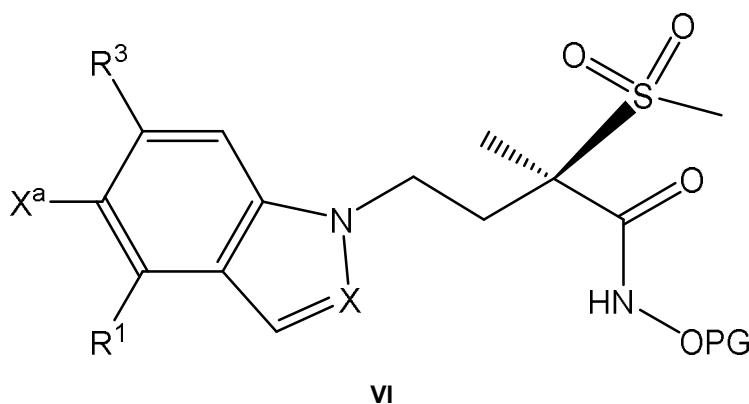
IV

25 en donde PG tiene el mismo significado que en la Fórmula II, usando la Técnica de reacción general 2 (esta reacción también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de Fórmula III y el (*R*)-enantiómero puede obtenerse entonces por separación quiral por HPLC del producto de la reacción); o

- b) haciendo reaccionar un derivado de boro de Fórmula V

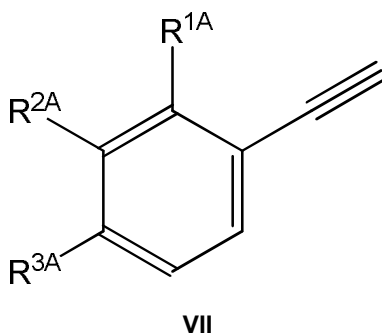


5 en donde R^{1A} , R^{2A} y R^{3A} tienen los mismos significados respectivos que en la Fórmula I, A representa un enlace o $\text{CH}=\text{CH}$ y D^1 y D^2 representan H, metilo o etilo o D^1 y D^2 juntos representan $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2$ o $\text{C}(\text{Me})_2\text{C}(\text{Me})_2$ con un compuesto de Fórmula VI



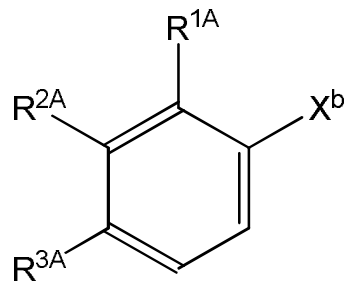
10 en donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados respectivos que en la Fórmula I, X^a representa un halógeno tal como bromo o yodo y PG tiene el mismo significado que en la Fórmula II, usando la Técnica de reacción general 3 (esta reacción también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de Fórmula VI y el (R)-enantiómero puede obtenerse entonces por separación quiral por HPLC del producto de la reacción); o

c) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula VII



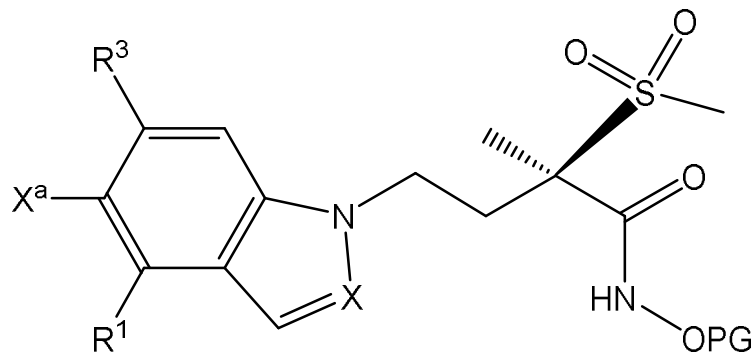
15 en donde R^{1A} , R^{2A} y R^{3A} tienen los mismos significados respectivos que en la Fórmula I, con un compuesto de Fórmula VI tal cual ha sido definido en la sección b) precedente, en donde X^a representa yodo, usando la Técnica de reacción general 4 (esta reacción también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de Fórmula VI y el (R)-enantiómero puede obtenerse entonces por separación quiral por HPLC del producto de la reacción); o

20 d) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula VIII



VIII

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



VIa

en donde X, R¹ y R³ tienen los mismos significados respectivos que en la Fórmula I, X^a representa etinilo y PG tiene el mismo significado que en la Fórmula II, usando la Técnica de reacción general 4 (esta reacción también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de Fórmula VIa y el (R)-enantiómero puede obtenerse entonces por separación quiral por HPLC del producto de la reacción); o

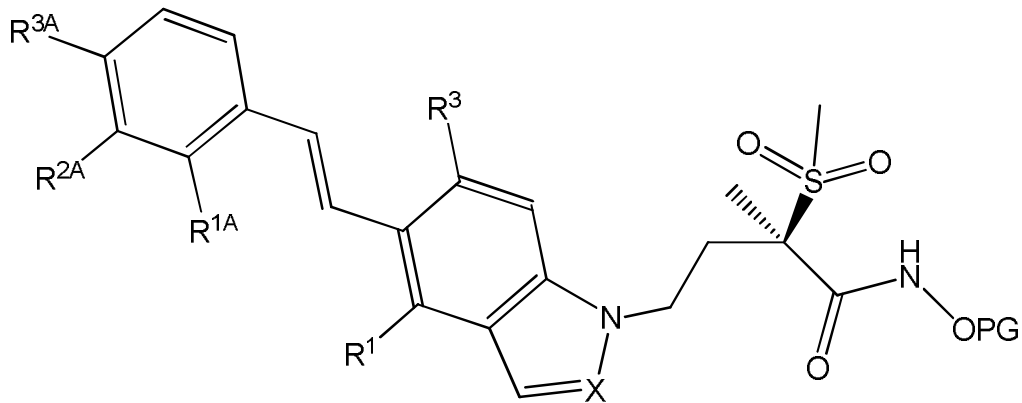
e) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula IX



IX

en donde R^{1B} tiene el mismo significado que en la Fórmula I y X^c representa yodo o bromo (y preferiblemente yodo), con un compuesto de Fórmula VIa tal cual ha sido definido en la sección d) anterior, usando la Técnica de reacción general 4 (esta reacción también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de Fórmula VIa y el (R)-enantiómero puede obtenerse entonces por separación quiral por HPLC del producto de la reacción); o

f) hidrogenando un compuesto de Fórmula X



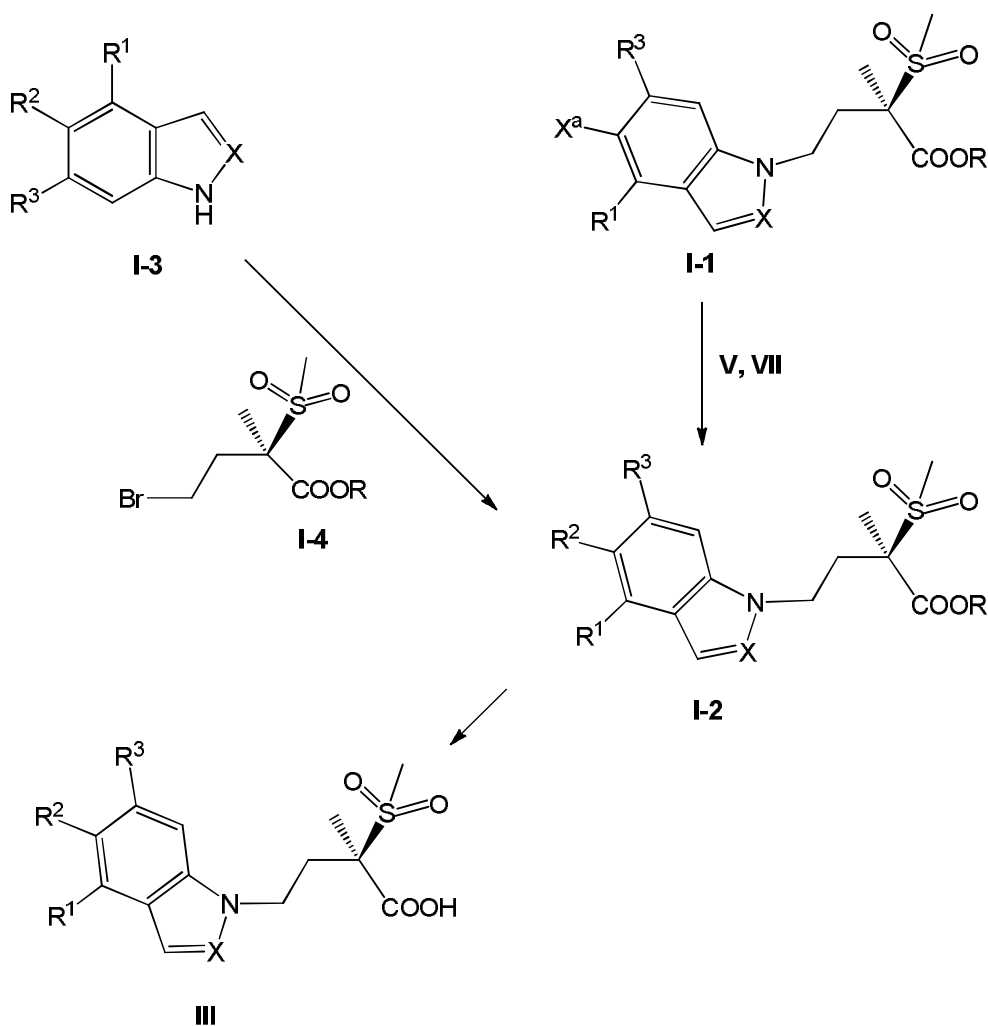
X

en donde X, R¹, R², R³, R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} tienen los mismos significados respectivos que en la Fórmula I y PG tiene el mismo significado que en la Fórmula II, usando la Técnica de reacción general 5 (esta reacción también puede llevarse a cabo con compuesto racémico de Fórmula X y el (R)-enantiómero puede obtenerse entonces por separación quiral por HPLC del producto de la reacción).

5 Preparación de los compuestos intermedios de síntesis de las Fórmulas III, IV, V, VI, VIa, VII, VIII, IX y X:

Compuestos de Fórmula III:

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



Esquema 1

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

15 Los derivados de Fórmula I-1 pueden reaccionar (Esquema 1) con los derivados del ácido o éster borónicos de la Fórmula V, usando la Técnica de reacción general 3 (donde X^a representa bromo o yodo) o con los derivados de alquino de la Fórmula VII, usando la Técnica de reacción general 4 (donde X^a representa yodo), con lo que se producen los derivados de Fórmula I-2. Alternativamente, estos últimos también pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados de Fórmula I-3 con los derivados de bromo de Fórmula I-4 en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente aprótico tal como DMF, a una temperatura que varía entre 0°C y 60°C. Los compuestos de Fórmula I-2 pueden ser transformados en los derivados de ácido carboxílico de Fórmula III, usando la Técnica de reacción general 6.

20

Compuestos de Fórmula IV:

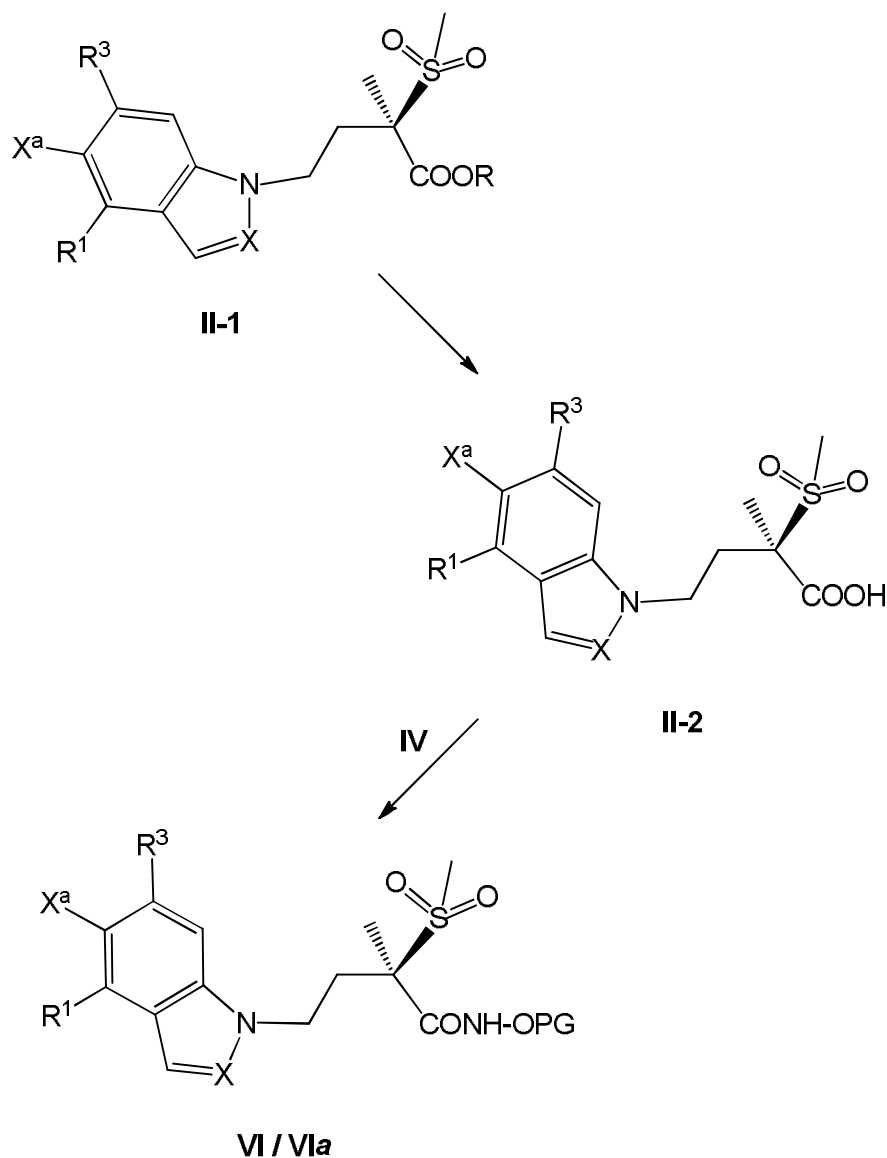
Los compuestos de Fórmula IV se encuentran disponibles en el mercado (PG = THP, tBu, COOtBu o alilo) o se pueden preparar de acuerdo con lo descrito en el documento WO 2010/060785 (PG = (2-metilpropoxi)etilo) o Marmor y Maerker, *J. Org. Chem.* (1972), **37**, 3520–3523 (PG = COtBu).

Compuestos de Fórmula V:

- 5 Los compuestos de Fórmula V en donde A es un enlace y D¹ y D² representan cada uno H o alquilo(C₁–C₂) se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con Sleveland et al., *Organic Process Research & Development* (2012), **16**, 1121–1130, a partir de tri(alquilo(C₁–C₂))borato y los correspondientes derivados de bromo disponibles en el mercado (opcionalmente seguido de hidrólisis ácida). Los compuestos de
- 10 Fórmula V en donde A representa un enlace y D¹ y D² juntos representan CH₂C(Me)₂CH₂ o C(Me)₂C(Me)₂ se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con lo descrito en el documento WO 2012/093809, a partir de bis(pinacolato)diborano o 5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (ambos disponibles en el mercado) con los correspondientes derivados de bromo de Fórmula VIII disponibles en el mercado. Los compuestos
- 15 de Fórmula V en donde A es CH=CH y D¹ y D² representan cada uno H se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con Perner et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* (2005), **15**, 2803–2807 por reacción de catecol borano sobre los derivados de alquino apropiados, seguido de hidrólisis ácida.

Compuestos de las Fórmulas VI y VIa:

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



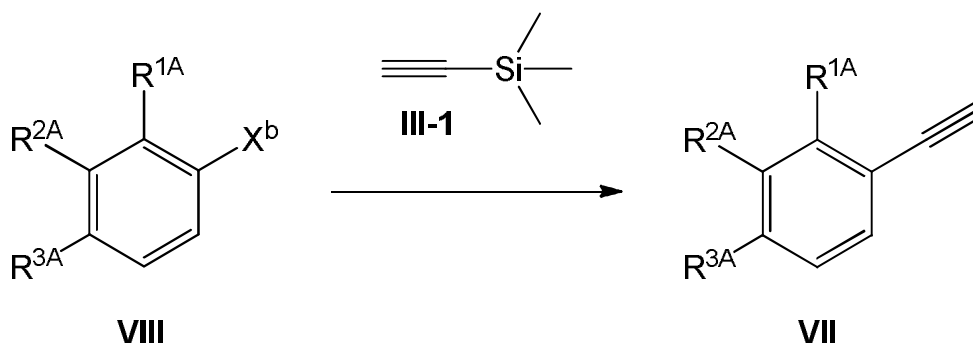
Esquema 2

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

- 5 Los derivados de Fórmula II–1 pueden ser transformados (Esquema 2) en los derivados de ácido carboxílico de Fórmula II–2, usando la Técnica de reacción general 6 y haciéndolos reaccionar luego con los compuestos de Fórmula IV, usando la Técnica de reacción general 2, con lo que se producen los compuestos de Fórmula VI (donde X^a = halógeno) o VIa (donde X^a = etinilo).

Compuestos de Fórmula VII:

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



Esquema 3

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

- Los derivados de Fórmula VIII en donde X^b representa bromo pueden ser transformados (Esquema 3) en los correspondientes derivados en donde X^b representa yodo, por reacción con NaI en presencia de CuI y *trans*-N,N'-dimetilciclohexandiamina. Los compuestos de Fórmula VIII resultantes, en donde X^b representa yodo, pueden reaccionar con trimetilsililacetileno (III–1) en presencia de CuI y PdCl₂(PPh₃)₂ seguido de tratamiento con una base inorgánica tal como K₂CO₃ en un solvente alcohólico apropiado tal como MeOH, o por tratamiento con TBAF en THF, con lo que se obtienen los derivados de Fórmula VII.
- 20

Compuestos de Fórmula VIII:

- Los compuestos de Fórmula VIII en donde X^b representa bromo se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar a través de métodos convencionales que los expertos en la técnica conocen. Los compuestos de Fórmula VIII en donde X^b representa yodo pueden obtenerse a partir de los correspondientes derivados de bromo por reacción con NaI en presencia de una sal de cobre (I) y un ligando tal como *trans*-N,N'-dimetilciclohexa-1,2-diamina en un solvente tal como dioxano, a una temperatura que varía entre t.a. y 100°C, o en un horno de microondas a 150°C.
- 25

Compuestos de Fórmula IX:

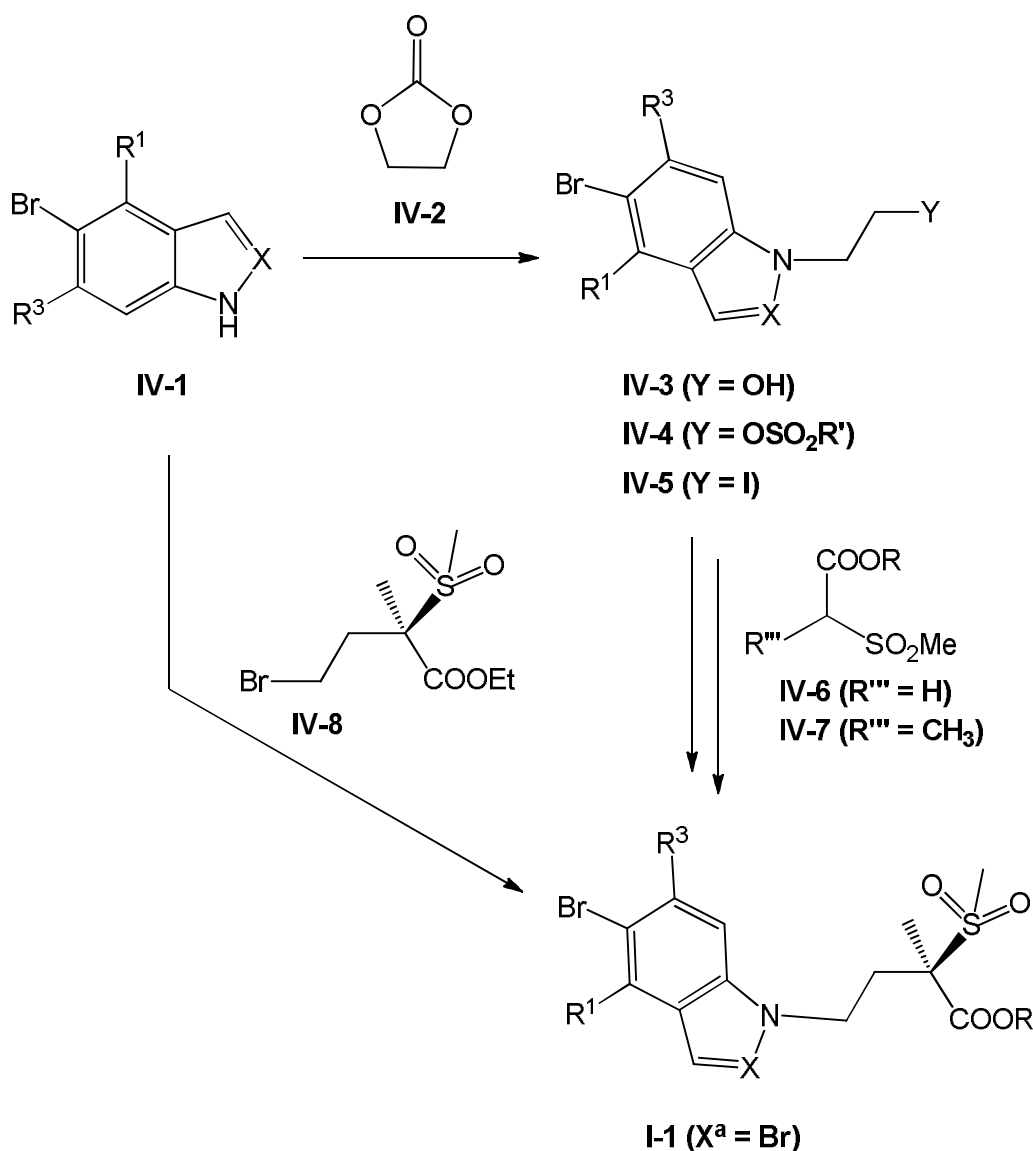
- 30 Los compuestos de Fórmula IX en donde X^c representa yodo se pueden preparar por yodación de los compuestos correspondientes en donde X^c sería H, con yodo en presencia de una base inorgánica tal como KOH.

Compuestos de Fórmula X:

Los compuestos de Fórmula X se pueden preparar de modo análogo al método descrito en la subsección b) de la sección titulada "Preparación de los compuestos de Fórmula II".

- 35 Otros compuestos intermedios de síntesis y materiales iniciales:

Los compuestos de Fórmula I–1 en donde X^a representa bromo se pueden preparar como se resume en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

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

- 5 Los compuestos de Fórmula IV-1 pueden reaccionar con 1,3-dioxolan-2-ona (IV-2) en presencia de NaH, para obtener (después de la separación de los derivados isoméricos de 2-(2H-indazol-2-il)etanol, en el caso en que X es N) los compuestos de Fórmula IV-3. Los compuestos de Fórmula IV-5 pueden ser transformados secuencialmente en los derivados de las Fórmulas IV-4 y IV-5, usando las Técnicas de reacción generales 7 y 8, respectivamente. Los compuestos de Fórmula IV-5 pueden reaccionar con los derivados de 2-(metilsulfonyl)acetato de alquilo(C₁-C₃) de Fórmula IV-6, en presencia de NaH, seguido de alquilación con MeI en presencia de NaH, o
- 10 directamente con un derivado de 2-(metilsulfonyl)propanoato de Fórmula IV-7 en presencia de NaH, para obtener los compuestos de Fórmula I-1 en donde X^a representa bromo. Los compuestos de configuración (R)- de Fórmula I-1 también pueden obtenerse por alquilación directa de los compuestos de Fórmula IV-1 con el bromuro quiral de la Fórmula IV-8.
- 15 Los compuestos de Fórmula I-1 en donde X^a representa bromo pueden ser transformados en los compuestos de Fórmula I-1 en donde X^a representa yodo por reacción con NaI en presencia de CuI y *trans*-N,N'-dimetilciclohexandiamina.

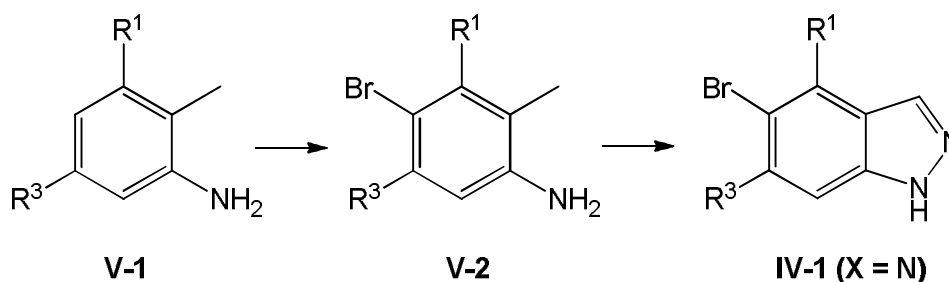
Los compuestos de Fórmula II-1 en donde X^a representa un grupo etinilo se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula I-1 en donde X^a representa bromo, por reacción con NaI en presencia de CuI y *trans*-N,N'-dimetilciclohexandiamina. Los compuestos de Fórmula I-1 resultantes, en donde X^a representa yodo, pueden reaccionar con trimetilsililacetileno en presencia de CuI y PdCl₂(PPh₃)₂, seguido de tratamiento con una base

20

inorgánica tal como K_2CO_3 en un solvente alcohólico apropiado tal como MeOH, o por tratamiento con TBAF en THF.

5 Los compuestos de las Fórmulas III-1, IV-2, IV-6 y IV-7 y los compuestos de Fórmula IV-1 en donde X es CH se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar a través de métodos convencionales que los expertos en la técnica conocen.

Los compuestos de Fórmula IV-1 en donde X es N se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar como se resume en el Esquema 5 a continuación.



Esquema 5

10 En el Esquema 5, R^1 y R^3 tienen los mismos significados que en la Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula V-1 pueden reaccionar (Esquema 5) con NBS, para producir los derivados de Fórmula V-2. Estos últimos pueden reaccionar como está descrito en el documento WO 2012/037410 con $NaNO_2$, en presencia de AcOH, para obtener los derivados de indazol de Fórmula IV-1 en donde X es N.

El compuesto quiral de Fórmula IV-8 se puede preparar como está descrito en el documento WO 2012/137099.

15 Los compuestos de Fórmula V-1 se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar a través de métodos convencionales que los expertos en la técnica conocen.

En los siguientes Ejemplos se describen formas de realización particulares de la invención, que sirven para ilustrar la invención más detalladamente, sin limitar su alcance de ninguna manera.

Ejemplos

20 Todas las temperaturas están dadas en °C. A menos que se indique otra cosa, las reacciones se realizan a t.a.

Las caracterizaciones de la TLC analítica se llevaron a cabo con placas de 0,2 mm: Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄. La elución se hizo con EA, Hept, DCM, MeOH o mezclas de estos. La detección se hizo con UV o con una solución de $KMnO_4$ (3 g), K_2CO_3 (20 g), 5% de NaOH (3 ml) y H_2O (300 ml) con calentamiento posterior.

25 Las CC se llevaron a cabo usando gel de sílice de 60A Brunschwig (0,032–0,63 mm) o usando un sistema ISCO CombiFlash y cartuchos de SiO_2 precargados, la elución se realizó con mezclas Hept–EA o DCM–MeOH con un gradiente apropiado. Cuando los compuestos contenían una función ácida, se procedía a añadir 1% de AcOH a los eluyentes. Cuando los compuestos contenían una función básica, se procedía a añadir 25% de NH_4OH ac. a los eluyentes.

30 Los compuestos fueron caracterizados por 1H -RMN (Criosonda 300 MHz, Varian Oxford; 400 MHz, Bruker Avance 400 o bien 500 MHz, Bruker Avance 500). Las desviaciones químicas δ están indicadas en p.p.m. con respecto al solvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, p = pentete, hex = hexete, hep = heptete, m = multiplete, ancho = ancho; las constantes de acoplamiento J están indicadas en Hz. Alternativamente, los compuestos fueron caracterizados por LC-MS (Sciex API 2000 con Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o un cuadrupolo Agilent MS 6140 con Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); por TLC (placas para TLC de Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄); o por punto de fusión.

35 Los datos de las LC-MS analíticas se obtuvieron usando las siguientes condiciones respectivas:

- Columna: Zorbax SB-Aq, 30,5 μm , 4,6 x 50 mm;
- Volumen de inyección: 1 μL ;
- Temperatura de horno en la columna: 40°C;
- Detección: UV 210 nm, ELSD y MS;
- Modo de ionización de MS: ESI+;
- Eluyentes: A: H_2O + 0,04% TFA; y B: MeCN;
- Caudal de flujo: 40,5 ml/min;

40

- o Gradiente: 5% B a 95% B (0,0 min – 1,0 min), 95% B (1,0 min – 1,45 min).

La cantidad de decimales indicados para los picos correspondientes de $[M+H]^+$ de cada compuesto evaluado depende de la precisión del dispositivo de LC-MS que se haya usado.

5 Las purificaciones de la HPLC prep. se realizaron en un sistema de HPLC Gilson, equipado con un automuestreador Gilson 215, bombas Gilson 333/334, sistema detector Dionex MSQ Plus y un detector de UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD-3000), usando las siguientes condiciones respectivas:

- Método 1:

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

- Método 2:

- o Columna: Waters XBridge C18, 10 μ m, 30 x 75 mm;
- o Caudal de flujo: 75 ml/min;
- 15 o Eluyentes: A: H₂O + 0,1% HCOOH; B: MeCN + 0,1% HCOOH;
- o Gradiente: 70% A a 5% A (0,0 min – 3,5 min), 5% A (3,5 min – 6,0 min).

Por otra parte, las HPLC quirales semipreparativas fueron efectuadas usando las siguientes condiciones.

HPLC quiral semipreparativa Método A:

20 La HPLC quiral semipreparativa se llevó a cabo en una columna Daicel ChiralPak AS-H (20 x 250 mm, 5 μ M) usando la mezcla de eluyentes, el caudal de flujo y las condiciones de detección que se indican entre paréntesis en el protocolo del experimento correspondiente. Los tiempos de retención se obtuvieron por elución de muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak AS-H (4,6 x 250 mm, 5 μ M), usando la misma mezcla de eluyentes con el caudal de flujo indicado entre paréntesis en el protocolo del experimento correspondiente.

HPLC quiral semipreparativa Método B:

25 La HPLC quiral semipreparativa se llevó a cabo en una columna Daicel ChiralPak AY-H (20 x 250 mm, 5 μ M) usando la mezcla de eluyentes, el caudal de flujo y las condiciones de detección que se indican entre paréntesis en el protocolo del experimento correspondiente. Los tiempos de retención se obtuvieron por elución de muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak AY-H (4,6 x 250 mm, 5 μ M), usando la misma mezcla de eluyentes con el caudal de flujo indicado entre paréntesis en el protocolo del experimento correspondiente.

30 HPLC quiral semipreparativa Método C:

La HPLC quiral semipreparativa se llevó a cabo en una columna Daicel ChiralCel OJ-H (20 x 250 mm; 5 μ M) usando la mezcla de eluyentes, el caudal de flujo y las condiciones de detección que se indican entre paréntesis en el protocolo del experimento correspondiente. Los tiempos de retención se obtuvieron por elución de muestras analíticas en una columna Daicel ChiralCel OJ-H (4,6 x 250 mm; 5 μ M), usando la misma mezcla de eluyentes con el caudal de flujo indicado entre paréntesis en el protocolo del experimento correspondiente.

PREPARACIONES:

Preparación A: (RS)-4-(5-bromo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A.i. 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etanol:

40 Una solución de 5-bromo-1H-indazol (10 g; comercial) en DMF (330 ml) fue enfriada hasta 0°C y tratada con NaH en porciones (en 60% de aceite mineral; 2,41 g). Se dejó llegar a t.a. a la mezcla de reacción, luego se agitó a t.a. durante 1 h, se trató con carbonato de etileno (17,9 g) y se calentó durante 3 h a 80°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHSO₄ al 10% (150 ml) y se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄, concentradas bajo presión reducida y purificadas por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título, contaminado con carbonato de etileno, en forma de un aceite amarillo (10,71 g).

45 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ : 8,02 (s, 1H); 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1H); 7,46 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1H); 4,82 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,77 (c, J = 5,4 Hz, 2H).

MS (ESI, m/z): 243,0 $[M+H]^+$ para C₉H₉N₂OBr; t_R = 0,68 min.

50

A.ii. Metansulfonato de 3-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etilo:

Una solución del Compuesto intermedio A.i (10,71 g) en DCM (240 ml) y TEA (15 ml) fue enfriada hasta 0°C y tratada con MsCl (5,5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 30 min, se dejó alcanzar la t.a. y se trató con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite crudo de color amarillo (21,6 g).
MS (ESI, m/z): 320,9 [M+H⁺] para C₁₀H₁₁N₂O₃BrS; t_R = 0,78 min.

A.iii. 5-bromo-1-(3-iodoetil)-1H-indazol:

Se añadió NaI (13,7 g) a una solución de Compuesto intermedio A.ii (21,6 g) en 2-butanona (202 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (45 ml) y EA (75 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución sat. de Na₂SO₃ (75 ml) y salmuera (45 ml), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (EA-Hept), para obtener el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo (10,87 g).
¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 8,1 (s, 1H); 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,73 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1H); 7,50 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1H); 4,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H).
MS (ESI, m/z): 350,84 [M+H⁺] para C₉H₉N₂BrI; t_R = 0,90 min.

A.iv. 4-(5-bromo-1H-indazol-1-il)-2-(metilsulfonyl)butanoato de (RS)-etilo:

A una suspensión de NaH (0,86 g; 21,5 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C se añadió lentamente acetato de etilmetilsulfonyl (5 ml; 36,8 mmol). La reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de Compuesto intermedio A.iii (5 g; 14,2 mmol) en DMF (75 ml) en gotas y la mezcla de reacción fue agitada a t.a. de un día para el otro. Se añadió una solución ac. al 20% de NaHSO₄ (25 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (25 ml), secadas sobre MgSO₄ y concentradas hasta la sequedad. El producto crudo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título (todavía contaminado con el exceso de acetato de etilmetilsulfonyl) en forma de un aceite amarillo (8,21 g).
¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 8,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 0,9, 1,9 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 1,9, 9,1 Hz, 1H); 4,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 4,23 (dd, J = 5,3, 8,6 Hz, 1H); 3,88-4,06 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,55-2,63 (m, 2H); 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
MS (ESI, m/z): 391,03 [M+H⁺] para C₁₄H₁₇N₂O₄BrS; t_R = 0,84 min.

A.v. 4-(5-bromo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (RS)-etilo:

30 Variante I:

Se agregó Cs₂CO₃ (8,65 g; 26,5 mmol) a t.a., a una solución de Compuesto intermedio A.iv (8,21 g; 21,1 mmol) en DMF (118 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió CH₃I (5,5 ml; 88,2 mmol) y la mezcla se agitó de un día para el otro. Luego se añadió más Cs₂CO₃ (3,56 g) y CH₃I (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó de un día para el otro. Se agregaron agua (40 ml) y EA (80 ml). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EA (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (40 ml), secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite amarillo (4,93 g, 58% de rendimiento).

Variante II:

40 A una solución de Compuesto intermedio A.iii (5 g; 14,3 mmol) y 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo (2,8 g; 15,6 mmol) en DMF (30 ml) se añadió Cs₂CO₃ (9,25 g; 28,4 mmol). La reacción fue agitada a 80°C durante 3 h. Se añadió agua (100 ml) y las dos capas fueron diluidas con EA (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (50 ml), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas hasta la sequedad. El producto crudo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título, en forma de un sólido amarillento (4,60 g).
45 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 8,03 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H); 7,65 (td, J = 0,5, 8,9 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1H); 4,41-4,64 (m, 2H); 3,77-3,98 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,69-2,83 (m, 1H); 2,23-2,32 (m, 1H); 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
MS (ESI, m/z): 402,96 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₂O₄BrS; t_R = 0,86 min.

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

50 A una solución enfriada con hielo de Compuesto intermedio A.v (4,21 g; 7,23 mmol) en una mezcla de THF-MeOH-H₂O (2-2-1; 105 ml) se añadió LiOH.H₂O (1,73 g; 23 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a t.a. de un día para el otro. Los solventes fueron evaporados *in vacuo* y el residuo se secó hasta un peso constante. El sólido resultante fue absorbido en DMF (70 ml) y se añadieron HOBt.H₂O (4,24 g, 31,4 mmol), TEA (4,6 ml; 33 mmol), NH₂-OTHP (3,80 g, 31,8 mmol) y EDC.HCl (6,24 g, 32,2 mmol) sucesivamente. La suspensión fue agitada entonces a 60°C durante 2 h. Se añadió más NH₂-OTHP (1,27 g; 10,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C de un día para el otro. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad. Se añadieron agua (50 ml) y EA (70 ml). La

capa orgánica se lavó con agua (15 ml), NaHCO₃ sat. (15 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (DCM–MeOH), para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite amarillento (3,48 g; 71% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 474,1 [M+H⁺] para C₁₈H₂₄N₃O₅BrS; t_R = 0,83 min.

5 Preparación B: 4-(5-iodo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (RS)-etilo:

A una solución de Compuesto intermedio A.v (0,5 g; 1,24 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió *trans*-N,N'-dimetilciclohexa-1,2-diamina (0,02 ml; 0,124 mmol), NaI (0,376 g; 2,48 mmol) y luego CuI (0,013 g; 0,069 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 180°C en el microondas durante 3 x 20 min. Se agregaron más *trans*-N,N'-dimetilciclohexa-1,2-diamina (0,02 ml; 0,124 mmol), NaI (0,376 g; 2,48 mmol) y CuI (0,013 g, 0,069 mmol). La

mezcla de reacción se calentó luego a 180°C en el microondas durante 20 min. La mezcla se diluyó en agua (15 ml) y EA (20 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas hasta la sequedad. El producto crudo fue purificado por CC, usando un gradiente de Hept–EA, para obtener el producto del título, en forma de un sólido blanco (0,366 g; 66% de rendimiento).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 8,17 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,36–4,67 (m, 2H); 3,78–4,00 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,68–2,85 (m, 1H); 2,21–2,33 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,06 (t, J = 7,03 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 492,04 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₂O₄IS; t_R = 0,81 min.

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

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

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,61 (dd, J = 6,5, 7,9 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 1,7, 10,2 Hz, 1H); 2,47 (s, 3H); 1,34 (s, 12H).

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

Preparación D: rac-4-(5-bromo-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando con 5-bromo-1H-indol (5 g; 25,5 mmol), y procediendo en forma análoga a la Preparación A, etapas A.i a A.iii y etapas A.v a A.vi (1^a alquilación: 98% de rendimiento; formación del mesilato: 100% de rendimiento; formación del yoduro 66% de rendimiento; 2^a alquilación: 56% de rendimiento; saponificación y acoplamiento con THPO–NH₂: 90% de rendimiento), se obtuvo el producto del título, en forma de una espuma blanca (1,66 g).

MS (ESI, m/z): 473,11 [M+H⁺] para C₁₉H₂₅N₂O₅BrS; t_R = 0,89 min.

35 Preparación E: (2R)-4-(5-etinil-6-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

E.i. 4-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (RS)-etilo:

Comenzando con 5-bromo-6-fluoro-1H-indol (5,1 g; 23,8 mmol; comercial), y procediendo en forma análoga a la Preparación A, etapas A.i a A.v (1^a alquilación: 98% de rendimiento; formación del mesilato: 100% de rendimiento; formación del yoduro: 90% de rendimiento; 2^a alquilación: 63% de rendimiento; alquilación con MeI: 74% de rendimiento), se obtuvo el producto del título, en forma de un sólido amarillento (2,44 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 7,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 10,3 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 6,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 4,40–4,29 (m, 1H); 4,24–4,12 (m, 1H); 4,09–3,90 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,74–2,58 (m, 1H); 2,28–2,18 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 421,97 [M+H⁺] para C₁₆H₁₉NO₄BrFS; t_R = 0,93 min.

E.ii. (R)-4-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo:

El Compuesto intermedio racémico E.i (2,4 g) se separó por HPLC quiral semipreparativa Método A (Hept–EtOH 7–3; caudal de flujo: 16 ml/min, detección UV a 223 nm), los tiempos de retención respectivos (caudal de flujo: 0,8 ml/min) fueron de 9,4 y 11,3 min. El enantiómero del título, que fue el segundo enantiómero en eluir, se obtuvo en forma de un aceite marrón (1,1 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 7,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 10,3 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 6,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 4,40–4,29 (m, 1H); 4,24–4,12 (m, 1H); 4,09–3,90 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,74–2,58 (m, 1H); 2,28–2,18 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 421,97 [M+H⁺] para C₁₆H₁₉NO₄BrFS; t_R = 0,93 min.

55

E.iii. Rac-(2R)-4-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-1-yl)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxi)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio E.ii (1,1 g, 2,59 mmol) y procediendo en forma análoga a la Preparación A, etapa A.v, se obtuvo el producto del título, en forma de una espuma amarillenta (1,19 g; 90% de rendimiento).

- 5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ (mezcla de diastereómeros): 7,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 6,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 5,04 (m, 0,5H); 5,00 (m, 0,5H); 4,37-4,23 (m, 1H); 4,22-3,95 (m, 2H); 3,60-3,46 (m, 1H); 3,03 (s, 1,5H); 3,02 (s, 1,5H); 2,69-2,56 (m, 1H); 2,22-2,08 (m, 1H); 1,71 (m, 3H); 1,57 (s, 3H); 1,56 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 492,92 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{BrFS}$; t_{R} = 0,91 min.

E.iv. (2R)-4-(5-etinil-6-fluoro-1H-indol-1-yl)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxi)butanamida:

Se introdujeron el Compuesto intermedio E.iii (0,475 g, 0,967 mmol), bis(tri-*ter*-butilfosfina) paladio (0,0421 g, 0,0824 mmol), CsF (0,293 g, 1,93 mmol), dioxano (5 ml) y etinil tri-*n*-butilestaño (0,42 ml, 1,45 mmol) en un vial sellado. La mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 2 h. La mezcla fue enfriada hasta t.a. y concentrada hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título, en forma de una espuma anaranjada (0,093 g, 22% de rendimiento).

- 15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ (mezcla de diastereómeros): 11,42 (m, 1H); 7,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 6,49 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 5,03 (m, 1H); 4,36-4,24 (m, 1H); 4,21 (s, 1H); 4,13-3,98 (m, 2H); 3,59-3,47 (m, 1H); 3,03 (s, 1,5H); 3,02 (s, 1,5H); 2,75-2,56 (m, 1H); 2,24-2,07 (m, 1H); 1,71 (m, 3H); 1,57 (m, 6H).
MS (ESI, m/z): 436,99 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{FS}$; t_{R} = 0,87 min.

20 Preparación F: Acetato de ((1S*,2S*)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo:

F.i.a. Acetato de ((1S*,2S*)-2-(2,2-dibromovinil)ciclopropil)metilo Y

F.i.b. *rac*-[(1S*,2S*)-2-(2,2-dibromo-vinil)-ciclopropil]-metanol:

- A una solución de CBr_4 (30,0 g, 88,9 mmol) en DCM (60 ml) enfriada a -20°C, se añadió en gotas, a lo largo de 45 min, una solución de PPh_3 (45,8 g, 175 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se mantuvo agitada a esta temperatura durante 30 min y luego se enfrió hasta -78°C. Una solución de acetato de ((1S*,2S*)-2-formilciclopropil)metilo (6,18 g, 43,5 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2012/154204) en DCM (80 ml) se añadió en gotas a lo largo de 45 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. La mezcla fue agitada a esta temperatura durante 30 min y se dejó calentar hasta t.a. en el lapso de 1 h. El solvente fue eliminado *in vacuo* y el residuo fue purificado por CC (EA-Hept), para obtener el acetato del título en forma de un aceite transparente (4,84 g, 37% de rendimiento), y luego el alcohol del título, en forma de un aceite transparente (2,2 g, 20% de rendimiento).

Para el Compuesto intermedio *F.i.a.*:

- 35 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 5,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 3,97 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,61 (m, 1H); 1,33 (m, 1H); 0,78-0,92 (m, 2H).
MS (ESI, m/z): 295,0 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_2$; t_{R} = 0,87 min.

Para el Compuesto intermedio *F.i.b.*:

^1H RMN (CDCl_3) δ : 5,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 3,47-3,61 (m, 2H); 1,61-1,53 (m, 1H); 1,43 (m, 1H); 1,22-1,34 (m, 1H); 0,74-0,89 (m, 2H).

F.ii. Acetato de ((1S*,2S*)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo:

- 40 A una solución de Compuesto intermedio *F.i.a.* (0,5 g; 1,68 mmol) en THF (9,5 ml) se añadió trihidrato de TBAF (2,98 g; 9,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta t.a. y diluida con éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (EA-Hept), para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite amarillo (0,24 g, 68% de rendimiento).
- 45 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,97 (dd, J = 6,5, 11,7 Hz, 1H); 3,84 (dd, J = 7,5, 11,7 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 1H).

Preparación G: *rac-ter*-butil-((1R*,2R*)-2-iodoetinil-ciclopropilmetoxi)-dimetil-silano:

G.i. *Rac-ter*-butil-[(1S*,2S*)-2-(2,2-dibromo-vinil)-ciclopropilmetoxi]-dimetil-silano:

- 50 A una mezcla de Compuesto intermedio *F.i.b.* (1,52 g, 5,96 mmol) en THF (14 ml) se agregó imidazol (0,823 g, 12,1 mmol) y TBDMS-Cl (1,4 g, 9,3 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) y EA (40 ml) y las dos capas decantaron. La capa orgánica se extrajo con EA (2 x 30 ml), se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta la sequedad, para obtener el producto crudo. El producto crudo fue purificado por CC (Hept-EA gradiente), para obtener el compuesto del título, en forma

de un aceite incoloro (1,56 g, 71% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 5,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 3,58 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H); 1,55 (m, 1H); 1,19 (m, 1H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (m superpuesto, 1H); 0,69 (m, 1H); 0,04 (s, 6H).

G.ii. Rac-ter-butyl-((1R,2R*)-2-iodoetnil-ciclopropilmetoxi)-dimetil-silano:*

5 A una solución de Compuesto intermedio G.i (1,56 g, 4,22 mmol) en THF (20 ml) enfriada a -74°C se agregó en gotas, a lo largo de 25 min, BuLi (1,97M en hexanos; 4,29 ml; 8,45 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . Después de agitar durante 1 h, la solución se calentó hasta 0°C y se añadió yodo (1,76 g, 6,97 mmol) en solución en THF (14,2 ml) en gotas a lo largo de 47 min. La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución sat. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml). Las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron hasta la sequedad, para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo (1,61 g, cuant.).

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,58 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H); 1,24–1,44 (m, 2H); 0,86 (s, 9H); 0,86 (m superpuesto, 1H); 0,78 (m superpuesto, 1H); 0,04 (s, 6H).

15 **Preparación H: rac-(2RS)-4-(4-fluoro-5-iodo-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

Comenzando con 4-fluoro-5-iodo-1H-indol (6,51 g, 24,9 mmol) y procediendo en forma análoga a la Preparación A, etapas A.i a A.vi (1^a alquilación: 44% de rendimiento; formación del mesilato: 85% de rendimiento; formación del yoduro: 64% de rendimiento; 2^a alquilación: 82% de rendimiento; alquilación con MeI: 89% de rendimiento; saponificación y acoplamiento con THPO-NH₂: 93% de rendimiento), se obtuvo el producto del título, en forma de un aceite amarillento (2,08 g).

20 MS (ESI, m/z): 538,89 [M+H⁺] para C₁₉H₂₄N₂O₅FIS; t_R = 0,91 min.

Preparación I: rac-(2R)-4-(5-iodo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

25 *I.i. (R)-4-(5-bromo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo:*

A una suspensión de NaH enfriada en hielo (60% en aceite mineral, 1,22 g, 30,4 mmol) en DMF (16 ml) se añadió lentamente una solución de 5-bromo-1H-indazol (5,45 g; 27,7 mmol) en DMF (19 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 6°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C ; luego se agregó 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-etilo (9,93 g; 34,6 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2012/137099) en solución en DMF (9 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 3°C . La mezcla se calentó hasta t.a. y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHSO_4 ac. (15%, 15 ml), agua (250 ml) y EA (100 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron y concentraron hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA gradiente), para obtener el compuesto del título (7,33 g, 66% de rendimiento) en forma de una goma amarillenta.

35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 8,03 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,52 (dd, $J = 1,8, 8,9$ Hz, 1H); 4,54–4,65 (m, 1H); 4,52–4,40 (m, 1H); 3,77–4,04 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,69–2,82 (m, 1H); 2,03–2,22 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 405,00 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₂O₄BrS; t_R = 0,86 min.

40 *I.ii. (R)-4-(5-iodo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo:*

Comenzando con el Compuesto intermedio I.i (7,18 g; 17,8 mmol) y procediendo en forma análoga a la Preparación B, se obtuvo el yoduro del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite amarillento (6,02 g, 75% de rendimiento).

45 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 8,16 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,64 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H); 7,52 (dd, $J = 8,9$ Hz, 1H); 4,52–4,63 (m, 1H); 4,39–4,51 (m, 1H); 3,77–4,04 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,69–2,81 (m, 1H); 2,22–2,32 (m, 1H); 1,58 (s, 3H); 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 450,8 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₂O₄IS; t_R = 0,88 min.

I.iii. Rac-(2R)-4-(5-iodo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

50 Comenzando con el Compuesto intermedio I.ii (6,02 g; 13,4 mmol), y procediendo en forma análoga a la Preparación A, etapa A.vi (saponificación y acoplamiento con THPO-NH₂: 90% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de una espuma blanca (6,69 g).

MS (ESI, m/z): 450,8 [M+H⁺] para C₁₈H₂₄N₃O₅IS; t_R = 0,88 min.

Preparación J: rac-(2R)-4-(5-etinil-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

55 *J.i. (2R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-4-(5-((trimetilsilil)etinil)-1H-indazol-1-*

il)butanamida:

Se introdujo CuI (0,443 g, 2,33 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,829 g, 1,18 mmol) en un matraz redondo de dos cuellos. Se añadió una solución del compuesto de la Preparación I (6,03 g, 11,6 mmol) en THF (86 ml), trimetilsililacetileno (1,81 ml, 12,7 mmol) y TEA (4,04 ml, 28,9 mmol). La reacción prosiguió a t.a. durante 2 h. Después de la concentración *in vacuo*, el residuo fue purificado por CC (Hept-EA gradiente), para obtener el compuesto del título, en forma de una espuma marrón (4,53 g, 80% de rendimiento).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,4 (s, 0,5H); 11,3 (s, 0,5H); 8,08 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,92–4,98 (m, 1H); 4,40–4,56 (m, 1H); 4,24–4,39 (m, 1H); 3,02 (s, 1,5H); 3,00 (s, 1,5H); 2,63–2,80 (m, 1H); 2,14–2,31 (m, 1H); 1,62–1,73 (m, 4H); 1,47–1,57 (m, 7H); 0,21 (s, 9H).

MS (ESI, m/z): 492,0 [M+H⁺] para C₂₃H₃₃N₃O₅SSi; t_R = 0,95 min.

J.ii. Rac-(2R)-4-(5-etinil-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Se trató una solución de Compuesto intermedio J.i (4,53 g, 9,21 mmol) en MeOH (34 ml) con K₂CO₃ (2,29 g, 16,6 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante 40 min. El producto se diluyó en DCM (40 ml). Se añadió agua (20 ml). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM-MeOH (9-1; 6 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas. El residuo fue purificado por CC (DCM-MeOH), para obtener el producto del título en forma de una espuma de color marrón claro (3,52 g; 91% de rendimiento).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,3–11,4 (m, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,90–4,97 (m, 1H); 4,40–4,56 (m, 1H); 4,26–4,39 (m, 1H); 3,02 (s, 1,5H); 3,00 (s, 1,5H); 2,62–2,80 (m, 1H); 2,13–2,29 (m, 1H); 1,62–1,72 (m, 4H); 1,42–1,57 (m, 8H).

MS (ESI, m/z): 419,9 [M+H⁺] para C₂₀H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,80 min.

Preparación K: 3-(iodoetil)oxetan-3-ol:

A una solución de 3-etiniloxetan-3-ol (1,097 g; 11,2 mmol; comercial) en MeOH (50 ml) y 1M de KOH ac. (28 ml) se añadió yodo (3,549 g; 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a t.a. Se agregó agua (150 ml) y DCM (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (500 ml). La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada, para obtener el compuesto deseado, en forma de un sólido de color amarillo claro (2,21 g, 88% de rendimiento).

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

Preparación L: rac-(2R)-4-(5-iodo-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando con 5-iodo-1H-indol (0,65 g, 2,67 mmol) y procediendo en forma análoga a la Preparación I, etapa I.i (67% de rendimiento) y la Preparación A, etapa A.vi (42% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de un aceite incoloro (0,2 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,4 (m, 1H); 7,93 (m, 2H); 7,40 (m, 2H); 6,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 5,04 (m, 1H); 4,36–4,13 (m, 2H); 4,12–3,98 (m, 1H); 3,58–3,46 (m, 1H); 3,02 (m, 3H); 2,63–2,56 (m, 1H); 2,22–2,04 (m, 1H); 1,72 (m, 3H); 1,56 (m, 6H).

MS (ESI, m/z): 521,0 [M+H⁺] para C₁₉H₂₅N₂O₅I; t_R = 0,91 min.

Preparación M: rac-(2R)-4-(5-etinil-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación L (0,964 g, 1,85 mmol), y procediendo en forma análoga a la Preparación J, etapas J.i y J.ii (acoplamiento de Sonogashira: 100%; escisión de TMS: 43% de rendimiento), se obtuvo el producto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite anaranjado (0,33 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,43 (m, 1H); 7,71 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,24 (m, 1H); 6,47 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 5,03 (m, 1H); 4,38–4,24 (m, 1H); 4,13–4,04 (m, 2H); 3,91 (s, 1H); 3,59–3,47 (m, 1H); 3,02 (m, 3H); 2,72–2,57 (m, 1H); 2,20–2,07 (m, 1H); 1,72 (m, 3H); 1,57 (m, 6H).

MS (ESI, m/z): 419,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₆N₂O₅S; t_R = 0,85 min.

Preparación N: 3-(iodoetil)tietan-3-ol:*N.i. 3-((trimetilsilil)etinil)tietan-3-ol:*

A una solución de TMS-acetileno (2,1 ml; 14,8 mmol) en THF (33 ml), enfriada a -78°C, se añadió BuLi (1,97M; 8,5 ml; 16,7 mmol) en gotas en un lapso de 20 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -68°C. La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 5 min, luego se dejó calentar hasta -20°C y se enfrió nuevamente a -76°C. Luego se agregó una solución de 3-tietanona (1,02 g; 11,3 mmol, comercial) en THF (4,2 ml) en gotas durante un lapso de 10 min (temperatura interna inferior a -69°C) y la mezcla de reacción se agitó durante 80 min antes de calentar hasta t.a. La mezcla de reacción se desactivó agregando salmuera (30 ml) y se extrajo dos veces con EA (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas

bajo presión reducida, para obtener un sólido marrón (1,91 g, 91% de rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,50 (s, 4H), 2,67 (s. ancho, 1H), 0,19 (s, 9H).

N.ii. 3-etiniltietan-3-ol:

5 A una solución de Compuesto intermedio N.i (1,91 g, 10,3 mmol) en THF (114 ml), enfriada a 0°C, se añadió TBAF (1M en THF; 13 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 20 min. El solvente fue eliminado *in vacuo*. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite amarillo (1,07 g, 91% de rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,44–3,58 (m, 4H); 2,71 (s. ancho, 1H); 2,64 (s, 1H).

N.iii. 3-(iodoetnil)tietan-3-ol:

10 Comenzando con el Compuesto intermedio N.ii (1,07 g; 9,38 mmol) y procediendo en forma análoga a la Preparación K, se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido marrón (1,83 g; 81% de rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,43–3,57 (m, 4H), 2,71 (s. ancho, 1H).

Preparación O: (R)-4-(5-etinil-6-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo:

15 Comenzando con el Compuesto intermedio E.i (0,506 g, 1,2 mmol), y procediendo en forma análoga a la Preparación E, etapa E.iv, se obtuvo el compuesto del título, en forma de una goma marrón (0,32 g; 73% de rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ : 7,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 7,47–7,40 (m, 2H); 6,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 4,40–4,29 (m, 1H); 4,21 (superpuesto, s, 1H); 4,24–4,11 (m, 1H); 4,09–3,92 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,74–2,58 (m, 1H); 2,30–2,17 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

20 MS (ESI, m/z): 366,0 [M+H⁺] para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{FS}$; t_R = 0,90 min.

Preparación P: Acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetnil)ciclopropil)metilo Y acetato de ((1R,2R)-2-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:

P.i. Acetato de ((1S,2S*)-2-(2,2-dibromovinil)ciclopropil)metilo:*

25 A una solución de CBr_4 (30,0 g; 88,9 mmol) en DCM (60 ml) enfriada a -20°C, se añadió una solución de PPh_3 (45,8 g, 175 mmol) en DCM (100 ml) en gotas a lo largo de 45 min. La mezcla se mantuvo agitada a esta temperatura durante 30 min y luego se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de acetato de ((1S*,2S*)-2-formilciclopropil)metilo (6,18 g, 43,5 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2012/154204) en DCM (80 ml), en gotas a lo largo de 45 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. La mezcla fue agitada a esta temperatura durante 30 min y se dejó calentar hasta t.a. en el lapso de 1 h. El solvente fue eliminado *in vacuo* y el residuo fue purificado por CC (EA-Hept) para obtener el acetato del título, en forma de un aceite transparente (4,84 g, 37% de rendimiento).

30 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 3,97 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,61 (m, 1H); 1,33 (m, 1H); 0,78–0,92 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 295,0 [M+H⁺] para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_2$; t_R = 0,87 min.

35 *P.ii. Acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetnil)ciclopropil)metilo*

Y acetato de ((1R,2R)-2-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:

40 A una solución de Compuesto intermedio P.i (3,94 g; 13,2 mmol) en THF (75 ml) se añadió TBAF trihidrato (23,2 g; 72,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta t.a. y diluida con éter dietílico (150 ml). La fase orgánica fue lavada con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), secada sobre MgSO_4 y concentrada hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (EA-Hept), para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite amarillo (1,76 g, 61% de rendimiento). El producto racémico se separó por HPLC quiral semipreparativa Método B (Hept-EtOH 9-1; caudal de flujo: 20 ml/min, detección UV a 223 nm), los tiempos de retención respectivos (caudal de flujo: 0,8 ml/min) fueron de 5,9 y 8,7 min. Los enantiómeros del título fueron obtenidos en forma de aceites transparentes (0,64 g de cada uno).

45 Primer enantiómero eluido, configuración (1S,2S):

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,97 (dd, J = 6,5, 11,7 Hz, 1H); 3,84 (dd, J = 7,5, 11,7 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 1H).

$[\alpha]_D = +96^\circ$ (c = 1,03; MeOH).

Segundo enantiómero eluido, configuración (1R,2R):

50 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,97 (dd, J = 6,5, 11,7 Hz, 1H); 3,84 (dd, J = 7,5, 11,7 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 1H).

$[\alpha]_D = -94^\circ$ (c = 1,01; MeOH).

Las configuraciones absolutas respectivas de estos compuestos fueron determinadas mediante la transformación del segundo enantiómero eluido en los correspondientes ésteres de (S) y (R) α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo y el análisis consiguiente de sus espectros de RMN descriptos por Tsuda et al. en *Chem. Pharm. Bull.* (2003), **51**, 448–451.

5 **Preparación Q: ((1R,2R)-2-(4-iodofenil)ciclopropil)metanol Y ((1S,2S)-2-(4-iodofenil)ciclopropil)metanol:**

Se separó *rac*-(*trans*-2-(4-iodofenil)ciclopropil)metanol (0,956 g; preparado como se describe en el documento WO 2005/103032) por HPLC quirál semipreparativa Método A (Hept-EtOH 3-1; caudal de flujo: 16 ml/min, detección UV a 210 nm), los tiempos de retención respectivos (caudal de flujo: 0,8 ml/min) fueron de 5,7 y 7,1 min. Los enantiómeros del título fueron obtenidos en forma de polvos blancos (0,45 g de cada uno).

10 Primer enantiómero eluido, configuración (1R,2R):

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,56 (s. ancho, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,23 (m, 1H); 0,75–0,90 (m, 2H).

$[\alpha]_D = -61^\circ$ (c = 1,04; MeOH).

Segundo enantiómero eluido, configuración (1S,2S):

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,56 (s. ancho, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,23 (m, 1H); 0,75–0,90 (m, 2H).

$[\alpha]_D = +62^\circ$ (c = 1,04; MeOH).

Las configuraciones absolutas respectivas de estos compuestos fueron determinadas mediante la transformación del segundo enantiómero eluido en los correspondientes ésteres de (S) y (R) α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo y el análisis consiguiente de sus espectros de RMN descriptos por Tsuda et al. en *Chem. Pharm. Bull.* (2003), **51**, 448–451.

20

Preparación R: 4-iodo-2-metilbut-3-in-2-amina:

Comenzando con 2-metilbut-3-in-2-amina (0,5 g; 6 mmol) y procediendo en forma análoga a la Preparación K, se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo (0,98 g; 78% de rendimiento).

25 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,01 (s, 2 H); 1,24 (s, 6 H).

MS (ESI, m/z): 210,01 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_5\text{H}_8\text{NI}$; $t_R = 0,33$ min.

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

Comenzando con (1-(4-bromofenil)ciclopropil)metanol (1 g; 4,4 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la Preparación E, etapa E.iv, se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido amarronado (0,62 g; 82% de rendimiento).

30 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 7,36–7,39 (m, 2H); 7,27–7,31 (m, 2H); 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,11 (s, 1H); 3,53 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 0,84–0,88 (m, 2H); 0,74–0,77 (m, 2H).

Preparación T: (2R)-4-(5-etinil-4-fluoro-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

35 *T.i.* (R)-4-(5-bromo-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo:

A una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 0,736 g; 18,4 mmol) enfriada en hielo, en DMF (11 ml), se añadió lentamente una solución de 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (3 g; 14 mmol) en DMF (11 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 6°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C; luego se agregó 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-etilo (4,63 g, 16,1 mmol) en solución en DMF (5,4 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 3°C. La mezcla se calentó hasta t.a. y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHSO_4 ac. (15%, 15 ml), agua (50 ml) y EA (50 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 y filtradas y concentradas hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA gradiente) para obtener el regioisómero de 1-indazol, en forma de una goma amarilla (2,09 g, 36% de rendimiento).

40 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 8,22 (s, 1H); 7,63 (dd, J = 6,4, 8,9 Hz, 1H); 7,49–7,56 (m, 1H); 4,57–4,70 (m, 1H); 4,42–4,56 (m, 1H); 3,80–4,05 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,67–2,91 (m, 1H); 2,23–2,35 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 422,81 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{BrFS}$; $t_R = 0,89$ min.

T.ii. (2R)-4-(4-fluoro-5-iodo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

50 Comenzando con el Compuesto intermedio T.i (4,0 g, 9,66 mmol) y procediendo secuencialmente de manera análoga a la Preparación B y la Preparación A, etapa A.vi, se obtuvo el compuesto del título, en forma de una goma amarilla (2,4 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ (mezcla de isómeros): 11,46 (s. ancho, 0,5H); 11,41 (s. ancho, 0,5H); 8,19–8,21 (m, 1H); 7,70–7,75 (m, 1H); 7,36–7,41 (m, 1H); 4,94–4,97 (m, 0,5H); 4,90–4,92 (m, 0,5H); 4,50–4,58 (m, 1H); 4,31–4,43 (m, 1H); 4–4,07 (m, 1H); 3,48–3,55 (m, 1H); 3,04 (s, 1,5H); 3,02 (s, 1,5H); 2,47–2,54 (m superpuesto, 1H); 2,19–2,27 (m, 1H); 1,65–1,71 (m, 3H); 1,54 (s, 1,5H); 1,53 (s, 1,5H); 1,51–1,58 (m superpuesto, 3H).

5 MS (ESI, m/z): 540,83 [M+H⁺] para C₁₈H₂₃N₃O₅FIS; t_R = 0,86 min.

T.iii. (2R)-4-(5-etinil-4-fluoro-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio T.ii (2,4 g, 4,44 mmol), y procediendo en forma análoga a la Preparación J, se obtuvo el compuesto del título, en forma de una goma amarilla (0,84 g; 58% de rendimiento).

10 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,47 (s, 0,5H); 11,41 (s, 0,5H); 8,27–8,29 (m, 1H); 7,48–7,54 (m, 2H); 4,90–4,99 (m, 1H); 4,51–4,59 (m, 1H); 4,42 (s, 1H); 4,31–4,43 (m superpuesto, 1H); 3,99–4,17 (m, 1H); 3,49–3,55 (m, 1H); 3,04 (s, 1,5H); 3,02 (s, 1,5H); 2,70–2,81 (m, 1H); 2,20–2,27 (m, 1H); 1,65–1,72 (m, 3H); 1,55 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,50–1,58 (m superpuesto, 3H).

MS (ESI, m/z): 438,0 [M+H⁺] para C₂₀H₂₄N₃O₅FS; t_R = 0,82 min.

15 **Preparación U: ((1-(bromoetinil)ciclopropil)metoxi)(ter-butil)difenilsilano:**

A una mezcla de bromuro de (dibromometil)trifenilfosfonio (8,527 g, 16,6 mmol) y THF (40 ml) se añadió una solución de tBuOK (1M en THF) (16,6 ml, 16,6 mmol). La solución resultante de color marrón oscuro se agitó durante 3 min a t.a., luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de 1-(((ter-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropancarbaldehído (2,2 g; 6,62 mmol; preparada como se describe en el documento

20 WO 2010/135536) en THF (23 ml) en gotas. La reacción fue agitada a 0°C durante 40 min. La mezcla de reacción fue enfriada hasta -78°C y se añadió tBuOK (1M en THF, 29,1 ml, 29,1 mmol) rápidamente y se agitó a -78°C durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó con salmuera (150 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto

25 del título, en forma de un aceite incoloro (2,052 g, 75% de rendimiento).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 7,60–7,66 (m, 4H); 7,42–7,48 (m, 6H); 3,57 (s, 2H); 1,02 (s, 9H); 0,84–0,88 (m, 2H); 0,72–0,76 (m, 2H).

Preparación V: (3-(4-iodofenil)oxetan-3-il)metanol:

Comenzando con (3-(4-bromofenil)oxetan-3-il)metanol (0,24 g; 0,98 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la Preparación B, se obtuvo el yoduro del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido blancuzco (0,27 g, 94% de rendimiento).

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

35 **Preparación W: (2R)-4-(5-etinil-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

W.i. (R)-4-(5-bromo-6-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo:

Comenzando con 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol (1,12 g; 5,21 mmol, preparado como se describe en el documento WO 2006/044860) y 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-etilo (1,25 g, 6,22 mmol) y procediendo como se describe en la Preparación T, etapa T.i. (alquilación), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA gradiente), en forma de un aceite amarillento (1,25 g, 57% de rendimiento).

40 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 8,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,55–4,62 (m, 1H); 4,42–4,51 (m, 1H); 3,89–3,95 (m, 1H); 3,78–3,85 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 2,77–2,83 (m, 1H); 2,25–2,32 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 422,8 [M+H⁺] para C₁₅H₁₈N₂O₄BrFS; t_R = 0,87 min.

45 *W.ii. (2R)-4-(6-fluoro-5-iodo-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

Comenzando con el Compuesto intermedio W.i (1,25 g, 2,98 mmol) y procediendo secuencialmente de manera análoga a la Preparación B y la Preparación A, etapa A.vi, se obtuvo el compuesto del título, en forma de una goma amarilla (0,46 g).

50 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ (mezcla de isómeros): 11,48 (s, 0,5H); 11,40 (s, 0,5H); 8,28–8,31 (m, 1H); 8,07 (s, 0,5H); 8,06 (s, 0,5H); 7,62–7,67 (m, 1H); 4,95–4,99 (m, 0,5H); 4,91–4,93 (m, 0,5H); 4,43–4,51 (m, 1H); 4,24–4,35 (m, 1H); 4,11–4,19 (m, 0,5H); 4,00–4,09 (m, 0,5H); 3,49–3,57 (m, 1H); 3,04 (s, 1,5H); 3,02 (s, 1,5H); 2,67–2,79 (m, 1H); 2,18–2,26 (m, 1H); 1,65–1,73 (m, 3H); 1,54 (s, 1,5H); 1,52 (s, 1,5H); 1,50–1,59 (m superpuesto, 3H).

MS (ESI, m/z): 539,83 [M+H⁺] para C₁₈H₂₃N₃O₅FIS; t_R = 0,85 min.

55 *W.iii. (2R)-4-(5-etinil-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

Comenzando con el Compuesto intermedio W.ii (0,46 g, 0,86 mmol), y procediendo en forma análoga a la Preparación J, se obtuvo el compuesto del título, en forma de una espuma blanca (0,22 g; 58% de rendimiento).

^1H RMN (d_6 -DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ : 11,49 (s, 0,5H); 11,41 (s, 0,5H); 8,12–8,14 (m, 1H); 8,02–8,05 (m, 1H); 7,60–7,65 (m, 1H); 4,93–4,99 (m, 1H); 4,43–4,52 (m, 1H); 4,37 (s, 1H); 4,25–4,39 (m superpuesto, 1H); 4,12–4,18 (m, 0,5H); 4,00–4,08 (m, 0,5H); 3,49–3,57 (m, 1H); 3,04 (s, 1,5H); 3,02 (s, 1,5H); 2,67–2,79 (m, 1H); 2,19–2,26 (m, 1H); 1,65–1,73 (m, 3H); 1,50–1,59 (m, 6H).

MS (ESI, m/z): 438,0 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{FS}$; $t_{\text{R}} = 0,81$ min.

Preparación X: 3-(4-iodofenil)oxetan-3-ol:

Una solución de 1,4-diiodobenceno (0,800 g; 2,43 mmol) en THF (8 ml) se trató a -78°C con BuLi (1,68M en Hex; 2,23 ml; 1,33 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, la solución se trató con una suspensión de 3-oxetanona (0,24 g; 3,34 mmol) en THF (3 ml). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la t.a. y se agitó adicionalmente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se trató con una solución ac. de NaHSO_4 al 10% (4 ml) y agua y EA diluidos. La capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el alcohol del título, en forma de un sólido blanco (0,2 g, 55% de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,39 (s, 1H); 4,73 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 4,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

Preparación Y: (RS)-4-(5-etinil-4-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación H (1,68 g; 3,11 mmol) y procediendo en forma análoga a la Preparación J, etapas J.i y J.ii (96% de rendimiento para el acoplamiento de Sonogashira y 52% de rendimiento para la remoción del sililo), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de una goma amarilla (0,67 g).

MS (ESI, m/z): 437,02 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{FS}$; $t_{\text{R}} = 0,87$ min.

Preparación Z: 3-(4-etinilfenil)oxetan-3-ol:

Comenzando con el compuesto de la Preparación X y procediendo en forma análoga a la Preparación J, etapas J.i y J.ii (97% de rendimiento para el acoplamiento de Sonogashira, 99% de rendimiento para la desprotección), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color beige claro (0,605 g).

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,43 (s, 1H); 4,77 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,65 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,16 (s, 1H).

Preparación AA: ((1-(4-etinilfenil)ciclopropil)metil) fosfato de di-ter-butilo:

A una solución del compuesto de la Preparación S (0,051 g; 0,3 mmol) en THF (1,8 ml) a 0°C se agregó tetrazol (0,45M en MeCN; 0,12 ml; 1,38 mmol) y di-ter-butil diisopropilfosforamidita (0,36 ml; 1,14 mmol; comercial). La reacción fue agitada a 0°C de un día para el otro. El tetrazol (0,45M en MeCN; 0,12 ml; 1,38 mmol) y la di-ter-butil diisopropilfosforamidita (0,36 ml; 1,14 mmol) se añadieron a 0°C . La reacción prosiguió 2 días a t.a. Se agregó más tetrazol (0,45M en MeCN; 0,04 ml; 0,46 mmol) y di-ter-butil diisopropilfosforamidita (0,12 ml; 0,38 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 40°C durante 3 días más, antes de enfriar hasta 0°C . Luego se añadió H_2O_2 (35%; 3,2 ml) lentamente a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C . Se agregó agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 ml), secadas sobre MgSO_4 y filtradas. El filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título, en forma de un sólido blanco (0,067 g; 62% de rendimiento).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,39–7,43 (m, 2H); 7,29–7,32 (m, 2H); 4,02 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 3,04 (s, 1H); 1,40 (s, 18H); 0,98–1,01 (m, 2H); 0,91–0,94 (m, 2H).

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

A una solución del compuesto de la Preparación S (0,20 g; 1,18 mmol) en DCM (13 ml) se agregó N,N-dimetilglicina (0,13 g; 1,18 mmol), EDC (0,31 g; 1,6 mmol) y DMAP (0,19 g; 1,53 mmol). La reacción fue agitada a t.a. durante 27 h. Se añadió una solución ac. de NaHCO_3 (5%; 5 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (DCM-MeOH), para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite amarillo (0,23 g, 76% de rendimiento).

^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,37–7,41 (m, 2H); 7,26–7,30 (m, 2H); 4,21 (s, 2H); 4,13 (s, 1H); 3,10 (s, 2H); 2,17 (s, 6H); 0,97–1,01 (m, 2H); 0,90–0,94 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 258,07 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$; $t_{\text{R}} = 0,63$ min.

Preparación AC: (R)-5-bromopent-4-in-1,2-diol:

A una solución de (R)-but-3-in-1,2-diol (0,106 g; 1,06 mmol; preparado como se describe en el documento

WO 2013/170030) en acetona (4 ml) se añadió NBS (0,23 g; 1,28 mmol) y, a continuación, AgNO₃ (0,015 g; 0,085 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 2 h. Se agregaron Hept (5 ml) y agua (6 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el

5 compuesto del título, en forma de un sólido blancuzco (0,119 g, 63% de rendimiento).
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,86–3,92 (m, 1H); 3,72–3,77 (m, 1H); 3,56–3,62 (m, 1H); 2,46–2,48 (m, 2H); 2,34–2,39 (m, 1H); 1,90–1,97 (m, 1H).

Preparación AD: (3aR,5S,6aS)–5–(bromoetnil)–2,2–dimetiltetrahidro–4H–ciclopenta[d][1,3]dioxol:

10 Una solución de (3aR,5S,6aS)–5–(2,2–dibromovinil)–2,2–dimetiltetrahidro–4H–ciclopenta[d][1,3]dioxol (2,06 g; 6,32 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2013/170030) en THF seco (15 ml), enfriada a –78°C, se trató con una solución de tBuOK (1M en THF, 28 ml) en gotas, manteniendo la TI por debajo de –67°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a –78°C, luego se diluyó con salmuera (20 ml) y se dejó llegar a t.a. Se agregó Et₂O (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con Et₂O (15 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 ml), secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas, para obtener el compuesto del título,

15 en forma de un aceite amarillo (1,37 g; 88% de rendimiento).
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,60–4,63 (m, 2H); 2,85–2,93 (m, 1H); 2,12–2,17 (m, 2H); 1,51–1,60 (m superpuesto, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,26 (s, 3H).

Preparación AE: (1–(4–iodofenil)ciclopropil)metanol:

20 Comenzando con (1–(4–bromofenil)ciclopropil)metanol (0,45 g; 1,98 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la Preparación B, se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido blanco (0,51 g; 95% de rendimiento).
¹H RMN (500 MHz, d₆–DMSO) δ: 7,59–7,62 (m, 2H); 7,08–7,12 (m, 2H); 4,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 3,49 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 0,81–0,84 (m, 2H); 0,69–0,72 (m, 2H).

Preparación AF: ((3–(bromoetnil)biciclo[1,1,1]pentan–1–il)metoxi)(ter–butil)difenilsilano:

25 *AF.i. Biciclo[1,1,1]pentan–1,3–diildimetanol:*

A una solución de biciclo[1,1,1]pentan–1,3–dicarboxilato de dimetilo (1,74 g; 9,45 mmol; comercial) en THF (12 ml), enfriada a 0°C, se añadió LiAlH₄ (2,4M en THF; 5,29 ml; 12,7 mmol) en gotas, a lo largo de 45 min, manteniendo la TI por debajo de 15°C. La suspensión fue agitada a t.a. durante 3 h. La mezcla cruda fue enfriada hasta 0°C y cuidadosamente desactivada con agua (0,48 ml), NaOH ac. al 15% (0,48 ml) y agua (1,44 ml). La mezcla fue agitada a t.a. durante 35 min. Luego se agregó THF (17 ml) y MgSO₄. La mezcla fue agitada a t.a. durante 10 min. La mezcla fue filtrada y concentrada hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el

30 compuesto del título, en forma de un aceite incoloro (1,2 g; 99% de rendimiento).
¹H RMN (500 MHz, d₆–DMSO) δ: 4,40 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,35 (d, J = 5,6 Hz, 4H); 1,46 (s, 6H).

AF.ii. (3–(((ter–butildifenilsilil)oxi)metil)biciclo[1,1,1]pentan–1–il)metanol:

35 A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral; 0,23 g; 5,67 mmol) en THF (4,5 ml) se añadió lentamente a t.a. una solución de Compuesto intermedio AF.i (0,66 g; 5,16 mmol) en THF (3,3 ml), manteniendo la TI por debajo de 27°C. Después de 1 h de agitación, se añadió una solución de TBDPS–Cl (1,36 ml; 5,16 mmol) en THF (2,8 ml) en gotas, en un lapso de 15 min. La solución se agitó durante 4 h, luego se diluyó en Et₂O (20 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (2 x 20 ml), secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite incoloro (0,49 g; 26% de

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

AF.iii. 3–(((ter–butildifenilsilil)oxi)metil)biciclo[1,1,1]pentan–1–carbaldehído:

45 A una solución de Compuesto intermedio AF.ii (1,09 g; 2,98 mmol) en DCM (6,9 ml), enfriada hasta –10°C, se añadió DIPEA (1,59 ml; 9,31 mmol) en el lapso de 15 min. Luego se añadió una solución de complejo Pyr.SO₃ (45%; 1,44 g; 4,07 mmol) en DMSO (4,03 ml) en gotas, a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0°C y 1 h a t.a. La mezcla de reacción se dividió entre agua (35 ml) y DCM (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas hasta la sequedad. El residuo se evaporó junto con tolueno (2 x 10 ml) y luego se purificó por CC (Hept-EA), para obtener el

50 compuesto del título, en forma de un aceite incoloro (0,94 g; 87% de rendimiento).
¹H RMN (500 MHz, d₆–DMSO) δ: 9,53 (s, 1H); 7,57–7,62 (m, 4H); 7,41–7,49 (m, 6H); 3,68 (s, 2H); 1,86 (s, 6H); 1,01 (s, 9H).

AF.iv. ((3–(bromoetnil)biciclo[1,1,1]pentan–1–il)metoxi)(ter–butil)difenilsilano:

55 Comenzando con el Compuesto intermedio AF.iii (0,45 g; 0,86 mmol) y procediendo sucesivamente de manera

análoga a la Preparación F, etapa F.i (89% de rendimiento) y la Preparación AD (97% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de un aceite amarillo (0,37 g).

^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,55–7,60 (m, 4H); 7,41–7,49 (m, 6H); 3,60 (s, 2H); 1,91 (s, 6H); 1,00 (s, 9H).

Preparación AG: ((1-(bromoetil)ciclopropil)metil)carbamato de *ter*-butilo:

- 5 Comenzando con ((1-formilciclopropil)metil)carbamato de *ter*-butilo (0,5 g; 2,51 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la Preparación U, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite amarillo (0,61 g; 88% de rendimiento).

^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 6,73 (s, 1H); 2,96–3,03 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 0,64–0,79 (m, 4H).

Ejemplos de referencia:

- 10 **Ejemplo de Referencia 1: (RS)-4-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

RE1.i. 5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol:

- 15 Una mezcla de 5-hidroxiindol (2,0 g; 14,8 mmol; comercial), K_2CO_3 (2,5 g; 18,2 mmol), acetona (12 ml) y 1-bromo-but-2-ina (1,3 ml, 14,8 mmol) se calentó hasta reflujo de un día para el otro. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con acetona. El filtrado fue evaporado hasta la sequedad. El residuo crudo fue purificado por CC (DCM-MeOH), para obtener el compuesto del título (1,9 g).

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 10,8 (s, ancho, 1H); 7,20–7,28 (m, 2H); 7,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 6,72 (dd, $J = 2,3, 8,7$ Hz, 1H); 6,31 (s, 1H); 4,66 (s, 2H); 1,80 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 186,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$; $t_{\text{R}} = 0,81$ min.

- 20 *RE1.ii. 2-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)etanol:*

- 25 Una solución de Compuesto intermedio RE1.i (0,8 g; 4,3 mmol) en DMF (29 ml), enfriada hasta 0°C , se trató con NaH (60% en dispersión de aceite, 0,189 g, 4,72 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 30 min. Se añadió carbonato de etileno (1,53 g, 17,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h. Después de enfriarse hasta t.a., se añadió agua (45 ml) y la mezcla se extrajo con EA (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (30 ml), secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas hasta la sequedad. El residuo crudo fue purificado por CC (EA-Hept), para obtener el compuesto del título (todavía contaminado con algún resto de carbonato de etileno) en forma de un aceite amarillo (1,13 g).

- 30 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 7,34 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,76 (dd, $J = 2,4, 8,9$ Hz, 1H); 6,30 (d, $J = 0,4, 3,0$ Hz, 1H); 4,82 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H); 4,67 (c, $J = 2,3$ Hz, 2H); 4,14 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H); 3,66 (c, $J = 5,5$ Hz, 2H); 1,80 (t, $J = 2,3$ Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 230,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$; $t_{\text{R}} = 0,76$ min.

RE1.iii. Metansulfonato de 2-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)etilo:

- 35 A una solución enfriada con hielo de Compuesto intermedio RE1.ii (1,13 g; 4,94 mmol) en DCM (27 ml) se añadieron Et_3N (1,5 ml, 10,8 mmol) y MsCl (0,48 ml, 6,2 mmol). La reacción fue agitada a 0°C durante 1 h, luego durante 30 min a t.a. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO_3 sat. (35 ml). Las dos capas se separaron y la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada hasta la sequedad. El residuo fue purificado por CC (EA-Hept), para obtener el compuesto del título, en forma de un aceite amarillo (1,01 g).

MS (ESI, m/z): 308,1 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,85$ min.

RE1.iv. 5-(but-2-in-1-iloxi)-1-(2-iodoetil)-1H-indol:

- 40 A una solución de Compuesto intermedio RE1.iii (1,01 g; 3,31 mmol) en 2-butanona (15 ml) se añadió NaI (0,9 g, 6,06 mmol). La mezcla se calentó hasta 90°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dividió entre EA (35 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHSO_3 sat. (50 ml) y salmuera (50 ml), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas hasta la sequedad, para obtener el producto del título, en forma de un aceite amarillo (0,96 g).

- 45 MS (ESI, m/z): 340,0 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NOI}$; $t_{\text{R}} = 0,76$ min.

RE1.v. 4-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo:

- 50 A una solución de Compuesto intermedio RE1.iv (0,408 g; 1,2 mmol) y 2-(metilsulfonil)propanoato de etilo (0,268 g, 1,49 mmol) en DMF (2,6 ml) se añadió Cs_2CO_3 (0,9 g, 2,67 mmol). La reacción fue agitada a 80°C durante 1 h. El solvente fue eliminado bajo presión reducida. Se agregó agua (25 ml), luego las dos capas fueron diluidas con EA (35 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (40 ml), secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas hasta la sequedad. El producto crudo fue purificado por CC (EA-Hept), para obtener el compuesto del título, en forma de una goma blanca (0,31 g).

MS (ESI, m/z): 392,0 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,91$ min.

RE1.vi. Ácido 4-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico:

A una solución enfriada con hielo de Compuesto intermedio RE1.v (0,311 g; 0,794 mmol) en THF (7,5 ml), MeOH (1,8 ml) y agua (2,2 ml) se añadió LiOH.H₂O (0,129 g, 1,72 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. de un día para el otro. Los componentes volátiles fueron eliminados *in vacuo*. El pH fue llevado a 2 con la adición de NaHSO₄ ac. al 20%. La capa acuosa se extrajo con EA (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se

5 concentraron para obtener un aceite marrón (0,349 g).
MS (ESI, m/z): 364,0 [M+H⁺] para C₁₈H₂₁NO₅S; t_R = 0,80 min.

RE1.vii. (RS)-4-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A una solución de Compuesto intermedio RE1.vi (0,289 g; 0,794 mmol) en DMF (2,6 ml) se agregó TEA (0,23 ml, 1,65 mmol), HOBT (0,219 g, 1,62 mmol), O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (0,161 g, 1,38 mmol) y EDC (0,229 g, 1,19 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. de un día para el otro. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se dividió entre agua (20 ml) y EA (30 ml). La capa orgánica se lavó con NaHSO₄ al 20% (20 ml), NaHCO₃ sat. (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada hasta la sequedad, para obtener el compuesto del título, en forma de una goma marrón (0,323 g).

15 MS (ESI, m/z): 463,1 [M+H⁺] para C₂₃H₃₀N₂O₆S; t_R = 0,87 min.

RE1.viii. (RS)-4-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A una suspensión de Compuesto intermedio RE1.vii (0,323 g, 0,698 mmol) en etanol (6 ml) se añadió PPTS (0,092 g, 0,366 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 90 min. Después de enfriarse hasta t.a., se agregó agua (13 ml). El solvente se evaporó y el residuo fue purificado por HPLC prep. (Método 2), para obtener el

20 compuesto del título, en forma de una goma amarilla (0,077 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,81 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 1H); 6,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 4,67 (d, J = 2,3 Hz, 2H); 4,17-4,29 (m, 1H); 3,89-4,01 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,56-2,68 (m, 1H); 2,00-2,12 (m, 1H); 1,80 (t, J = 2,3 Hz, 3H); 1,53 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 463,1 [M+H⁺] para C₁₈H₂₂N₂O₅S; t_R = 0,74 min.

25 **Ejemplo de Referencia 2: (RS)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

RE2.i. (2RS)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A una solución del compuesto de la Preparación A (0,188 g; 0,396 mmol) en DME (2 ml) se agregó ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (0,094 g; 0,607 mmol), agua (1 ml), Na₂CO₃ (0,178 g; 1,68 mmol; 4,23 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (0,024 g; 0,0203 mmol; 5 mol%). La mezcla fue agitada a 90°C durante 2 h. Se agregó agua (10 ml) y EA (20 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas hasta la sequedad. El producto

35 crudo fue purificado por CC (DCM-MeOH), para obtener el producto deseado, en forma de un aceite incoloro (0,16 g; 78% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 520,2 [M+H⁺] para C₂₅H₃₀N₃O₆FS; t_R = 0,89 min.

RE2.ii. (RS)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio RE2.i (0,161 g; 0,3 mmol) y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii, se obtuvo el compuesto del título, después de la HPLC prep. (Método 2), en forma

40 de un sólido blanco (0,01 g; 7% de rendimiento).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 10,9 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,75-7,88 (m, 2H); 7,03-7,30 (m, 4H); 4,44-4,63 (m, 1H); 4,26-4,37 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 2,68-2,81 (m, 1H); 2,15-2,26 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 435,9 [M+H⁺] para C₁₈H₂₂N₂O₅S; t_R = 0,76 min.

45 **Ejemplo de Referencia 3: (RS)-(E)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-estiril-1H-indazol-1-il)butanamida:**

RE3.i. (2RS)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((E)-estiril)-1H-indazol-1-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación A (0,308 g; 0,65 mmol) y ácido (E)-2-fenilvinilborónico (0,105 g; 0,71 mmol; comercial), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (78% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (EA-Hept), en forma de un aceite

50 amarillento (0,252 g).

MS (ESI, m/z): 498,2 [M+H⁺] para C₂₆H₃₁N₃O₅S; t_R = 0,92 min.

RE3.ii. (RS)-(E)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-estiril-1H-indazol-1-il)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio RE3.i (0,252 g, 0,5 mmol) y procediendo de manera análoga al Ejemplo

de Referencia 1, etapa RE1.viii, se obtuvo el compuesto del título, después de la HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,01 g; 52% de rendimiento).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 8,07 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,73–7,80 (m, 1H); 7,55–7,65 (m, 3H); 7,30–7,40 (m, 3H); 7,17–7,27 (m, 2H); 4,43–4,57 (m, 1H); 4,21–4,36 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,66–2,80 (m, 1H); 2,13–2,27 (m, 1H); 1,52 (s, 1H). MS (ESI, m/z): 414,19 [M+H⁺] para C₂₀H₂₁N₃O₄S; t_R = 0,80 min.

Ejemplo de Referencia 4: (RS)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-fenetil-1H-indazol-1-il)butanamida:

RE4.i. (2RS)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-fenetil-1H-indazol-1-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Una solución de Compuesto intermedio RE3.i (0,295 g, 0,593 mmol) y 10% de Pd/C (0,16 g) en EtOH (2 ml), THF (3 ml) y DMF (2 gotas) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h a t.a. El catalizador se separó por filtración y se lavó exhaustivamente con EA (2 x6 ml). El filtrado se evaporó bajo presión reducida y se obtuvo el producto del título, en forma de un aceite incoloro (0,267 g).

MS (ESI, m/z): 500,1 [M+H⁺] para C₂₆H₃₃N₃O₅S; t_R = 0,93 min.

RE4.ii. (RS)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-fenetil-1H-indazol-1-il)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio RE4.i. (0,267 g; 0,53 mmol) y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii, se obtuvo el compuesto del título, después de la HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,035 g; 16% de rendimiento).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 10,9 (s, ancho, 1H); 9,23 (s, ancho, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,08–7,33 (m, 7H); 4,37–4,52 (m, 1H); 4,17–4,31 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,83–3,03 (m, 4H); 2,62–2,75 (m, 1H); 2,10–2,26 (m, 1H); 1,50 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 416,18 [M+H⁺] para C₂₆H₃₅N₃O₅S; t_R = 0,80 min.

Ejemplo de Referencia 5: Sal del ácido 4-toluensulfónico de (RS)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((4-(morfolinometil)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)butanoato de etilo:

RE5.i. (RS) 2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((4-(morfolinometil)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)butanoato de etilo:

Se introdujo CuI (0,032 g, 0,167 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,061 g; 0,087 mmol), el compuesto de la Preparación B (0,3 g; 0,666 mmol) y 4-(4-etinilbencil)morfolina (0,161 g; 0,799 mmol; preparada como se describe en el documento WO 2008/154642) en un matraz redondo de dos cuellos. La atmósfera fue purgada con nitrógeno durante 30 min; luego se agregaron THF desgasificado (4 ml) y TEA desgasificada (0,325 ml, 2,33 mmol). La suspensión se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 4 h. Se añadió agua (15 ml) y EA (30 ml). La capa acuosa se extrajo una vez con EA (20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄ y filtradas. Después de la concentración hasta la sequedad, se filtró el residuo (EA) y se obtuvo el compuesto del título contaminado (0,565 g; >100% de rendimiento).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 8,10 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,47–7,58 (m, 4H); 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,41–4,70 (m, 2H); 3,80–4,05 (m superpuesto, 2H); 3,52–3,60 (m, 4H); 3,08 (s, 3H); 2,69–2,87 (m, 1H); 2,30–2,38 (m, 4H); 2,22–2,38 (m superpuesto, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 524,28 [M+H⁺] para C₂₈H₃₃N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

RE5.ii. Sal del ácido 4-toluensulfónico de (RS)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((4-(morfolinometil)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio RE5.i (0,565 g) y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 1, etapas RE1.vi a RE1.viii (saponificación, acoplamiento THP–ONH₂ y desprotección: 15% de rendimiento total), se obtuvo el compuesto del título, después de la HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,110 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,77 (s, ancho, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,54–7,73 (m, 6H); 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,47–4,60 (m, 1H); 4,25–4,43 (m, 3H); 3,89–4,02 (m, 2H); 3,80–4,05 (m superpuesto, 2H); 3,52–3,60 (m, 4H); 3,03 (s, 3H); 2,68–2,81 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,22–2,38 (m superpuesto, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 511,25 [M+H⁺] para C₂₆H₃₅N₃O₅S; t_R = 0,48 min.

Ejemplo de Referencia 6: (RS)-4-(5-((4-aminofenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

RE6.i. (R)-4-(5-((4-aminofenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(2-(trimetilsilil)etoxi)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación B (0,153 g; 0,34 mmol) y 4-etinilanilina (0,047 g; 0,4 mmol; comercial), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (100% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapas RE1.vi a RE1.vii (saponificación y acoplamiento TMS–(CH₂)₂–ONH₂: 58% de rendimiento total), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM–MeOH), en forma de un aceite marrón (0,114 g).

MS (ESI, m/z): 527,25 [M+H⁺] para C₂₆H₃₄N₄O₄SSi; t_R = 0,90 min.

RE6.ii. (RS)-4-(5-((4-aminofenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A una solución enfriada con hielo de Compuesto intermedio RE6.i (0,115 g, 0,218 mmol) en MeCN (4 ml) se añadió eterato de trifluoruro de boro (0,248 ml, 1,96 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC prep. (Método 2) y se obtuvo el producto del título, en forma de una espuma amarilla (0,021 g; 23% de rendimiento).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 8,37 (s, ancho, 2H); 8,06 (s, 1H); 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,54 (s, ancho, 2H); 4,43-4,55 (m, 1H); 4,23-4,34 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,66-2,76 (m, 1H); 2,13-2,24 (m superpuesto, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 427,03 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₄O₄S; t_R = 0,55 min.

Ejemplo de Referencia 7: (RS)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indazol-1-il)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación A (0,189 g, 0,40 mmol) y ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (0,091 g; 0,44 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (100% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (50% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido blanco (0,095 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,02 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,73 (s, 2H); 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,47-4,58 (m, 1H); 4,26-4,38 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,68-2,80 (m, 1H); 2,14-2,27 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 472,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₀N₃O₅F₃S; t_R = 0,80 min.

Ejemplo de Referencia 8: Formiato de (RS)-4-(5-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación D (0,407 g; 0,861 mmol) y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (0,26 g; 0,95 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (33% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (3% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido blanco (0,004 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,03-8,14 (m, 4H); 7,82-7,92 (m, 3H); 7,52-7,62 (m, 2H); 7,40-7,46 (m, 2H); 6,53 (s, ancho, 1H); 4,24-4,42 (m, 1H); 3,97-4,12 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,63-2,75 (m, 1H); 2,07-2,16 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 454,2 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₆O₄S; t_R = 0,82 min.

Ejemplo de Referencia 9: (RS)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-1-il)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación D (0,19 g; 0,40 mmol) y ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (0,119 g; 0,59 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (74% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (34% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de una espuma beige (0,047 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 7,74-7,85 (m, 3H); 7,54-7,59 (m, 1H); 7,37-7,49 (m, 4H); 6,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 4,26-4,40 (m, 1H); 3,96-4,10 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,61-2,71 (m, 1H); 2,06-2,20 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 471,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₁N₂O₅F₃S; t_R = 0,88 min.

Ejemplo de Referencia 10: (RS)-4-(5-(2-fluoro-4-(metiltio)fenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación D (0,176 g; 0,37 mmol) y el compuesto de la Preparación C (0,12 g; 0,44 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (68% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (45% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido blancuzco (0,052 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,40-7,49 (m, 2H); 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,13-7,22 (m, 2H); 6,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 4,26-4,39 (m, 1H); 3,97-4,09 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,61-2,71 (m, 1H); 2,52 (s, 3H); 2,06-2,20 (m, 1H); 1,58 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 471,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₂O₄FS₂; t_R = 0,86 min.

Ejemplo de Referencia 11: (RS)-4-(6-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio E.i (0,318 g; 0,757 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,12 g; 0,44 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (97% de rendimiento), la Preparación A, etapa A.vi (53% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (45% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-

MeOH), en forma de una espuma blancuzca (0,148 g).

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 11,07 (s. ancho, 1H); 9,30 (s. ancho, 1H); 7,52 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,46–7,40 (m, 2H); 7,35 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,96–6,83 (m, 2H); 6,50 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); 4,38–4,21 (m, 1H); 4,07–3,88 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,03 (s, 3H); 2,75–2,56 (m, 1H); 2,22–2,04 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).

5 MS (ESI, m/z): 453,01 [$M+H^+$] para $C_{21}H_{22}N_2O_5F_2S$; $t_R = 0,83$ min.

Ejemplo de Referencia 12: (RS)-4-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

10 Comenzando con el compuesto de la Preparación H (0,104 g, 0,192 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,041 g; 0,24 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii, se obtuvo el compuesto del título, después de haber precipitado del agua en forma de un sólido blancuzco (0,020 g; acoplamiento Suzuki: 42% de rendimiento; desprotección usando PPTS: 56% de rendimiento).

15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 11,06 (s. ancho, 1H); 9,29 (s. ancho, 1H); 7,48 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,43–7,32 (m, 2H); 7,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 6,97–6,86 (m, 2H); 6,56 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 4,44–4,30 (m, 1H); 4,10–3,98 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,03 (s, 3H); 2,76–2,60 (m, 1H); 2,23–2,11 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 452,99 [$M+H^+$] para $C_{21}H_{22}N_2O_5F_2S$; $t_R = 0,83$ min.

Ejemplo de Referencia 13: (RS)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-hidroxi oxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

RE13.i. 3-(4-iodofenil)oxetan-3-ol:

20 Una solución de 1,4-diidobenceno (0,800 g, 2,43 mmol) en THF (8 ml) se trató a -78°C con BuLi (1,68M en Hex; 2,23 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, la solución se trató con una suspensión de 3-oxetanona (0,24 g, 3,34 mmol) en THF (3 ml). Se dejó llegar la mezcla de reacción a la t.a. y se agitó adicionalmente de un día para el otro. La mezcla de reacción se trató con una solución ac. de NaHSO_4 al 10% (4 ml) y agua y EA diluidos. La capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por CC (Hept-EA) y se obtuvo el alcohol del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g; 55% de rendimiento).

25 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,39 (s, 1H); 4,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H).

RE13.ii. 3-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)oxetan-3-ol:

30 Sucesivamente se introdujo Compuesto intermedio RE13.i (1 g; 3,63 mmol), CuI (0,14 g; 0,73 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,26 g; 0,37 mmol), THF (26 ml), trimetilsililacetileno (0,57 ml; 3,99 mmol) y TEA (1,27 ml, 9,07 mmol) en un matraz. La suspensión fue agitada a 50°C durante 1,5 h. Después de enfriarse y concentrarse hasta la sequedad, el residuo fue purificado por CC (Hept-EA), para obtener el compuesto del título (0,9 g, 100% de rendimiento).

35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 6,43 (s, 1H); 4,77 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 4,64 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 0,23 (s, 9H).

RE13.iii. 3-(4-etnilfenil)oxetan-3-ol:

40 Se disolvió Compuesto intermedio RE13.ii (0,9 g, 3,65 mmol) en MeOH (15 ml), se trató con K_2CO_3 (0,9 g) y luego se agitó a t.a. durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida, para obtener el alquino terminal, en forma de un aceite marrón (0,55 g; 86% de rendimiento).

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 7,56–7,61 (m, 2H); 7,45–7,51 (m, 2H); 6,40 (s, 1H); 4,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,13 (s, 1H).

45 **RE13.iv. (RS)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-hidroxi oxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando con el compuesto de la Preparación H (0,276 g, 0,63 mmol) y el Compuesto intermedio RE13.iii (0,203 g; 0,73 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (51% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (26% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido amarronado (0,042 g).

50 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 7,73–7,51 (m, 5H); 7,44–7,28 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 6,45 (m, 1H); 4,79 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H); 4,68 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H); 4,45–4,28 (m, 1H); 4,13–3,96 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,76–2,59 (m, 1H); 2,23–2,08 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 501,01 [$M+H^+$] para $C_{25}H_{25}N_2O_6FS$; $t_R = 0,75$ min.

Ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención:

55 **Ejemplo 1: (R)-4-(5-(2-fluoro-4-(metiltio)fenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-**

(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación I (0,106 g, 0,2 mmol) y el compuesto de la Preparación C (0,07 g; 0,26 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (100% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (31% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título,

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 8,12 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,65–7,72 (m, 1H); 7,43–7,58 (m, 2H); 7,12–7,25 (m, 2H); 4,42–4,59 (m, 1H); 4,25–4,39 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,67–2,80 (m, 1H); 2,51 (s. superpuesto, 3H); 2,14–2,28 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 452,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₄FS₂; t_R = 0,83 min.

10 Ejemplo 2: (R)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*2.i. (RS)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

Comenzando con el compuesto de la Preparación D (0,204 g, 0,43 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,151 g; 0,89 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (87% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (67% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido de color beige (0,095 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,0 (s. ancho, 1H); 9,27 (s. ancho, 1H); 7,64 (s. ancho, 1H); 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,38–7,46 (m, 2H); 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,82–6,92 (m, 2H); 6,48 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 4,25–4,38 (m, 1H); 3,96–4,08 (m, 1H); 3,16 (s, 3H); 3,14 (s, 3H); 2,61–2,73 (m, 1H); 2,07–2,20 (m, 1H); 1,58 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 435,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₂O₅FS; t_R = 0,82 min.

2.ii. (R)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

El Compuesto intermedio 2.i (0,05 g) se separó por HPLC quiral semipreparativa Método C (MeCN–MeOH–EtOH–TFA 8–1–1–0,002; caudal de flujo: 24 ml/min; detección UV a 210 nm), los tiempos de retención respectivos de las muestras analíticas (caudal de flujo: 1,2 ml/min) fueron de 6,3 y 10,4 min. El (R)-enantiómero del título, identificado como el segundo compuesto eluido, se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,014 g).

MS (ESI, m/z): 435,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₂O₅FS; t_R = 0,82 min.

Ejemplo 3: (R)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*3.i. 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indazol:*

Comenzando con 5-bromo-1H-indazol (9,1 g, 46,2 mmol; comercial) y ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (8,24 g; 48,5 mmol) y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept–EA), en forma de un sólido blanco (7,74 g; 69% de rendimiento).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 13,12 (s. ancho, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,57–7,63 (m, 1H); 7,41–7,52 (m, 2H); 6,84–6,98 (m, 2H); 3,82 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 243,2 [M+H⁺] para C₁₄H₁₁N₂O₂F; t_R = 0,84 min.

3.ii. (R)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio 3.i (4,07 g, 15,1 mmol) y procediendo en forma análoga a la Preparación I, etapa I.1 (alquilación: 69% de rendimiento), la Preparación A, etapa A.vi (saponificación y acoplamiento con THPO–NH₂: 33% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (desprotección con PPTS: 88% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de haber precipitado del agua, en forma de un sólido blanco (3,04 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,0 (s. ancho, 1H); 9,24 (s. ancho, 1H); 8,11 (d, J = 0,4 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,42–7,54 (m, 2H); 6,84–6,97 (m, 2H); 4,45–4,59 (m, 1H); 4,24–4,37 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,67–2,79 (m, 1H); 2,15–2,27 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 436,1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₂O₅FS; t_R = 0,77 min.

Ejemplo 4: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,143 g, 0,34 mmol) y alcohol 4-iodobencílico (0,091 g, 0,39 mmol; comercial), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (86% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (49% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de una espuma amarillenta (0,062 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,01 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,46–7,57 (m, 3H); 7,31–7,38 (m, 2H); 5,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,46–4,58 (m, 3H); 4,23–4,36 (m, 1H); 3,02 (s, 1H); 2,66–2,81 (m, 1H); 2,13–2,28 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 441,97 [M+H⁺] para C₂₂H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

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

5 Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,136 g; 0,32 mmol) y el compuesto de la Preparación K (0,083 g; 0,37 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (93% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (39% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de una espuma amarillada (0,051 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 8,13 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,70 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,45-4,58 (m, 3H); 4,23-4,36 (m, 1H); 3,98-4,12 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,64-2,80 (m, 1H); 2,13-2,28 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).

10 MS (ESI, m/z): 431,93 [M+H⁺] para C₂₀H₂₁N₃O₆S; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 6: (R)-4-(5-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

15 Comenzando con el compuesto de la Preparación I (0,109 g; 0,21 mmol) y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (0,044 g; 0,31 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 2, etapa RE2.i (100% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (9% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido blanco (0,019 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,06-8,16 (m, 6H); 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,85-7,89 (m, 2H); 7,67-7,71 (m, 1H); 7,58-7,63 (m, 1H); 4,48-4,60 (m, 1H); 4,26-4,38 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,68-2,80 (m, 1H); 2,16-2,28 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

20 MS (ESI, m/z): 455,2 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₆O₄S; t_R = 0,73 min.

Ejemplo 7: (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

25 Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,159 g; 0,38 mmol) y 4-iodo-2-metilbut-3-in-2-ol (0,091 g; 0,43 mmol; preparado como se informa en Rajender Reddy et al. en *Tetrahedron Lett.* (2010), **51**, 2170-2173), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (100% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (13% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido amarillo (0,024 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 10,9 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,44-4,58 (m, 1H); 4,22-4,38 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,63-2,76 (m, 1H); 2,11-2,26 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,41 (s, 6H).

30 MS (ESI, m/z): 417,9 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 8: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

35 Comenzando con el compuesto de la Preparación I (0,16 g; 0,38 mmol) y 2-(4-etinilfenil)propan-2-ol (0,114 g; 0,435 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2006/099972), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (100% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (40% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 1), en forma de un sólido amarillo (0,073 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,41-7,57 (m superpuesto, 5H); 4,43-4,57 (m, 1H); 4,22-4,36 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,66-2,79 (m, 1H); 2,12-2,27 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,41 (m, 6H).

40 MS (ESI, m/z): 469,9 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 9: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

45 Comenzando con el compuesto de la Preparación L (0,2 g; 0,4 mmol) y (4-etinilfenil)metanol (0,064 g, 0,48 mmol; comercial), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (93% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (35% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido de color beige (0,058 g).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,0 (m, 1H); 9,27 (m, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,57-7,39 (m, 4H); 7,57-7,39 (m, 3H); 6,47 (m, 1H); 5,23 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,50 (d, 2H); 4,37-4,25 (m, 1H); 4,07-3,95 (m, 1H); 3,01 (m, 3H); 2,72-2,60 (m, 1H); 2,19-2,06 (m, 1H); 1,57 (m, 3H).

50 MS (ESI, m/z): 441,2 [M+H⁺] para C₂₃H₂₄N₂O₅S; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 10: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

55 Comenzando con el compuesto de la Preparación L (0,189 g; 0,365 mmol) y el Compuesto intermedio RE13.iii

(0,078 g; 0,4 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (100% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (53% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blancuzco (0,104 g).

- 5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 11,05 (m, 1H); 9,29 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,56 (m, 3H); 7,48 (m, 1H); 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 6,50 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); 6,46 (s, 1H); 4,79 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 4,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 4,39–4,28 (m, 1H); 4,07–3,97 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,74–2,62 (m, 1H); 2,18–2,08 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 483,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,73$ min.

Ejemplo 11: (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxi oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- 10 Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,141 g, 0,36 mmol) y el compuesto de la Preparación K (0,087 g; 0,39 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (45% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (46% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de una espuma amarillada (0,030 g).
15 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 11,05 (s. ancho, 1H); 9,28 (s. ancho, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,58–7,47 (m, 2H); 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 4,72 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); 4,56 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); 4,39–4,28 (m, 1H); 4,07–3,95 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,71–2,60 (m, 1H); 2,17–2,06 (m, 1H); 1,57 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 431,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,70$ min.

Ejemplo 12: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-hidroxi oxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- 20 Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,151 g; 0,36 mmol) y el Compuesto intermedio RE13.i (0,113 g; 0,41 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (90% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (53% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,058 g).
25 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 8,12 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,51–7,73 (m, 6H); 6,42 (s, 1H); 4,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 4,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 4,43–4,58 (m, 1H); 4,20–4,39 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,67–2,84 (m, 1H); 2,14–2,27 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 483,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,69$ min.

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

- 30 Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,154 g; 0,36 mmol) y el compuesto de la Preparación N (0,113 g; 0,41 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (94% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (38% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,058 g).
35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 10,9 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,78 (s, 1H); 4,43–4,59 (m, 1H); 4,21–4,36 (m, 1H); 3,48 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H); 3,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H); 3,00 (s, 3H); 2,64–2,78 (m, 1H); 2,06–2,27 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 447,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$; $t_{\text{R}} = 0,72$ min.

Ejemplo 14: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi etil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- 40 Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,154 g; 0,36 mmol) y 2-(4-iodofenil)etanol (0,103 g; 0,41 mmol; comercial), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (85% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (48% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido amarillo (0,068 g).
45 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 11,0 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 4,41–4,59 (m, 1H); 4,22–4,35 (m, 1H); 3,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 3,01 (s, 3H); 2,64–2,80 (m superpuesto, 3H); 2,10–2,27 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 456,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,71$ min.

Ejemplo 15: (R)-4-(6-fluoro-5-((4-(3-hidroxi oxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- 50 15.i. (RS)-4-(6-fluoro-5-((4-(3-hidroxi oxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación O (0,306 g, 0,84 mmol) y el Compuesto intermedio RE13.i (0,264 g; 0,95 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (88% de rendimiento) y al Ejemplo 1, etapas RE1.vi a RE1.viii (saponificación, acoplamiento THP-ONH₂, desprotección: 41% de rendimiento total), se obtuvo el compuesto del título, después de la HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,151 g).

- 55

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,05 (s. ancho, 1 H); 9,27 (s. ancho, 1 H); 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,50–7,43 (m, 2H); 6,49 (m, 1H); 6,42 (m, 1H); 4,77 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,67 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,37–4,18 (m, 1H); 4,03–3,86 (m, 1H). 3,01 (s, 3H); 2,75–2,55 (m, 1H); 2,18–2,00 (m, 1H); 1,57 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 501,1 [M+H⁺] para C₂₅H₂₅N₂O₆FS; t_R = 0,75 min.

5 **15.ii. (R)-4-(6-fluoro-5-((4-(3-hidroxiojetan-3-il)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Se separó el Compuesto intermedio 15.i (0,150 g) por HPLC quiral semipreparativa Método A (Hept-EtOH-TFA-DEA 1-1-0,01-0,05; caudal de flujo: 20 ml/min; detección UV a 276 nm), los tiempos de retención respectivos (caudal de flujo: 1,0 ml/min) fueron de 10,1 y 12,9 min. El título (*R*)-enantiómero, identificado como el segundo compuesto eluido, se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,052 g; 41% de rendimiento).

10 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,05 (s. ancho, 1 H); 9,27 (s. ancho, 1 H); 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,50–7,43 (m, 2H); 6,49 (m, 1H); 6,42 (m, 1H); 4,77 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,67 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 4,37–4,18 (m, 1H); 4,03–3,86 (m, 1H). 3,01 (s, 3H); 2,75–2,55 (m, 1H); 2,18–2,00 (m, 1H); 1,57 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 501,1 [M+H⁺] para C₂₅H₂₅N₂O₆FS; t_R = 0,75 min.

15 **Ejemplo 16: Clorhidrato de (R)-N-hidroxi-4-(5-(((R)-1-hidroxietil)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,157 g; 0,374 mmol) y (*R*)-1-(4-iodofenil)etan-1-ol (0,106 g; 0,427 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (88% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (32% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, en forma de un sólido de color beige (0,050 g) recuperado por filtración del agua.

20 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,45–7,56 (m, 3H); 7,32–7,40 (m, 2H); 4,67–4,77 (m, 1H); 4,44–4,58 (m, 1H); 4,21–4,35 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,66–2,85 (m, 1H); 2,11–2,31 (m, 1H); 1,53 (s, 1H); 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
MS (ESI, m/z): 455,9 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

25 **Ejemplo 17: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

17.i. Acetato de ((1S,2S)-2-((1-((3R)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-1H-indol-5-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,141 g; 0,36 mmol) y el compuesto de configuración (1S,2S) de la Preparación P, (0,088 g; 0,39 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite amarillado (0,076 g; 43% de rendimiento).

30 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,45 (m, 1H); 7,86–7,76 (m, 1H); 7,66–7,46 (m, 2H); 7,38–7,26 (m, 1H); 6,50 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 4,36–4,23 (m, 1H); 4,09–3,91 (m, 3H); 3,86–3,79 (m, 1H); 3,63–3,43 (m, 1H); 3,03 (s, 1,5H); 3,01 (s, 1,5H); 2,75–2,60 (m, 1H); 2,22–2,06 (m, 1H); 2,04–1,98 (m, 3H); 1,72 (m, 3H); 1,58 (m, 6H); 1,23 (m, 1H); 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 1,11–0,90 (m, 2H).
MS (ESI, m/z): 555,1 [M+H⁺] para C₂₉H₃₄N₂O₇S; t_R = 0,70 min.

17.ii. (2R)-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando con el Compuesto intermedio 17.i (0,0765 g; 0,138 mmol) en MeOH (0,7 ml) se añadió K₂CO₃ (0,0381 g; 0,276 mmol). La suspensión fue agitada a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (6 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM-MeOH (9-1, 3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,063 g; 89% de rendimiento).

35 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,44 (m, 1H); 7,85–7,76 (m, 1H); 7,65–7,45 (m, 2H); 7,37–7,28 (m, 1H); 6,53–6,47 (m, 1H); 5,03 (m, 1H); 4,68 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,41–4,25 (m, 1H); 4,15–3,99 (m, 2H); 3,58–3,35 (m, 2H); 3,30–3,22 (m superpuesto, 1H); 3,02 (m, 3H); 2,69–2,50 (m, 1H); 2,20–2,08 (m, 1H); 1,71 (m, 3H); 1,56 (m, 6H); 1,45–1,35 (m, 1H); 1,27–1,20 (m, 1H); 0,88 (m, 2H).
MS (ESI, m/z): 512,96 [M+H⁺] para C₂₇H₃₂N₂O₆S; t_R = 0,87 min.

50 **17.iii. (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando con el Compuesto intermedio 17.ii (0,063 g, 0,12 mmol) y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (34% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido de color beige (0,018 g).

55 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 9,27 (s. ancho, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,52–7,45 (m, 2H); 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 4,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,38–4,24 (m, 1H); 4,08–3,94 (m, 1H); 3,46–3,34 (m, 1H); 3,30–3,20 (m superpuesto, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,74–2,58 (m, 1H); 2,19–2,04 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,46–1,35 (m, 2H); 0,95–0,79 (m,

2H).

MS (ESI, m/z): 429,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₄N₂O₅S; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 18: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

5 Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,136 g; 0,32 mmol) y el compuesto de configuración (1R,2R) de la Preparación P (0,095 g; 0,43 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo 17, etapas 17.i a 17.iii (acoplamiento de Sonogashira: 37% de rendimiento; escisión del acetato: 89% de rendimiento; desprotección: 55% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un aceite amarronado (0,027 g).

10 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 9,27 (s, ancho, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,52–7,45 (m, 2H); 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 4,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,38–4,24 (m, 1H); 4,08–3,94 (m, 1H); 3,46–3,34 (m, 1H); 3,30–3,20 (m, superpuesto, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,74–2,58 (m, 1H); 2,19–2,04 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,46–1,35 (m, 2H); 0,95–0,79 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 429,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₄N₂O₅S; t_R = 0,74 min.

15 **Ejemplo 19: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,114 g; 0,27 mmol) y el compuesto de configuración (1S,2S) de la Preparación Q (0,085 g; 0,31 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (76% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (29% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,029 g).

20 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,50–4,59 (m, 1H); 4,26–4,35 (m, 1H); 3,45–3,52 (m, 1H); 3,35 (m superpuesto, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,71–2,81 (m, 1H); 2,18–2,27 (m, 1H); 1,80–1,87 (m, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,28–1,36 (m, 1H); 0,86–0,97 (m, 2H).

25 MS (ESI, m/z): 481,9 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,75 min.

Ejemplo 20: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

30 Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,114 g; 0,27 mmol) y el compuesto de configuración (1R,2R) de la Preparación Q (0,085 g; 0,31 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (90% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (5% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,006 g).

35 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,56 (dd, J = 1,0, 8,7 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 4,50–4,59 (m, 1H); 4,26–4,35 (m, 1H); 3,45–3,52 (m, 1H); 3,35 (m superpuesto, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,71–2,81 (m, 1H); 2,18–2,27 (m, 1H); 1,80–1,87 (m, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,28–1,36 (m, 1H); 0,86–0,97 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 481,9 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,75 min.

40 **Ejemplo 21: (R)-4-(5-(((R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,137 g; 0,32 mmol) y (R)-1-(4-iodofenil)-1,2-etandiol (0,1 g; 0,37 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (76% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (44% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,051 g).

45 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 5,35 (m, 1H); 4,50–4,61 (m, 2H); 4,32 (m, 1H); 3,43–3,47 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,77 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 1,56 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 471,9 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,62 min.

50 **Ejemplo 22: (R)-4-(5-(((S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,137 g; 0,32 mmol) y (S)-1-(4-iodofenil)-1,2-etandiol (0,1 g; 0,37 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (64% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (60% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,060 g).

55 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 5,35 (m, 1H); 4,50–4,61 (m, 2H); 4,32 (m, 1H); 3,43–3,47 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,77 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 1,56 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 471,9 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 23: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-1-hidroxi-etil)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,157 g; 0,374 mmol) y (S)-1-(4-iodofenil)etan-1-ol (0,106 g; 0,427 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (88% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (40% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido amarillo (0,069 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 10,90 (s. ancho, 1H); 9,26 (s. ancho, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 5,26 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,76 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 455,9 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 24: (R)-4-(5-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,145 g; 0,34 mmol) y el compuesto de la Preparación R (0,082 g; 0,39 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (67% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (3% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,003 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 10,90 (s. ancho, 1H); 9,28 (s. ancho, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,28 (s. ancho, 1H); 6,68 (s. ancho, 1H); 4,53 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,73 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,34 (s, 6H).

MS (ESI, m/z): 418,1 [M+H⁺] para C₂₀H₂₄N₄O₄S; t_R = 0,55 min.

Ejemplo 25: (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación L (0,189 g; 0,365 mmol) y el compuesto de la Preparación S (0,092 g; 0,47 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (100% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (53% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de filtrar y lavar con agua, en forma de un sólido blancuzco (0,096 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,08 (s. ancho, 1H); 9,30 (s. ancho, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 3H); 6,50 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 4,73 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,29-4,38 (m, 1H); 3,99-4,07 (m, 1H); 3,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,63-2,72 (m, 1H); 2,11-2,19 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 0,86-0,90 (m, 2H); 0,76-0,80 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 483,1 [M+H⁺] para C₂₆H₂₈N₂O₅S; t_R = 0,81 min.

Ejemplo 26: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,120 g; 0,28 mmol) y el compuesto de configuración (1S,2S) de la Preparación P (0,071 g; 0,32 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo 17, etapas 17.i a 17.iii (acoplamiento de Sonogashira: 67% de rendimiento; escisión del acetato: 68% de rendimiento; desprotección: 12% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un aceite amarronado (0,007 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,48-4,58 (m, 1H); 4,25-4,35 (m, 1H); 3,39-3,46 (m, 1H); 3,22-3,30 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,68-2,78 (m, 1H); 2,15-2,25 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,39-1,47 (m, 2H); 0,82-0,96 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 429,9 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 27: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,133 g; 0,31 mmol) y 2-(4-iodofenoxi)etanol (0,096 g; 0,36 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (69% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (82% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,085 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 10,1 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,50-4,58 (m, 1H); 4,23-4,36 (m, 1H); 4,03 (t, J = 4,9 Hz, 2H); 3,71-3,75 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,71-2,81 (m, 1H); 2,17-2,28 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 471,9 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 28: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,130 g; 0,31 mmol) y 2-hidroxi-N-(4-iodofenil)acetamida (0,096 g; 0,36 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5,

etapa RE5.i (42% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (82% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,085 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,00 (s, 1H); 9,88 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 5,70 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,50–4,58 (m, 1H); 4,27–4,35 (m, 1H); 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,72–2,81 (m, 1H); 2,18–2,26 (m, 1H); 1,56 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 484,8 [M+H⁺] para C₂₃H₂₄N₄O₆S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 29: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación L (0,180 g, 0,43 mmol) y 2-(4-etnilfenil)propan-2-ol (0,147 g; 0,43 mmol; comercial), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (45% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (47% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,043 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,08 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,45–7,56 (m, 6H); 7,33 (dd, J = 1,0, 8,4 Hz, 1H); 6,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 5,10 (s, 1H); 4,30–4,38 (m, 1H); 4,00–4,08 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,65–2,72 (m, 1H); 2,10–2,19 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,44 (s, 6H).

MS (ESI, m/z): 469,0 [M+H⁺] para C₂₅H₂₈N₂O₅S; t_R = 0,79 min.

Ejemplo 30: (R)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación T (0,288 g; 0,533 mmol) y el Compuesto intermedio RE13.i (0,105 g; 0,6 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (51% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (33% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,046 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,66–7,69 (m, 2H); 7,56–7,63 (m, 4H); 6,49 (s, 1H); 4,79 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 4,68 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 4,54–4,61 (m, 1H); 4,29–4,37 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,74–2,81 (m, 1H); 2,19–2,26 (m, 1H); 1,56 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 501,9 [M+H⁺] para C₂₄H₂₄N₃O₆FS; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 31: (R)-4-(4-fluoro-5-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Se añadió CuCl (0,004 g, 0,042 mmol) a una solución de nBuNH₂ (30% en agua, 0,46 ml) a t.a. y se agregó NH₂OH.HCl (0,039 g; 0,57 mmol). Se añadió el compuesto de la Preparación T (0,201 g; 0,46 mmol) y la solución fue inmediatamente enfriada con hielo. El compuesto de configuración (1S,2S) de la Preparación P (0,087 g, 0,40 mmol) se añadió de una sola vez. La reacción prosiguió a t.a. durante 1,75 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (7 ml) y se extrajo cuatro veces con EA (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para obtener una mezcla cruda. Esta última fue convertida en el compuesto del título procediendo de manera análoga al Ejemplo 17, etapas 17.ii a 17.iii (escisión del acetato y desprotección). Después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), se obtuvo una espuma amarillenta (0,019 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,05 (s. ancho, 1H); 9,26 (s. ancho, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,51–7,55 (m, 2H); 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,51–4,59 (m, 1H); 4,27–4,35 (m, 1H); 3,39–3,46 (m, 1H); 3,23–3,28 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,70–2,78 (m, 1H); 2,15–2,23 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,41–1,48 (m, 2H); 0,92–0,97 (m, 1H); 0,85–0,90 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 447,95 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 32: (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxitietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,18 g; 0,43 mmol) y el compuesto de la Preparación N (0,135 g; 0,55 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (48% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (28% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,025 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,07 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 4,30–4,40 (m, 1H); 3,99–4,08 (m, 1H); 3,51 (d, J = 9,6 Hz, 2H); 3,38 (d, J = 9,6 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 2,62–2,70 (m, 1H); 2,07–2,16 (m, 1H); 1,58 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 468,98 [M+H⁺] para C₂₅H₂₈N₂O₅S; t_R = 0,79 min.

Ejemplo 33: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,105 g; 0,25 mmol) y el compuesto de configuración (1R,2R) de la Preparación Q (0,090 g; 0,32 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (87% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (3% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,004 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,09 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 6,50 (s, 1H); 4,65 (s. ancho, 1H); 4,29–4,39 (m, 1H); 3,98–4,08 (m, 1H); 3,45–3,54 (m, 1H); 3,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,63–2,72 (m, 1H); 2,10–2,20 (m, 1H); 1,83 (s. ancho, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,32 (s. ancho, 1H); 0,86–0,98 (m, 2H).

5 MS (ESI, m/z): 480,9 [M+H⁺] para C₂₆H₂₈N₂O₅S; t_R = 0,79 min.

Ejemplo 34: (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

34.i. (2R)-4-(5-((1-(((ter-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

10 Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,150 g; 0,35 mmol) y el compuesto de la Preparación U (0,170 g; 0,40 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH gradiente), en forma de un aceite amarillento (0,11 g; 41% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 751,9 [M+H⁺] para C₄₂H₄₉N₃O₆SSi; t_R = 1,14 min.

15 34.ii. (R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

A una solución del Compuesto intermedio 34.i (0,111 g; 0,147 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió ácido (±)-alcanfor-10-sulfónico (0,034 g; 0,147 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo fue absorbido en THF (2 ml). Se agregó una solución de TBAF (1M en THF; 0,9 ml). La mezcla fue agitada a t.a. de un día para el otro. La mezcla cruda fue purificada por HPLC prep. (Método 1), para obtener el compuesto del título, en forma de un sólido blanco (0,014 g).

20 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 8,14 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 8,03 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H); 5,03 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,49–4,57 (m, 1H); 4,26–4,35 (m, 1H); 3,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 2,69–2,79 (m, 1H); 2,15–2,24 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 0,91–0,97 (m, 2H); 0,84–0,90 (m, 2H).

25 MS (ESI, m/z): 430,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 35: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-1-hidroxi)etil)fenil)etil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

30 Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,120 g; 0,287 mmol) y (S)-1-(4-iodofenil)etan-1-ol (0,071 g; 0,287 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (27% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (33% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blanco (0,011 g).

35 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,07 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 4,30–4,40 (m, 1H); 3,99–4,08 (m, 1H); 3,51 (d, J = 9,6 Hz, 2H); 3,38 (d, J = 9,6 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 2,62–2,70 (m, 1H); 2,07–2,16 (m, 1H); 1,58 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 455,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₂O₅S; t_R = 0,76 min.

Ejemplo 36: (R)-4-(4-fluoro-5-((4-(2-hidroxi)etil)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

40 Comenzando con el compuesto de la Preparación T (0,154 g; 0,352 mmol) y 2-(4-iodofenil)etanol (0,093 g; 0,375 mmol; comercial), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (94% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (8% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 1), en forma de un sólido amarillento (0,013 g).

45 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,05 (s. ancho, 1H); 9,26 (s. ancho, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,54–7,60 (m, 2H); 7,45–7,52 (m, 2H); 7,26–7,33 (m, 2H); 4,68 (s. ancho, 1H); 4,52–4,61 (m, 1H); 4,28–4,37 (m, 1H); 3,58–3,66 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,17–2,82 (m superpuesto, 4H); 1,55 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 474,0 [M+H⁺] para C₂₃H₂₄N₃O₅FS; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 37: (R)-4-(4-fluoro-5-((R)-1-hidroxi)etil)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

50 Comenzando con el compuesto de la Preparación T (0,154 g; 0,352 mmol) y (R)-1-(4-iodofenil)etan-1-ol (0,106 g; 0,427 mmol; comercial), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (65% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (44% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH gradiente), en forma de una espuma blancuzca (0,048 g).

55 ¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,04 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,55–7,60 (m, 2H); 7,51–7,54 (m, 2H); 7,39–7,42 (m, 2H); 5,27 (d, J = 4,3 Hz, 1H); 4,72–4,79 (m, 1H); 4,53–4,61 (m, 1H); 4,29–4,37 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,73–2,81 (m, 1H); 2,17–2,26 (m, 1H); 1,56 (s, 3H); 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 474,0 [M+H⁺] para C₂₃H₂₄N₃O₅FS; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 38: (R)-4-(4-fluoro-5-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación T (0,118 g; 0,27 mmol) y el compuesto de la Preparación K (0,093 g; 0,375 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo 31 (23% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (28% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido blancuzco (0,013 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,07 (s. ancho, 1H); 9,28 (s. ancho, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,54–7,63 (m, 2H); 6,81 (s, 1H); 4,74 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,53–4,61 (m superpuesto, 1H); 4,56 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,29–4,36 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,70–2,79 (m, 1H); 2,16–2,25 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 450,9 [M+H⁺] para C₂₀H₂₀N₃O₆FS; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 39: (R)-4-(4-fluoro-5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación T (0,073 g; 0,167 mmol) y el compuesto de la Preparación U (0,079 g; 0,19 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo 31 (23% de rendimiento) y al Ejemplo 34, etapa 34.ii (24% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 1), en forma de un sólido blancuzco (0,012 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,03 (s. ancho, 1H); 9,25 (s. ancho, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,51–7,56 (m, 2H); 5,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,51–4,59 (m, 1H); 4,27–4,35 (m, 1H); 3,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,02 (s, 3H); 2,70–2,78 (m, 1H); 2,15–2,23 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 0,94–0,97 (m, 2H); 0,87–0,91 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 448,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 40: (R)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación T (0,11 g, 0,25 mmol) y el compuesto de la Preparación V (0,074 g; 0,254 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (76% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (16% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 1), en forma de una espuma amarillenta (0,016 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,05 (s. ancho, 1H); 9,27 (s. ancho, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,53–7,61 (m, 4H); 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 5,15–5,19 (m, 1H); 4,70–4,74 (m, 4H); 4,53–4,61 (m, 1H); 4,29–4,37 (m, 1H); 3,73 (d, J = 4,5 Hz, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,74–2,81 (m, 1H); 2,19–2,26 (m, 1H); 1,56 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 517,0 [M+H⁺] para C₂₅H₂₆N₃O₆FS; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 41: (R)-4-(6-fluoro-5-(((1R*,2R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

41.i. (2R)-4-(5-(((1R,2R*)-2-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

Comenzando con el compuesto de la Preparación E (0,093 g, 0,2 mmol) y el compuesto de la Preparación G (0,088 g, 0,44 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-ÉA), en forma de una goma marrón (0,061 g; 44% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 645,01 [M+H⁺] para C₃₃H₄₅N₂O₆FSSi; t_R = 1,13 min.

41.ii. (2R)-4-(6-fluoro-5-(((1R,2R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

A una solución de Compuesto intermedio 41.i (0,061 g; 0,101 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió 1M de TBAF en THF (0,2 ml; 0,2 mmol). La reacción fue agitada a t.a. durante 1 h. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por CC (DCM/MeOH), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido marrón anaranjado (0,04 g, 74% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 531,01 [M+H⁺] para C₂₇H₃₁N₂O₆FS; t_R = 0,88 min.

41.iii. (R)-4-(6-fluoro-5-(((1R,2R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

Comenzando con el Compuesto intermedio 41.ii (0,04 g; 0,074 mmol) y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de una espuma blancuzca (0,01 g; 32% de rendimiento).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 9,26 (s. ancho, 1H); 7,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,51–7,43 (m, 2H); 6,48 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 4,68 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,34–4,19 (m, 1H); 4,01–3,88 (m, 1H); 3,51–3,37 (superpuesto, m, 1H); 3,30–3,20 (superpuesto, m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,71–2,50 (superpuesto, m, 1H); 2,21–2,01 (m, 1H); 1,56 (s, 3H); 1,43 (m, 2H); 0,91 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 446,99 [M+H⁺] para C₂₂H₂₃N₂O₅FS; t_R = 0,76 min.

Ejemplo 42: (R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,120 g; 0,28 mmol) y el compuesto de configuración (1R,2R) de la Preparación P (0,071 g; 0,32 mmol), y procediendo de manera análoga al Ejemplo 31 (95% de rendimiento) y al Ejemplo 17, etapas 17.ii y 17.iii (escisión del acetato: 95% de rendimiento; desprotección: 56% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido marrón (0,064 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,0 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,48–4,58 (m, 1H); 4,25–4,35 (m, 1H); 3,39–3,46 (m, 1H); 3,22–3,30 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,68–2,78 (m, 1H); 2,15–2,25 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,39–1,47 (m, 2H); 0,82–0,96 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 430,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₅S; t_R = 0,58 min.

Ejemplo 43: (R)-4-(5-((2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,120 g; 0,287 mmol) y (3-fluoro-4-iodofenil)metanol (0,073 g; 0,287 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (31% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (42% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido amarillo (0,017 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,08 (s. ancho, 1H); 9,32 (s. ancho, 1H); 7,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,54–7,60 (m, 2H); 7,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 7,34 (dd, J = 1,3, 8,5 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 10,7 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,52 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 5,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,31–4,39 (m, 1H); 4,00–4,08 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 2,65–2,74 (m, 1H); 2,11–2,19 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 459,0 [M+H⁺] para C₂₃H₂₃N₂O₅FS; t_R = 0,76 min.

Ejemplo 44: (R)-4-(5-((4-((R)-1,2-dihidroxi)etil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,120 g; 0,287 mmol) y (R)-1-(4-iodofenil)etan-1,2-diol (0,076 g; 0,287 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (27% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (44% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido amarillo (0,016 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,07 (m, 1H); 9,32 (m, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,51 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 5,33 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 4,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,44 (d, J = 3,6 Hz, 3H); 3,04 (s, 3H); 2,69 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 470,1 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₂O₆S; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 45: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi)etil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación M (0,120 g; 0,287 mmol) y 2-(4-iodofenil)etanol (0,071 g; 0,287 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (72% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.viii (42% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido gris (0,04 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,06 (s. ancho, 1H); 9,31 (s. ancho, 1H); 7,78 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,33 (dd, J = 1,3, 8,5 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 4,68 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 4,30–4,38 (m, 1H); 4,00–4,07 (m, 1H); 3,60–3,65 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,65–2,72 (m, 2H); 2,10–2,20 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 455,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₂O₅S; t_R = 0,76 min.

Ejemplo 46: (R)-4-(6-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación W (0,110 g; 0,25 mmol) y el compuesto de configuración (1S,2S) de la Preparación P (0,061 g; 0,28 mmol), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo 31 y al Ejemplo 17, etapas 17.ii y 17.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de una espuma beige (0,024 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,03 (s. ancho, 1H); 9,26 (s. ancho, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,09 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 4,68–4,73 (m, 1H); 4,44–4,52 (m, 1H); 4,20–4,27 (m, 1H); 3,40–3,45 (m, 1H); 3,23–3,36 (m superpuesto, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,68–2,76 (m, 1H); 2,14–2,22 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,42–1,49 (m, 2H); 0,92–0,97 (m, 1H); 0,85–0,90 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 449,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 47: (R)-4-(6-fluoro-5-((4-(2-hidroxietil)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación W (0,097 g; 0,222 mmol) y 2-(4-iodofenil)etanol (0,058 g; 0,233 mmol; comercial), y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (51% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.iii (10% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 1), en forma de un sólido de color beige (0,006 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,07 (s. ancho, 1H); 9,26 (s. ancho, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,68 (t, J = 5,1 Hz, 1H); 4,47-4,54 (m, 1H); 4,22-4,29 (m, 1H); 3,60-3,65 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,71-2,78 (m superpuesto, 1H); 2,16-2,25 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 473,95 [M+H⁺] para C₂₃H₂₄N₃O₅FS; t_R = 0,73 min.

Ejemplo 48: Dihidrógeno fosfato de (R)-(1-(4-((1-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-1H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metilo:

48.i. ((1-(4-((1-(3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxo-4-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-1H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metil) fosfato de (R)-di-ter-butilo:

Comenzando con el compuesto de la Preparación I (0,225 g; 0,432 mmol) y el compuesto de la Preparación AA (0,173 g; 0,475 mmol) y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (32% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH), en forma de una goma amarilla (0,104 g).

MS (ESI, m/z): [M+H⁺] para C₃₈H₅₂N₃O₉PS; t_R = 1,01 min.

48.ii. Dihidrógeno fosfato de (R)-(1-(4-((1-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-1H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metilo:

Una solución de Compuesto intermedio 48.i (0,1 g; 0,077 mmol) en DCM (3,4 ml) se trató con TFA (1,56 ml; 20,2 mmol) y se agitó a t.a. durante 15 min. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo fue purificado por HPLC prep. (Método 1), para obtener el compuesto del título, en forma de un sólido blanco (0,003 g; 4% de rendimiento).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,01-11,10 (s. ancho, 1H); 9,18-9,40 (s. ancho, 1H); 8,13 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,56 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H); 7,45-7,48 (m, 2H); 7,32-7,35 (m, 2H); 4,50-4,57 (m, 1H); 4,27-4,34 (m, 1H); 3,88-3,94 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,72-2,79 (m, 1H); 2,19-2,25 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 0,98-1,01 (m, 2H); 0,88-0,92 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 561,93 [M+H⁺] para C₂₅H₂₈N₃O₈PS; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 49: Formiato de dimetilglicinato de (R)-(1-(4-((1-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-1H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metilo:

49.i. Dimetilglicinato de (R)-(1-(4-((1-(3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxo-4-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-1H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metilo:

Comenzando con el compuesto de la Preparación I (0,223 g; 0,428 mmol) y el compuesto de la Preparación AB (0,11 g; 0,428 mmol) y procediendo de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH), en forma de un aceite marrón (0,123 g; 44% de rendimiento).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,49 (s, 0,5H); 11,43 (s, 0,5H); 8,14 (dd, J = 0,7, 3,4 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 7,67-7,72 (m, 1H); 7,54-7,58 (m, 1H); 7,46-7,50 (m, 2H); 7,31-7,34 (m, 2H); 4,97-4,99 (m, 1H); 4,50-4,59 (m, 1H); 4,32-4,42 (m, 1H); 4,24 (s, 2H); 4,14-4,20 (m, 0,5H); 4,02-4,11 (m, 0,5H); 3,51-3,58 (m, 1H); 3,14 (s, 2H); 3,05 (s, 1,5H); 3,04 (s, 1,5H); 2,70-2,81 (m, 1H); 2,22-2,30 (m, 1H); 2,19 (s, 6H); 1,67-1,74 (m, 3H); 1,50-1,59 (m, 6H); 1,00-1,03 (m, 2H); 0,94-0,97 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 651,97 [M+H⁺] para C₃₄H₄₂N₄O₇S; t_R = 0,76 min.

49.ii. Formiato de dimetilglicinato de (R)-(1-(4-((1-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-1H-indazol-5-il)etil)fenil)ciclopropil)metilo:

A una mezcla de Compuesto intermedio 49.i (0,12 g; 0,19 mmol) en agua (0,4 ml) se añadió TFA (0,7 ml; 9 mmol). La reacción fue agitada a t.a. durante 30 min y directamente purificada por HPLC prep. (Método 1), para obtener un sólido amarillo (0,014 g; 12% de rendimiento).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,05 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,14 (m, 2H); 8,01 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,55 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,50-4,58 (m, 1H); 4,28-4,39 (m superpuesto, 1H); 4,36 (s, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,60-2,81 (m superpuesto, 1H); 2,68 (s, 6H); 2,16-2,27 (m, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,04-1,08 (m, 2H); 0,97-1,01 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 567 [M+H⁺] para C₃₀H₃₆N₄O₈S; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 50: (R)-4-(5-((R)-6,7-dihidroxihepta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,092 g; 0,22 mmol) y el compuesto de la Preparación AC (0,119 g; 0,665 mmol) y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo 31, etapa 31.i (25% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.iii (18% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido marrón (0,004 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 8,13 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,05 (s. ancho, 1H); 4,71 (s. ancho, 1H); 4,49-4,57 (m, 1H); 4,28-4,36 (m, 1H); 3,60-3,67 (m, 1H); 3,23-3,43 (m superpuesto, 2H); 3,03 (s, 3H); 2,68-2,75 (m, 1H); 2,43-2,65 (m superpuesto, 2H); 2,14-2,23 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 434,94 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 51: (R)-4-(5-(((1s,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,099 g; 0,237 mmol) y el compuesto de la Preparación AD (0,07 g; 0,287 mmol) y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo 31, etapa 31.i (72% de rendimiento), y al Ejemplo 49, etapa 49.ii (12% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 1), en forma de un sólido amarillo (0,009 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,04 (s. ancho, 1H); 9,30 (s. ancho, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,51 (dd, J = 1,1, 8,8 Hz, 1H); 4,49-4,60 (m, 3H); 4,26-4,34 (m, 1H); 3,96 (s, 2H); 3,12-3,21 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,69-2,78 (m, 1H); 2,16-2,24 (m, 1H); 1,89-1,99 (m, 2H); 1,75-1,83 (m, 2H); 1,53 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 459,96 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 52: (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,15 g; 0,358 mmol) y el compuesto de la Preparación AE (0,112 g; 0,41 mmol) y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5, etapa RE5.i (90% de rendimiento), y al Ejemplo de Referencia 1, etapa RE1.iii (36% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido amarillo (0,056 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 11,06 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 10,1 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,50-4,59 (m, 1H); 4,27-4,37 (m, 1H); 3,57 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,72-2,82 (m, 1H); 2,18-2,28 (m, 1H); 1,55 (s, 3H); 0,86-0,92 (m, 2H); 0,76-0,82 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 482,02 [M+H⁺] para C₂₅H₂₇N₃O₅S; t_R = 0,76 min.

Ejemplo 53: (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,061 g; 0,145 mmol) y el compuesto de la Preparación AF (0,067 g; 0,145 mmol) y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo 31, etapa 31.i (95% de rendimiento), y al Ejemplo 49, etapa 49.ii (22% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de una espuma marrón (0,014 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 8,13 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,57-4,65 (m, 1H); 4,46-4,56 (m, 1H); 4,31-4,44 (m, 1H); 3,14-3,21 (m, 2H); 3,03 (s, 3H); 2,58-2,75 (m, 1H); 2,07-2,20 (m, 1H); 1,99 (s, 6H); 1,48 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 456,0 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 54: (R)-4-(5-((1-(aminometil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando con el compuesto de la Preparación J (0,14 g; 0,334 mmol) y el compuesto de la Preparación AG (0,137 g; 0,5 mmol) y procediendo sucesivamente de manera análoga al Ejemplo 31, etapa 31.i (64% de rendimiento), y al Ejemplo 49, etapa 49.ii (7% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (Método 2), en forma de un sólido de color beige (0,006 g).

¹H RMN (*d*₆-DMSO) δ: 8,14 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,48-4,62 (m, 1H); 4,26-4,37 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,67-2,79 (m, 1H); 2,61-2,67 (m, 2H); 2,14-2,26 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 0,84-0,98 (m, 4H).

MS (ESI, m/z): 456,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₄N₄O₄S; t_R = 0,57 min.

Por otra parte, las mezclas racémicas de los Ejemplos de Referencia 1 a 13 pueden ser separadas en sus enantiómeros usando, por ejemplo, HPLC quiral. Por consiguiente, se obtienen los siguientes compuestos o sales adicionales de la invención:

-(R)-4-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

-(R)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

-(R)-(E)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-estiril-1H-indazol-1-il)butanamida;

–(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-fenil-1H-indazol-1-il)butanamida;
 sal del ácido 4-toluensulfónico de –(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-((4-(morfolinometil)fenil)etil)-1H-indazol-1-il)butanamida;
 5 –(R)-4-(5-((4-aminofenil)etil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indazol-1-il)butanamida;
 formiato de –(R)-4-(5-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-1-il)butanamida;
 10 –(R)-4-(5-(2-fluoro-4-(metiltio)fenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)-4-(6-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 –(R)-4-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida; y
 –(R)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

15 **Ensayos *in vitro***

Concentraciones Inhibidoras Mínimas del Crecimiento de Bacterias:

Métodos experimentales:

20 Las Concentraciones Inhibidoras Mínimas (CIM; mg/l) fueron determinadas en Caldo Mueller-Hinton regulado con cationes, mediante un método de microdilución conforme la descripción brindada en “*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*”, Estándar aprobado, 7^a ed., Documento del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) M7-A7, Wayne, PA, EE.UU. (2006).

Resultados:

25 Todos los compuestos de ejemplo fueron evaluados contra varias bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Los resultados de los ensayos antibacterianos típicos están indicados en la Tabla 1 a continuación (CIM en mg/l). *K. pneumoniae* A-651 y *Acinetobacter baumannii* T6474 son cepas con resistencias múltiples (en particular resistentes a la quinolona), mientras que *E. coli* ATCC25922 y *P. aeruginosa* ATCC27853 son cepas sensibles a la quinolona.

Tabla 1

Ejemplo N.º	CIM para <i>E. coli</i> ATCC25922	CIM para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	CIM para <i>A. Baumannii</i> T6474	CIM para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
RE1	8	16	16	16
RE2	8	16	32	16
RE3	0,25	16	0,25	1
RE4	2	8	8	0,5
RE5	0,5	16	32	0,5
RE6	0,25	8	1	0,5
RE7	4	8	8	1
RE8	0,25	8	0,5	≤ 0,063
RE9	4	8	2	2
RE10	2	8	4	0,5
RE11	1	8	4	2
RE12	2	2	2	4
RE13	0,25	2	4	0,5
1	≤ 0,063	4	16	0,25

ES 2 666 130 T3

(continuación)

Ejemplo N.º	CIM para <i>E. coli</i> ATCC25922	CIM para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	CIM para <i>A. Baumannii</i> T6474	CIM para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
2	0,125	2	8	2
3	0,25	1	1	1
4	0,125	2	0,125	≤ 0,063
5	1	2	> 32	1
6	≤ 0,063	2	0,125	0,125
7	0,5	2	32	1
8	0,125	2	0,25	0,25
9	≤ 0,063	1	0,125	0,125
10	0,125	1	0,125	0,25
11	0,5	1	16	0,25
12	0,25	1	0,25	0,25
13	0,25	1	8	0,25
14	≤ 0,063	1	0,125	0,25
15	0,5	1	0,25	0,5
16	≤ 0,063	1	0,25	0,125
17	≤ 0,063	0,5	16	0,125
18	≤ 0,063	0,5	16	≤ 0,063
19	0,125	1	≤ 0,063	0,25
20	≤ 0,063	1	≤ 0,063	0,25
21	1	1	0,5	1
22	0,5	1	0,5	1
23	0,125	1	0,125	0,5
24	1	1	> 32	4
25	0,25	2	0,5	0,5
26	≤ 0,063	0,5	2	0,125
27	0,25	2	0,125	0,5
28	1	4	0,5	2
29	0,25	2	0,5	0,5
30	0,25	1	0,125	0,5
31	≤ 0,063	0,5	1	≤ 0,063
32	0,125	2	16	0,25

ES 2 666 130 T3

(continuación)

Ejemplo N°	CIM para <i>E. coli</i> ATCC25922	CIM para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	CIM para <i>A. Baumannii</i> T6474	CIM para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
33	0,125	2	0,125	0,25
34	0,25	1	16	0,5
35	≤ 0,063	2	0,25	0,25
36	≤ 0,063	1	≤ 0,063	0,125
37	≤ 0,063	1	≤ 0,063	0,125
38	0,5	1	32	1
39	0,25	2	32	0,5
40	0,5	4	0,5	1
41	0,125	1	16	0,125
42	≤ 0,063	0,5	32	0,25
43	0,5	1	16	0,5
44	0,125	2	8	0,25
45	≤ 0,063	1	8	0,25
46	≤ 0,063	1	>32	0,125
47	≤ 0,063	2	0,25	0,25
49	1	16	2	2
50	4	2	32	4
51	0,5	1	4	1
52	≤ 0,063	2	0,125	0,25
53	0,125	1	1	0,25
54	8	8	>32	16
Cipro	0,5	> 32	> 8	> 32

Los compuestos de los Ejemplos 48 y 49 fueron evaluados contra *E. coli* de tipo silvestre A-1261, en ausencia de fosfatasa alcalina o esterasa, en presencia de una fosfatasa alcalina y en presencia de una esterasa. Los resultados de las pruebas antibacterianas correspondientes están indicados en la Tabla 2 a continuación (CIM en mg/l).

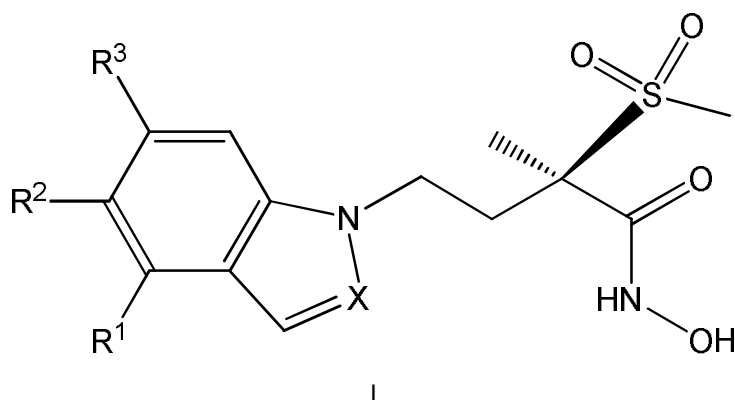
5

Tabla 2

Ejemplo N°	CIM para <i>E. coli</i> A-1261		
	En ausencia de fosfatasa alcalina o esterasa	En presencia de una fosfatasa alcalina (2 U.I./ml)	En presencia de una esterasa (10 U.I./ml)
48	16	1	16
49	1	1	0,125

REIVINDICACIONES

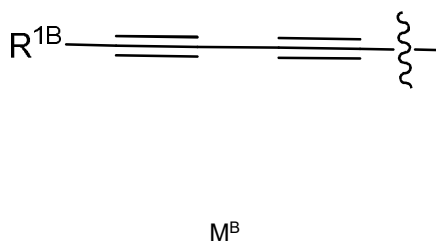
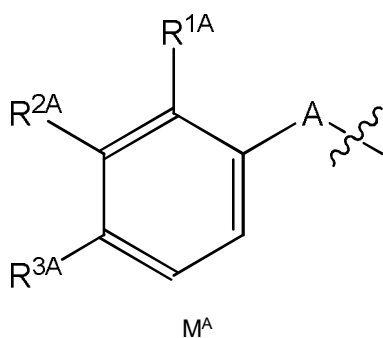
1. Un compuesto de Fórmula I



5 en donde

X representa N o CH;
 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquinoxio(C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación

10



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

R^{1A} representa H o halógeno;

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

R^{3A} representa H, alcoxi(C₁-C₃), hidroxialcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃)alcoxi(C₂-C₃), tioalcoxi(C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo(C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, 1-aminociclopropilo, 1-hidroxiacetilcicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)ciclopropilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, *trans*-2-hidroxiacetilcicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-hidroxi-tietan-3-ilo, morfolin-4-il-alcoxi(C₂-C₃), morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y

15

R^{1B} representa hidroxialquilo(C₁-C₃), dihidroxialquilo(C₁-C₄), aminoalquilo(C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, 1-hidroxiacetilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroxiacetilcicloprop-1-ilo, 2-(hidroximetil)-2-metilciclopropilo, 1-aminometilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxiacetilcicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-hidroxiacetil-oxetan-3-ilo, 3-hidroxi-tietan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, 1-(2-aminoacetil)azetidín-3-ilo, 1-glicilazetidín-3-ilo, 1-(2-amino-2-metilpropanoil)azetidín-3-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroxiacetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 3-hidroxiacetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, piperidín-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidín-4-ilo, 4-hidroxi-tetrahydro-2H-píran-4-ilo, 5-aminotetrahydro-2H-píran-2-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilmetilo;

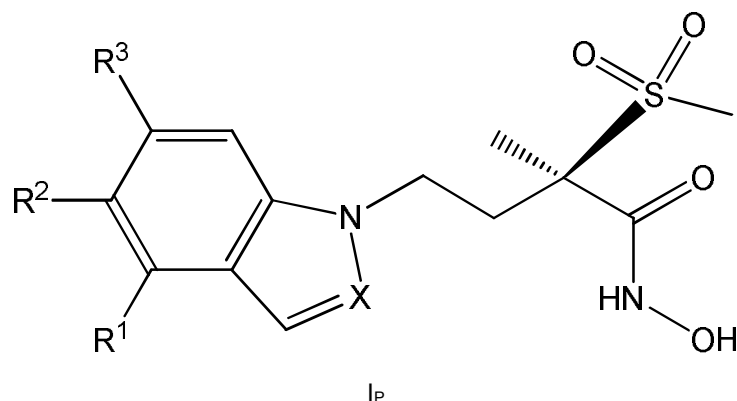
20

25

30

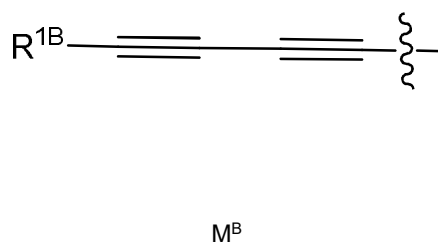
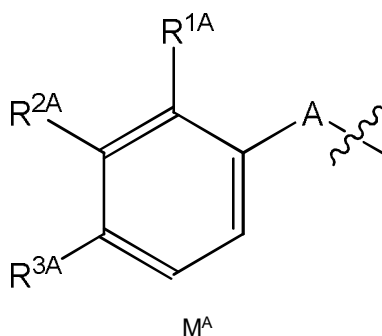
o una sal de este compuesto.

2. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que además es un compuesto de Fórmula I_P



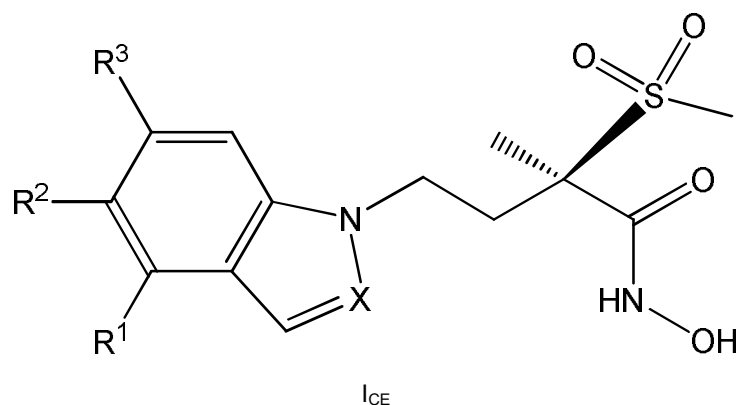
en donde

- 5 X representa N o CH;
 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquinoxil(C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



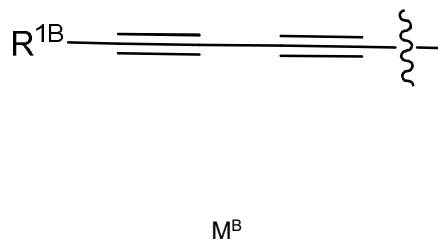
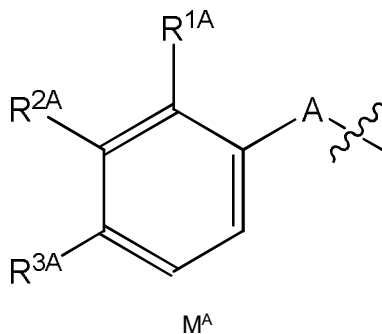
- 10 en donde A representa un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 R^{2A} representa H, alcoxi(C₁-C₃) o halógeno;
 R^{3A} representa H, alcoxi(C₁-C₃), hidroxialcoxi(C₁-C₄), tioalcoxi(C₁-C₃), trifluorometoxi, amino,
 15 hidroxialquilo(C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-
 1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-
 ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-il-alcoxi(C₂-C₃), morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂), oxazol-2-ilo o
 [1,2,3]triazol-2-ilo; y
 R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo(C₁-C₃), aminoalquilo(C₁-C₃),
 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo;
 20 o una sal de este compuesto.

3. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula I_{CE}



en donde

X representa N o CH;
 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquiloxi(C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



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

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H o alcoxi(C₁-C₃);

R^{3A} representa H, alcoxi(C₁-C₃), hidroxialcoxi(C₁-C₄), tioalcoxi(C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo(C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)ciclopropilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil(C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo(C₁-C₂) o [1,2,3]triazol-2-ilo; y

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo(C₁-C₃), dihidroxialquilo(C₂-C₄), aminoalquilo(C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo; o una sal de este compuesto.

4. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ representa H o flúor, R³ representa H o flúor, R^{1A} representa H o flúor y R^{2A} representa H; o una sal de este compuesto.

5. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² representa el grupo M^A; o una sal de este compuesto.

6. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en donde A representa un enlace; o una sal de este compuesto.

7. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en donde A representa C≡C; o una sal de este compuesto.

8. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialquilo(C₁-C₄), *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo o 3-hidroxitietan-3-ilo; o una sal de este compuesto.

9. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² representa el grupo M^B; o una sal de este compuesto.

10. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 2-aminoprop-2-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo; o una sal de este compuesto.

11. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes:

40 - (R)-4-(5-(but-2-in-1-iloxi)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 -(R)-4-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 -(R)-(E)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-estiril-1H-indazol-1-il)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-fenetil-1H-indazol-1-il)butanamida;
 sal del ácido 4-toluensulfónico de -(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((4-(morfolinometil)fenil)etil)-

- 1H-indazol-1-il)butanamida;
 -(R)-4-(5-((4-aminofenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indazol-1-il)butanamida;
 formiato de -(R)-4-(5-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-
 5 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-1-il)butanamida;
 -(R)-4-(5-(2-fluoro-4-(metiltio)fenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(6-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 10 -(R)-4-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-hidroxiacetan-3-il)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-(2-fluoro-4-(metiltio)fenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 15 -(R)-4-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxiacetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 20 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 25 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-hidroxiacetan-3-il)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxiacetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(3-hidroxiacetan-3-il)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 30 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxitietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxietyl)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(6-fluoro-5-((4-(3-hidroxiacetan-3-il)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 35 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((R)-1-hidroxietyl)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 40 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-((4-((R)-1,2-dihidroxietyl)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 45 -(R)-4-(5-((4-((S)-1,2-dihidroxietyl)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-1-hidroxietyl)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 50 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxietyl)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 55 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-hidroxiacetan-3-il)fenil)etinil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 60 -(R)-4-(4-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-
 metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-hidroxitietan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;
 65 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-
 (metilsulfonyl)butanamida;

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
- (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-(2-hidroxi-etil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-((R)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((3-hidroxi-oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(4-fluoro-5-((4-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(6-fluoro-5-((2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-((2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-((4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-etil)fenil)etnil)-1H-indol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(6-fluoro-5-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(6-fluoro-5-((4-(2-hidroxi-etil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 dihidrógeno fosfato de -(R)-(1-(4-((1-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-1H-indazol-5-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;
 dimetilglicinato de -(R)-(1-(4-((1-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-1H-indazol-5-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;
 -(R)-4-(5-((R)-6,7-dihidroxihepta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-(((1s,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 -(R)-4-(5-((1-(aminometil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-1H-indazol-1-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

o una sal de este compuesto.

12. Como medicamento, un compuesto de Fórmula I como está definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de Fórmula I como está definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.
14. Un compuesto de Fórmula I como está definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.
- 45 15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, que es para usar en la prevención o el tratamiento de una infección con bacterias Gram-negativas.