



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-075839-00000-0000
Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-075839-00000-0000
Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
NUEVOS COMPUESTOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
ALMIRALL S.A.

DOMICILIO _____
BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquien

22. BOGOTÁ, D.C., _____

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-075839-00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 293

FORMULARIO UNICO DE S

PC

ENTRADA EN FA

SOLICITU

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-075839-00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALMIRALL, S.A.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Victor GIULIO MATASSA**
Avda. Verge de Montserrat 109A,
08198 La Floresta, (Barcelona),
España

3. **Marta MIR CEPEDA**
C/ P ablo Sáez de barés, 12 entlo 2 A,
08024 Barcelona
España

5. **Silvia FONQUERNA POU**
Pg de l' Havana 2-4, Esc. D, Baixos 3,
08030 Barcelona,
España

7. **Julio Cesar CASTRO PALOMINO LARIA**
C/ Enrique Granados 29, 4º,
08330 Premiá de Mar (Barcelona)
España

2. **Nuria AGUILAR IZQUIERDO**
C/ Espronceda 31-37, Esc. 2 4º 3ª,
08005 Barcelona,
España

4. **Marta CARRASCAL RIERA**
C/ Pavia 72-74, Esc.:B, 2º 1ª,
08028 Barcelona,
España

6. **Aranzazu CARDUS FIGUERAS**
C/ del Rio 21, 4º 1ª,
08780 Pallejá (Barcelona),
España

8. **Montserrat ERRA SOLA**
Riera Blanca 46, Atico 1ª, Esc. A,
08903 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
España

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/008968
Publicación Internacional No. WO 2010/072352 A1

Fecha: 15 de diciembre de 2009
Fecha: 01 de junio de 2010

6

Título (54)
DERIVADOS DE 1, 2, 4 – OXADIAZOL Y SU USO TERAPÉUTICO

7

Clasificación Internacional (51) C07D 413/004

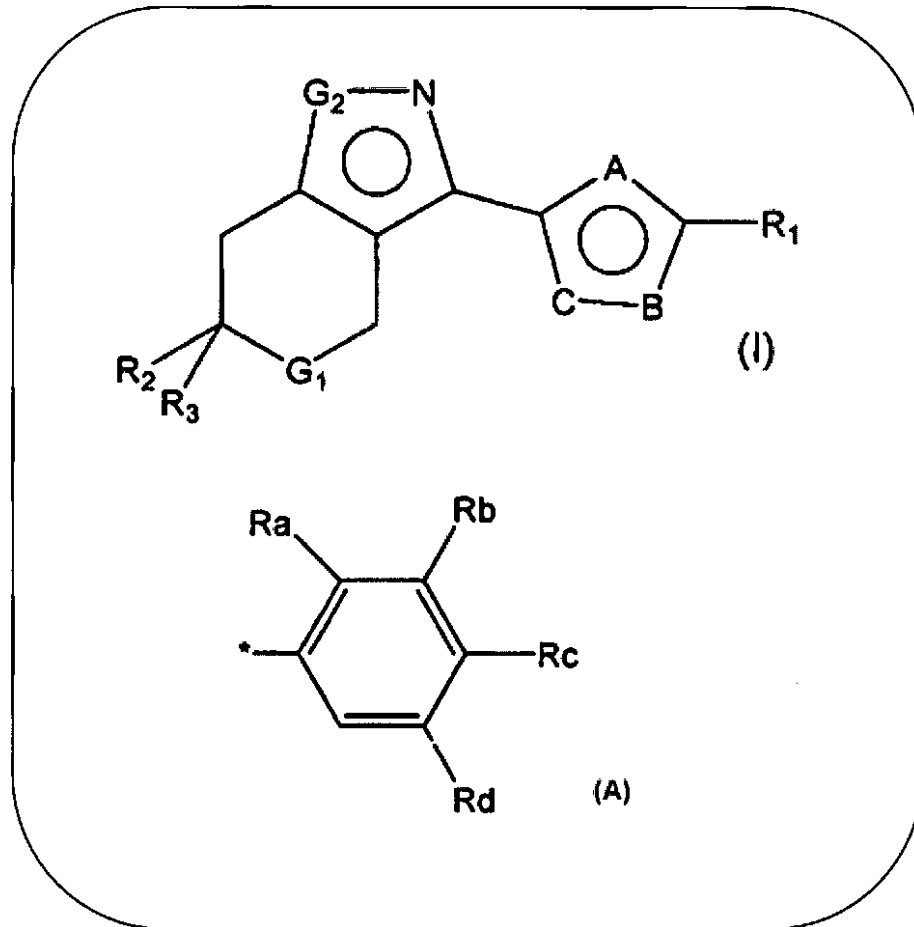
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>26 de diciembre de 2008</u>	<u>08382090.2</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>11-0049289</u>	Fecha: <u>24 de mayo de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0056771</u>	Fecha: <u>13 de junio de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0056793</u>	Fecha: <u>13 de junio de 2011</u>

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
☒	Comprobante de pago por 18 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$486.000.00.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☒	Documento que acredita el cambio de la sociedad LABORATORIOS ALMIRALL,S.A. por ALMIRALL, S.A.
☒	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☐	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/072352 A1

Descripción:

Páginas 244 en español

Reivindicaciones: Número (s) 28

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

**Notaría
Sexta**

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 16

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 13/Mayo/2010

2518

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075839- -00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eva: 378 FASENACIONALI
Folios: 292



CERTIFICADO
DE GESTION
DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518
 DOS MIL QUINIENTOS DIECIOCHO
 DE FECHA: TRECE (13) DE MAYO
 DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010)
 OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C.

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL

DE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3
 A : LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ C.C. 35.456.344
 NIDIA OSORIO LÓPEZ C.C. 39.787.682
 OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634
 EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265
 JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO -
 ARTURO Notaria sexta (6a.) de éste círculo notarial, se

otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

SEGUNDA: Que ALMIRALL, S.A., sociedad constituida y existente bajo las leyes de España, domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España, designó a CAVELIER ABOGADOS como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de CAVELIER ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por ALMIRALL, S.A., confiere poder a los abogados LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, NIDIA OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número



39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO.- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Octubre de 2009** -----

25421

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA



REPRESENTACION

ALMIRALL, S.A., domiciliado en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circulo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

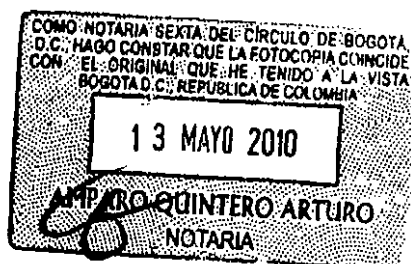
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado en Barcelona. ~ 2 OCT. 2009

Pío Orviz
Apoderados

Pedro Berga





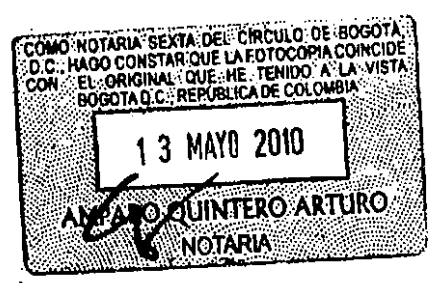
LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mi conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1544.

Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 880. -----

En Barcelona, a 2 OCT. 2009



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE FIGURA EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO, Y A LOS EFECTOS DE FOLIO 84881/2009, EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA. -----

901525858



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
2. El presente documento público -----
3. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
4. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pío Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de representación, en representación de ALMIRALL, S.A., conforme Acta, número 1544/2009, de fecha 2 de octubre de 2009. -----
5. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de BARCELONA-----

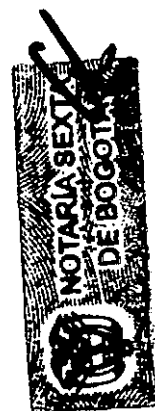
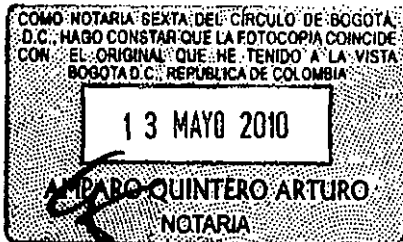
CERTIFICADO

6. en BARCELONA-----
7. el día 13 de octubre de 2009-----
8. por DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ, Vicedecano de la Junta Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
9. bajo el número: -54881/2009-----
10. Sello/timbre:-----
11. Firma:-----



[Handwritten signature]

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano





CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010 HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899. *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

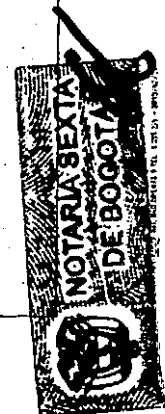
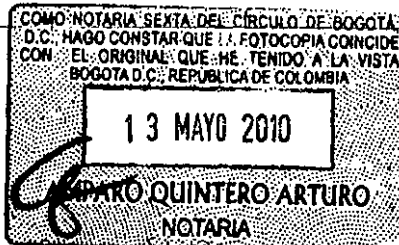
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) .--.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

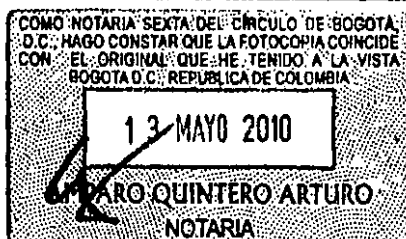
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL





01



* 9 1 8 9 9 9 3 8 *

10

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

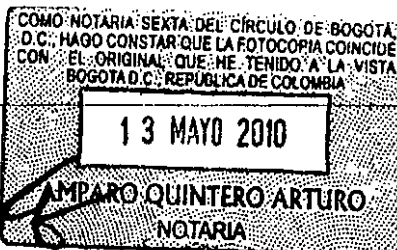
QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **



QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

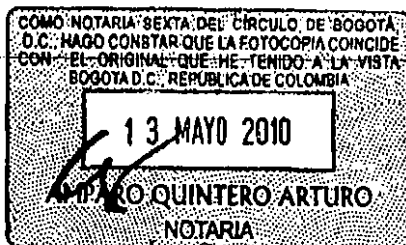
NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.





01



* 9 1 8 9 9 9 3 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010 HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 3 de 3

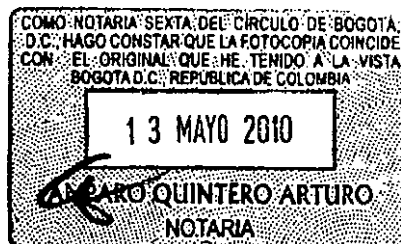
* * * * *

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q





por **ALMIRALL, S.A.**, documento que está debidamente legalizado -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme

con el contenido de esta escritura pública -----

----- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860 -----

IVA 16% \$ 11.575 -----

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: -----

7 700034 726350 - 7 700034 726343 -----

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

[Firma]
CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19066428

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.



ES FIEL Y DECIMO SEXTA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518 DE FECHA 13 DE MAYO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 7 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 25 DE MAYO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

8S4803835

14

Colombia

19354

01/2008



**DECLARACION DE CAMBIO DENOMINACION DE COMPAÑIA
DECLARATION OF CHANGE OF COMPANY'S NAME.**

Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, España.

I, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notary member of the Illustrious National Notarial Association of Catalonia, with residence in Barcelona, Spain.

CERTIFICO:

Que ha sido adoptada su denominación social actual por acuerdo de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada ante el Notario de Barcelona, Don Enrique Viola Tarragona, el día 22 de mayo de 2.009, mediante escritura autorizada por el citado Notario de Barcelona, Don Enrique Viola Tarragona, el día 28 de mayo de 2.009, número 3.448 de protocolo, que fue inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona el día 9 de junio de 2.009, al Tomo 39.553, folio 132, hoja número B-28.089, inscripción 143ª.

CERTIFIY:

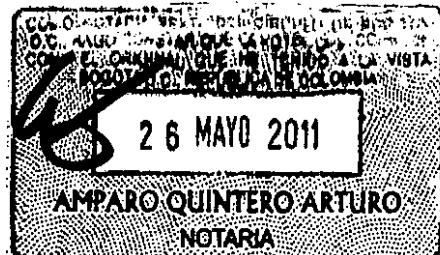
That adopted its current name by agreement of the Annual Ordinary General Shareholders Meeting held before the Notary of Barcelona, Enrique Viola Tarragona, on May 22 of 2009, by authorized Deed approved by said Notary of Barcelona, Enrique Viola Tarragona, on May 28th of 2009, protocol number 3.448, which was registered in the Barcelona Mercantile on 9 June 2009, Volume 39.553, folio 132, sheet number B-28.089, entry 143.

Laboratorios Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, número 151.
08022 Barcelona, Spain.

Cambio su nombre a
Adopted the name of

Almirall, S.A.

Barcelona, 3 de Julio de 2.009.
Barcelona, 3 July 2.009.



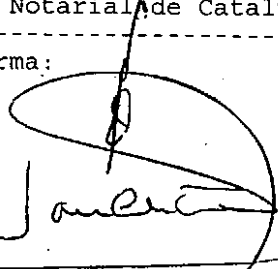
[Handwritten signature]

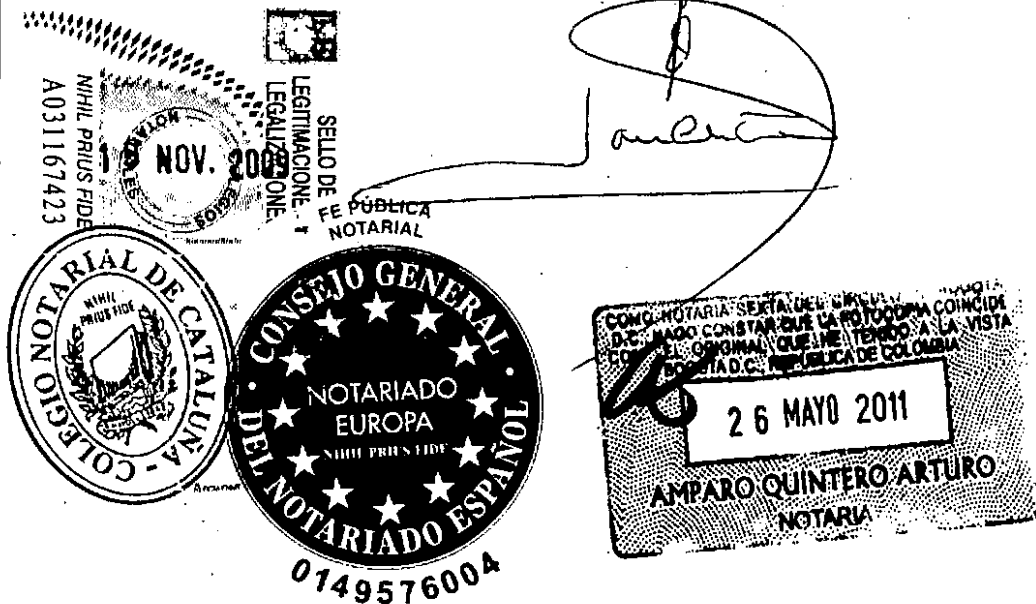
A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
El presente documento público -----
2. ha sido firmado por **DON SALVADOR CARBALLO CASADO** -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en certificación notarial en
relación a la declaración de cambio de denominación de la -----
compañía **Laboratorios Almirall, S.A.** por **Almirall, S.A.**, de ---
fecha **3 de julio de 2009.** -----
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en **BARCELONA**----- 6. el día **19 de noviembre de 2009**-----
7. por **JOAN CARLES FARRÉS USTRELL**, Tesorero de la Junta -----
Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: **-62923/2009**-----
9. Sello/timbre: 10. Firma: 



Joan Carles Farrés Ustrell
Tesorero

4372

Colombia 15

S1P1-OXADIAZOLE-001

DOCUMENTO DE CESION



Nosotros, los abajo firmantes

1. VICTOR GIULIO MATASSA, Avda. Verge de Montserrat 109A, 08198 La Floresta (Barcelona), España
2. NURIA AGUILAR IZQUIERDO, C/ Espronceda 31-37, Esc. 2 4º 3ª, 08005, Barcelona, España
3. MARTA MIR CEPEDA, C/ Pablo Sáez de barés, 12 entlo 2 A, 08024 Barcelona, España
4. MARTA CARRASCAL RIERA, C/ Pavia 72-74, Esc. B, 2º 1ª, 08028 Barcelona, España
5. SILVIA FONQUERNA POU, Pg de l' Havana 2-4, Esc D, Baixos 3, 08030 Barcelona, España
6. ARANZAZU CARDUS FIGUERAS, C/ del Rio 21, 4º 1ª, 08780 Pallejá (Barcelona), España
7. JULIO CESAR CASTRO PALOMINO LARIA, C/ Enrique Granados 29, 4º, 08330 Premiá de Mar (Barcelona), España
8. MONTSERRAT ERRA SOLA, Riera Blanca 46, Atico 1ª, Esc. A, 08903 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

de ahora en adelante identificados como los CEDENTES, declaramos que hemos cedido a

Laboratorios Almirall, S.A., Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

nuestros derechos de la solicitud de **Patente Europea N° 08382090.2** de fecha **26 de diciembre de 2008** y que lleva por título

NUEVOS COMPUESTOS

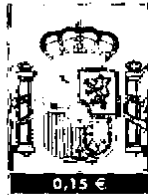
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente.

El precio de esta cesión es de 1€ (Euro) cuya cantidad por la presente, los cedentes otorgamos el más amplio recibo.

Barcelona, 10 FEB. 2009

9B1955299 16

07/2008



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
- El presente documento público -----
2. ha sido firmado por **DON SALVADOR CARBALLO CASADO** -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de
don Víctor Giulio Matassa, doña Nuria Aguilar Izquierdo, doña -
Marta Mir Cepeda, doña Marta Carrascal Riera, doña Silvia ----
Fonquerna Pou, doña Aranzazu Cardús Figueras, don Julio César -
Castro Palomino Laria y doña Montserrat Erra Sola, en documento
de cesión, conforme Acta, número 191/2009, de fecha 10 de ----
febrero de 2009. -----
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en **BARCELONA**-----
6. el día 25 de febrero de 2009.-----
7. por **DON MARIANO GIMENO VALENTÍN-GAMAZO**, Censor Primero de la --
Junta Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: -10420/2009-----
9. Sello/timbre: 10. Firma:-----



Mariano Gimeno Valentín-Gamazo
Censor Primero

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 July 2010 (01.07.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/072352 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/008968

(22) International Filing Date:

15 December 2009 (15.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08382090.2 26 December 2008 (26.12.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALMIRALL S.A.** [ES/ES]; Ronda del General Mitre, 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GIULIO MATASSA**, Victor [GB/ES]; C/ Laureà Miró, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat, (Barcelona) (ES). **AGUILAR IZQUIERDO**, Nuria [ES/ES]; C/ Laureà Miró, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat, (Barcelona) (ES). **MIR CEPEDA**, Marta [ES/ES]; C/ Laureà Miró, 408-410,

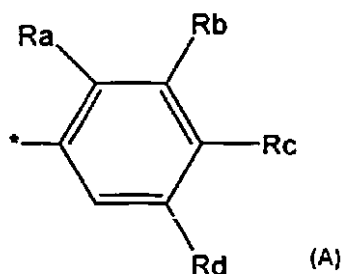
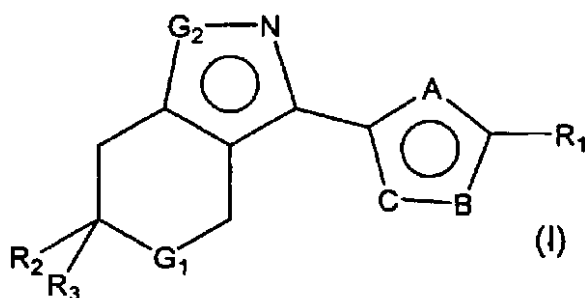
E-08980 Sant Feliu de Llobregat, (Barcelona) (ES). **CARRASCAL RIERA**, Marta [ES/ES]; C/ Laureà Miró, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat, (Barcelona) (ES). **FONQUERNA POU**, Silvia [ES/ES]; C/ Laureà Miró, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat, (Barcelona) (ES). **CARDUS FIGUERAS**, Aranzazu [ES/ES]; C/ Laureà Miró, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat, (Barcelona) (ES). **CASTRO PALOMINO LARIA**, Julio, Cesar [ES/ES]; C/ Laureà Miró, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat, (Barcelona) (ES). **ERRA SOLA**, Montserrat [ES/ES]; C/ Laureà Miró, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat, (Barcelona) (ES).

(74) Agents: **SRINIVASAN**, Ravi, Chandran et al.; J.A. KEMP & CO., 14 South Square, Gray's Inn, London, WC1R 5JJ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,

[Continued on next page]

(54) Title: 1, 2, 4 -OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR THERAPEUTIC USE



(57) Abstract: New derivatives of general formula (I), or pharmaceutically acceptable salts or N- oxides thereof wherein, either (i) A is selected from the group consisting of -N-, -O- and -S-; B and C are independently selected from the group consisting of -N- and -O-, with the proviso that two of A, B and C are nitrogen atoms, or (ii) two of A, B and C are -N- and one of A, B and C is -NH-; G1 is selected from the group consisting of -CH2-, -NH- and -O-; G2 is selected from the group consisting of -NR4- and -O-; R1 represents: > a 8 to 10 membered bicyclic N-containing heteroaryl group optionally substituted with a C1-4 carboxyalkyl group or a C1-4 aminoalkyl group, > a pyridyl group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups, C1-4 alkyl groups, C1-4 carboxyalkyl groups, C1-4 haloalkyl groups, C1-4 alkoxy groups, amino groups, C1-4 aminoalkyl groups and C1-4 aminoalkoxy groups, > a pyridone group substituted with one or more C1-4 alkyl groups; C1-4 haloalkyl groups or C1-4 aminoalkyl groups, or > a group of formula:

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

DERIVADOS DE 1, 2, 4 – OXADIAZOL Y SU USO TERAPÉUTICO

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos, en particular a derivados de 5-indazol, a procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son potentes agonistas de los receptores S1P1 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos que se sabe que son susceptibles de mejoría por agonistas de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P1), tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas.

El esfingosina 1-fosfato (S1P) es un mediador lipídico pleiotrópico que presenta un amplio espectro de actividades biológicas, incluidas la proliferación celular, supervivencia, tránsito de linfocitos, organización citoesquelética y morfogénesis. S1P se genera a partir de esfingosina endógena a través de la fosforilación por quinasas específicas, llamadas esfingosina quinasas 1 y 2. Los niveles de S1P en fluidos biológicos y tejidos están firmemente regulados por el equilibrio entre su síntesis por esfingosina quinasas y su degradación por S1P liasa. Este firme control es importante ya que se ha vinculado una producción excesiva de S1P con varias afecciones patológicas, tales como la angiogénesis y los cambios en la permeabilidad vascular en el cáncer, inflamación, infarto de miocardio o rechazo de trasplantes.

Estudios de delección de genes y farmacología inversa han demostrado que la mayoría de los efectos de S1P están mediados a través de cinco subtipos de receptores acoplados a proteína G, llamados S1P1 a S1P5 (Brinkmann, *Pharmacology & therapeutics* 115:84-105, 2007). El interés en esta familia de receptores aumentó tras el descubrimiento de que eran la diana farmacológica de FTY720. Este compuesto, un análogo sintético de un producto natural derivado del hongo *Isaria sinclairii*, presentó un peculiar potencial inmunomodulador in vivo. Cuando se administró in vivo, causó linfopenia, debido al secuestro de linfocitos desde la sangre al interior de los ganglios linfáticos y placas de Peyer. La estrecha similitud estructural de FTY720 con esfingosina, junto con el descubrimiento de la formación de FTY720 fosforilado in vivo (FTY720P) indujo a especular que FTY720-P podría estar actuando como mimético de S1P. Esto resultó ser cierto y más tarde se demostró que FTY-P se une a 4 de los cinco receptores S1P conocidos, a saber S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5.

El análisis de expresión identificó S1P1 como el receptor S1P dominante expresado sobre linfocitos. Además, la transferencia de células T deficientes en S1P1 a ratones sanos condujo a que las células fueran secuestradas en los ganglios linfáticos, como sucedía con animales tratados con fingolimod. Estos dos hechos apuntaron fuertemente a S1P1 como el principal receptor implicado en el efecto linfopénico de FTY-P in vivo (Baumruker et al, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2007; 16(3):

283-289). FTY720 está actualmente en ensayos en fase III para el tratamiento de esclerosis múltiple con episodios de recaída y remisión. Se supone que el fármaco actúa causando la retención de linfocitos patógenos en los ganglios linfáticos, evitando así su infiltración en el sistema nervioso central (SNC).

5 En vista de los efectos fisiológicos, recientemente se han descrito varios agonistas de S1P1 para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes, tales como esclerosis múltiple (WO2008000419, WO2008021532), artritis reumatoide o enfermedad de Crohn (WO2007091501), enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, tales como asma, rechazo de trasplantes (WO199400943), cáncer
10 (WO2003097028), cáncer linfóide (WO2007143081), trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor (WO2004110421, WO2007089715) enfermedades neurológicas tales como neurodegeneración (WO2005025553) o demencia (WO2005058295), enfermedades cardiovasculares (WO2004010987).

15 Las enfermedades autoinmunes incluyen, pero sin quedar limitadas a las mismas, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, diabetes de tipo I, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.

20 Los rechazos de trasplantes incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, rechazos de órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y trasplantes cutáneos y enfermedad de injerto contra huésped provocada por el trasplante de células madre.

25 Las enfermedades inmunes e inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen pero sin quedar limitadas a las mismas, asma, EPOC, síndrome de insuficiencia respiratoria, pancreatitis aguda o crónica y hepatitis; sarcoidosis crónica, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behcet, afecciones inflamatorias de los ojos, tales como conjuntivitis y uveítis.

30 Las enfermedades neoplásicas malignas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, tumores sólidos, metástasis tumorales y cánceres linfáticos.

 Los trastornos relacionados con la angiogénesis que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

35 El dolor, incluido el dolor neuropático, que se puede prevenir o tratar incluye, sin quedar limitado a los mismos, la profilaxis o el tratamiento del dolor crónico, donde el dolor crónico se selecciona de enfermedades musculares crónicas tales como dolor de espalda, dolor menstrual, dolor osteoartrítico, dolor de la artritis reumatoide, dolor por inflamación gastrointestinal, dolor por inflamación del músculo cardíaco, dolor por
40 esclerosis múltiple, dolor por neuritis, dolor por SIDA, dolor por quimioterapia, dolor por

tumores, dolor neuropático, p.ej., después de una amputación, neuralgia trigeminal, migraña o neuralgia post-herpética.

Las enfermedades cardiovasculares que se pueden prevenir o tratar incluyen, pero sin quedar limitadas a las mismas, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia
5 cardíaca congestiva, arritmia o taquiarritmia, angina inestable, infarto agudo de miocardio y complicaciones de cirugía cardíaca. Enfermedades cardiovasculares también puede referirse a mejorar la eficacia de energía del corazón o el gasto cardíaco.

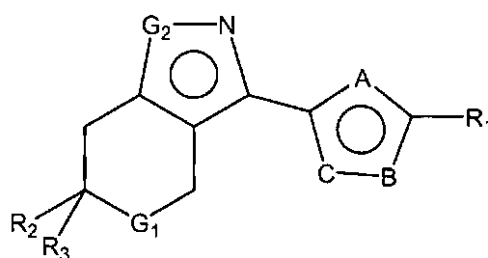
Las enfermedades neurológicas, incluidas la neurodegeneración, la demencia o
10 la degeneración cerebral, que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, trastornos neurológicos, incluidos la enfermedad de Parkinson, trastornos del Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia espinal, apoplejía isquémica, lesión en la médula espinal, lesión cerebral asociada al cáncer y lesión en la médula espinal
15 asociada al cáncer, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad con cuerpos de Lewy, ictus, infarto cerebral, demencia por infartos múltiples y demencia geriátrica.

Las enfermedades víricas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, infección por VIH, hepatitis C e infección por
20 citomegalovirus.

Las enfermedades infecciosas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, las enfermedades por patógenos fúngicos.

También se ha encontrado que ciertos derivados de 5-indazol son nuevos y potentes agonistas de S1P1 y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento o la
25 prevención de estas enfermedades.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a nuevos derivados de 5-indazol de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los mismos



Fórmula (I)

30 Donde,

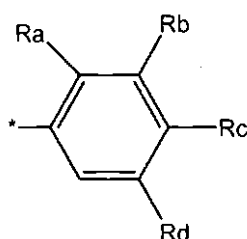
(i) A se selecciona del grupo que consiste en -N-, -O- y -S-; B y C independientemente se seleccionan del grupo que consiste en -N- y -O-, con la condición de que dos de A, B y C son átomos de nitrógeno o (ii) dos de A, B y C son -N- y uno de A, B y C es -NH-;
;

35 G¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -NH- y -O-;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en $-NR^4$ - y $-O$ -;

R^1 representa:

- un grupo heteroarilo que contiene N, bicíclico, de 8 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C_{1-4} o un grupo aminoalquilo C_{1-4} ,
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxí, grupos alquilo C_{1-4} , grupos carboxialquilo C_{1-4} , grupos haloalquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} , grupos amino, grupos aminoalquilo C_{1-4} y grupos aminoalcoxi C_{1-4} ,
- un grupo piridona sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ; grupos haloalquilo C_{1-4} o grupos aminoalquilo C_{1-4} , o
- un grupo de fórmula:



donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo cicloalquilo C_{3-4} o un grupo $-CF_3$;
- R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo $-CF_3$ o un grupo alcoxi C_{1-4} ;
- R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alcoxi C_{1-4} ;
- R^c representa:
 - Un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , un grupo aminoalquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxí y grupos $-CF_3$;
 - un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C_{1-2} ;
 - $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHC(O)R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(2-4)}NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)OR''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-CONHS(O)_2R'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHS(O)_2R'$ o $-(CH_2)_{(0-3)}-NH-(CH_2)_{(1-3)}-(NH)_{(0-1)}S(O)_2R'$ donde,
 - R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo cicloalquilo C_{3-4} , un grupo carboxialquilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} , un grupo hidroxialquilo C_{1-4} o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, o

▪ R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente
5 sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C₁₋₄;

o R^c junto con R^d forman un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo -NHR^f, donde R^f se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo carboximetilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C₁₋₄; y
10 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₄, un grupo aminoalquilo C₁₋₄, un grupo haloalquilo C₁₋₄ y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo o piridilo.

15 Otros objetos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; compuestos de fórmula I para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal, el uso de los compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o
20 enfermedades susceptibles de mejoría por agonistas de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P1), donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas, y
25 métodos de tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejoría por agonistas de receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P1), donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades
30 neurológicas, enfermedades virales e infecciosas, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un individuo con necesidad de tratamiento.

Como se emplea en la presente memoria, el término alquilo abarca radicales de hidrocarburo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 8,
35 preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo y *tert*-butilo.

Como se emplea en esta memoria, un grupo haloalquilo es uno de dichos grupos alquilo, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₄ o C₁₋₂, que está unido a 1, 2 ó 3 átomos de halógeno. El átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor.
40 Preferiblemente, dicho grupo haloalquilo se elige entre -CH₂F -CF₂H, -CF₃ y -CH₂CF₃.

Se prefieren $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

Como se emplea en esta memoria, el término hidroxialquilo abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar cualquiera de ellos sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales
5 radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo y 1,2-dihidroxipropilo.

Como se emplea en esta memoria, el término aminoalquilo abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar cualquiera de ellos sustituido con uno o más grupos amino. Los ejemplos de tales
10 radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo y aminobutilo.

Como se emplea en esta memoria, el término carboxialquilo abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar cualquiera de ellos sustituido con uno o más radicales carboxi. Los ejemplos de tales
15 radicales incluyen carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo y 1,2-dicarboxipropilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término alcoxi abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno de 1 a 8, preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi y *tert*-butoxi.

Como se emplea en esta memoria, el término aminoalcoxi abarca radicales alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar cualquiera de ellos sustituido con uno o más grupos amino. Los ejemplos de tales
20 radicales incluyen aminometoxi, aminoetoxi, aminopropoxi y aminobutoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo abarca
25 radicales carbocíclicos saturados, opcionalmente sustituidos y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando un radical cicloalquilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Salvo indicación
30 específica en contra, los sustituyentes en un radical cicloalquilo están, a su vez, típicamente sin sustituir.

Como se emplea en esta memoria, el término radical heteroarilo típicamente abarca sistemas de anillos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos que comprenden al menos un anillo heteroaromático y que contienen al menos un
35 heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados, donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Dicho radical heteroarilo opcionalmente sustituido está típicamente sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical heteroarilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales
40 o distintos. Salvo indicación específica en contra, los sustituyentes en un radical

heteroarilo están, a su vez, típicamente sin sustituir.

Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término grupo heteroarilo que contiene N, bicclico, es típicamente un sistema de anillos de 8 a 10 miembros, condensado, opcionalmente sustituido, que comprende al menos un anillo heteroaromático, que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente uno o más, por ejemplo, 1, 2 ó 3, preferiblemente 1, heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N, preferiblemente N. Dicho radical heteroarilo que contiene N, bicclico, opcionalmente sustituido, está típicamente sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical heteroarilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Salvo indicación específica en contra, los sustituyentes en un radical heteroarilo están, a su vez, típicamente sin sustituir.

Un ejemplo incluye benzofuranilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, pteridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tienopirimidinilo y pirrolopiridilo. Se prefiere pirrolopiridilo. Se prefiere más 1H-pirrolo-2,3-b]piridin-1-ilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término radical heterocíclico abarca típicamente sistemas de anillos carbocíclicos C₃-C₁₀, saturados o insaturados, no aromáticos, opcionalmente sustituidos, preferiblemente anillos carbocíclicos C₄-C₆, tales como radicales de 4, 5 ó 6 miembros, en los que uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono, se reemplazan por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren radicales heterocíclicos saturados. Un radical heterocíclico puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados, donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterocíclico soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Típicamente, los sustituyentes en un radical heterocíclico están, a su vez, típicamente sin sustituir, salvo indicación específica en contra.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen azetidilo, piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo y quinuclidinilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término anillo heterocíclico que

contiene N, saturado, es típicamente un radical heterocíclico, opcionalmente sustituido, de 4 a 6 miembros, como se define en la presente memoria, que es un anillo carbocíclico, de C4 a C6, saturado, tal como un radical de 4, 5 ó 6 miembros, en el que uno de los átomos de carbono se reemplaza por N y en el que, opcionalmente, uno o más, por ejemplo 1 ó 2, preferiblemente 1 átomo de carbono adicional, se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

Los ejemplos incluyen azetidilo, piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y pirazolidinilo.

Como se emplea en esta memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar o bien sustituidos o sin sustituir en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, con lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible bromo o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Tal como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X-) se asocia con la carga positiva sobre átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales tal como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, maleato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Preferiblemente, X- es un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

En una realización de la presente invención:

A se selecciona del grupo que consiste en -N-, -O- y -S-;

5

B y C independientemente se seleccionan del grupo que consiste en -N- y -O-, con la condición de que al menos dos de A, B y C son átomos de nitrógeno;

G¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -NH- y -O-;

10

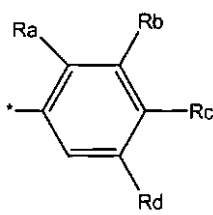
G² se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴- y -O-;

R¹ representa:

15

- un grupo heteroarilo que contiene N, biciclico, de 8 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C₁₋₄ o un grupo aminoalquilo C₁₋₄,
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos carboxialquilo C₁₋₄, grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, grupos amino, grupos aminoalquilo C₁₋₄ y grupos aminoalcoxi C₁₋₄,
- un grupo piridona sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; grupos haloalquilo C₁₋₄ o grupos aminoalquilo C₁₋₄, o
- un grupo de fórmula:

20



25

donde:

30

35

- R^a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₄ o un grupo -CF₃;
- R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo -CF₃ o un grupo alcoxi C₁₋₄;
- R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alcoxi C₁₋₄;
- R^c representa:
 - Un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo aminoalquilo C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxilo y grupos -CF₃;
 - un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 4 a 6 miembros,

opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C₁₋₂;

- o $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHC(O)R''$,
 $-S(O)_2NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(2-4)}NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)OR''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}-$
 $C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-CONHS(O)_2R'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-$
 $NHS(O)_2R'$ o $-(CH_2)_{(0-3)}-NH-(CH_2)_{(1-3)}-(NH)_{(0-1)}S(O)_2R'$ donde,

- R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,
- R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₄, un grupo carboxialquilo C₁₋₄, un grupo haloalquilo C₁₋₄, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄ o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, o
- R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C₁₋₄;

o R^c junto con R^d forman un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo -NHR^f, donde R^f se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo carboximetilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C₁₋₄; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₄, un grupo aminoalquilo C₁₋₄, un grupo haloalquilo C₁₋₄ y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo o piridilo.

Típicamente, en compuestos de fórmula I donde R⁴ es un grupo cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₄, dicho grupo se une al átomo de nitrógeno a través del grupo alquilo, es decir, -alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₄.

Típicamente, cuando R^c representa $-(CH_2)_{(0-4)}-CONHS(O)_2R'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHS(O)_2R'$ o $-(CH_2)_{(0-3)}-NH-(CH_2)_{(1-3)}-(NH)_{(0-1)}S(O)_2R'$, entonces R' no es un átomo de hidrógeno.

Típicamente, cuando R^c representa $-(CH_2)_{(0-4)}-NHC(O)R''$, entonces R'' no es un átomo de hidrógeno.

Tal como se usa en la presente memoria, se forma un N-óxido a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante adecuado.

Típicamente, A se selecciona del grupo que consiste en -N- y -O-. Preferiblemente, A representa -N-.

Más preferiblemente, tanto A como B representan -N- y C representa -O-.

Típicamente, G^1 representa un grupo $-CH_2-$ o $-O-$. Preferiblemente, G^1 representa un grupo $-CH_2-$.

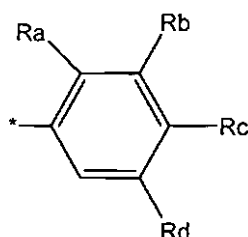
Típicamente, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que
5 consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor y grupos metilo. Preferiblemente, tanto R^2 como R^3 son grupos metilo.

Típicamente, R^4 se selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquil C_3 -
4-alquilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} y un grupo alquilo C_{1-4} sin sustituir, lineal o
ramificado.

10 Preferiblemente, G^2 representa $-NR^4$, y R^4 se selecciona del grupo que
consiste en un grupo metilo, grupo etilo, grupo t-butilo, grupo ciclopropilmetilo y grupo
2,2,2-trifluoroetilo. Más preferiblemente, R^4 representa un grupo metilo o etilo.

Típicamente, R^1 representa:

- 15
- un grupo piridilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de
grupos hidroxilo y grupos alquilo C_{1-4} ;
 - un grupo piridona sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-2} ; o
 - un grupo de fórmula:



donde:

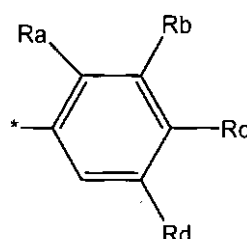
- 20
- R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ;
 - R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ;
 - R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ;
 - R^c representa:
 - un grupo hidroxialquilo C_{1-4} o aminoalquilo C_{1-4} sustituido con uno o más
25 átomos de halógeno;
 - $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_{(0-2)}-C(O)NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(2-3)}NR'R''$, $-(CH_2)_{(2-3)}-NHC(O)R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-3)}-NR'R''$ o $-(CH_2)_{(1-2)}-CONHS(O)_2R'$
donde,
 - R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un
30 grupo carboxialquilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo
hidroxialquilo C_{1-4} , o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene,
35 como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo
de N adicional, y que está opcionalmente sustituido con un grupo

carboxi o carboxialquilo C₁₋₂,

o R^c junto con R^d forman un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo carboximetilamino.

Preferiblemente, R¹ representa:

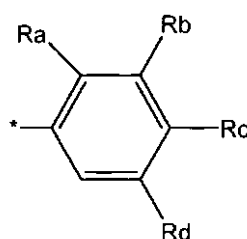
- 5
- un grupo piridilo sustituido con dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos metilo y etilo, o
 - un grupo de fórmula:



donde:

- 10
- R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
 - R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
 - R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
 - R^c representa: $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_2-C(O)NR'R''$ o $-(CH_2)_{(2-3)}-NR'R''$,
donde
- 15
- R' representa un átomo de hidrógeno;
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo C₁₋₂, un grupo haloalquilo C₁₋₄ o un grupo hidroxialquilo C₁₋₂; o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico, saturado, de 4 miembros, que contiene como heteroátomo, un átomo de nitrógeno y que está sustituido con un grupo
- 20
- carboxi.

Más preferiblemente, R¹ representa un grupo de fórmula:

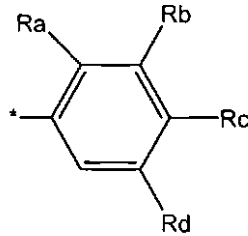


donde:

- 25
- R^a representa un átomo de hidrógeno;
 - tanto R^b como R^d representan grupos metilo; y
 - R^c representa $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OH$ o $-(CH_2)_{(2-3)}-NHR''$, donde R'' se selecciona de un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo C₁₋₂ y un grupo hidroxialquilo C₁₋₂.
- 30
- Típicamente, G¹ representa un grupo $-CH_2-$, G² representa un grupo $-NR_4-$, donde R⁴ representa un grupo metilo o etilo, tanto R² como R³ representan un grupo metilo, y

R¹ representa:

- un grupo piridilo sustituido con dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos metilo o etilo, o
- un grupo de fórmula:



5

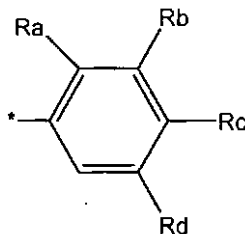
donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- R^c representa: $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_2-C(O)NR'R''$ o $-(CH_2)_{(2-3)}-NR'R''$,
donde:
 - R' representa un átomo de hidrógeno;
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo C₁₋₂, un grupo haloalquilo C₁₋₄ o un grupo hidroxialquilo C₁₋₂, o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico, saturado, de 4 miembros, que contiene como heteroátomo, un átomo de nitrógeno y que está sustituido con un grupo carboxi.

10

15

Más preferiblemente, R¹ representa un grupo de fórmula:



20

en la que

- R^a representa un átomo de hidrógeno;
- tanto R^b como R^d representan un grupo metilo y
- R^c representa $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OH$ o $-(CH_2)_{(2-3)}-NHR''$, donde R'' se selecciona de un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo C₁₋₂ y un grupo hidroxialquilo C₁₋₂.

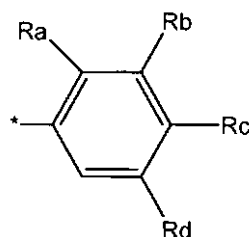
25

Típicamente, R¹ representa:

- un grupo imidazo[1,2-a]piridilo o un grupo 3H-pirrolo[2,3-b]piridilo que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxietilo;
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos metilo, grupos etilo, grupos carboxietilo, grupos -CF₃, grupos metoxi y grupos amino

30

- un grupo piridona sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos metilo y etilo; o
- un grupo de fórmula:

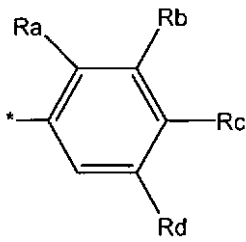


5 donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo o un grupo CF_3 ;
- R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo;
- R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- 10 • R^c representa:
 - un grupo hidroxialquilo C_{1-4} o un grupo aminoalquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de flúor y grupos hidroxilo;
 - un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 4 a 6 miembros, que
 - 15 está opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C_{1-2}
 - $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHC(O)R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(2-4)}NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)OR''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-CONHS(O)_2R'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHS(O)_2R'$ o $-(CH_2)_{(0-3)}-NH-(CH_2)_{(1-3)}-(NH)_{(0-1)}S(O)_2R'$ donde
 - 20 ○ R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo, un grupo piperidilo, un grupo carboxialquilo C_{1-2} , un grupo CF_3 , un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
 - 25 grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C_{1-4} ,
 - o R^c junto con R^d forman un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo –
 - 30 NHR^f , donde R^f se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo carboximetilo;
 - R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor y grupos metilo; y
 - R^4 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un
 - 35 grupo cicloalquil C_{3-4} -alquilo C_{1-2} , un grupo aminoalquilo C_{1-2} , un grupo haloalquilo C_{1-2} o
 - R^4 representa un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está opcionalmente

sustituido con un grupo fenilo o un grupo piridilo.

Típicamente, R¹ representa un grupo de fórmula:



5 donde:

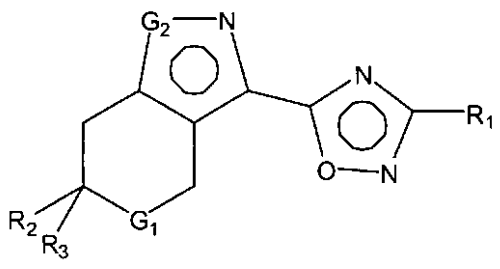
- R^a representa un átomo de hidrógeno;
- R^b representa un grupo metilo o un grupo -CF₃;
- R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R^c representa -(CH₂)₍₀₋₄₎-C(O)NR'R'', -(CH₂)₍₀₋₄₎-NHC(O)R'' o -(CH₂)₍₀₋₄₎-NR'R'',

10 donde

- R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo carboxialquilo C₁₋₂ o un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, o
- R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C₁₋₄,

20 Más preferentemente, R^c representa -(CH₂)₍₂₋₃₎-NR'R'', donde R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C₁₋₂.

25 Los compuestos preferidos de la invención se representan por la fórmula (I'), o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los mismos:



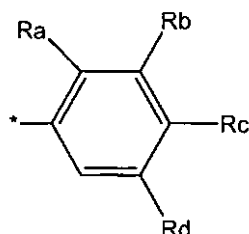
Fórmula (I')

donde,

- 30 G¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -O-;
- G² se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴- y -O-;

R¹ representa:

- Un grupo pirrolopiridilo, que está sin sustituir o sustituido con un grupo carboxialquilo C₁₋₂;
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁₋₂, grupos carboxialquilo C₁₋₂, grupos haloalquilo C₁₋₂, grupos alcoxi C₁₋₂ y grupos amino;
- un grupo piridona sustituido con 1, 2 ó 3 grupos alquilo C₁₋₂; o
- un grupo de fórmula:



10 donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo ciclopropilo o un grupo -CF₃;
- R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo alquilo C₁₋₂;
- R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂;
- R^c representa:

- un grupo hidroxialquilo C₁₋₃;
- un grupo carboxietilpiperazina;
- -(CH₂)₍₀₋₂₎-C(O)OR', -(CH₂)₍₀₋₂₎-C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'' o -(CH₂)₍₀₋₄₎-NR'R'', donde,

- R' representa un átomo de hidrógeno,
- R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo ciclopropilo, un grupo carboxialquilo C₁₋₂, un grupo haloalquilo C₁₋₂, un grupo hidroxialquilo C₁₋₂ o un grupo piperidilo, o
- R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C₁₋₂,

o R^c junto con R^d forman un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo -NHR^f, donde R^f es un grupo carboximetilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor y grupos alquilo C₁₋₂; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos fenilo, grupos ciclopropil-alquilo C₁₋₂, grupos aminoalquilo C₁₋₂, grupos haloalquilo C₁₋₂ y grupos alquilo

C₁₋₄ lineales o ramificados que están opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo o piridilo,

donde dichos grupos pirrolopiridilo son típicamente grupos 1H-pirrol-2-il-3-piridilo.

- 5 Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:
4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida
(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol
- 10 (4-(5-(1,6,6-Trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol
4-(5-(1,6,6-Trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida
4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida
- 15 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoico
Ácido 3-(4-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico
- 20 Ácido 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico
4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 25 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol
Ácido 2-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético
Ácido 1-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidina-3-carboxílico
- 30 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida
1-Óxido de 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina
- 35 N-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidin-4-amina
5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol
- 40

- 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol
- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanamida
- 5 4-(5-(1-Bencil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 4-(5-(1-terc-Butil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 10 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
- 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
- Ácido 1-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidina-4-carboxílico
- 15 (4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol
- 4-(5-(6,6-Dimetil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-ol
- 20 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilpiridin-2-ol
- 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbenzamida
- 25 4-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)morfolina
- 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona
- 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona
- 30 N-Ciclopropil-4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 1-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-metilmetanamina
- 35 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
- 4-(5-(6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- (4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina
- 40

- 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
- 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)etanamina
- 5 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metilpiridin-2-ol
- Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanoico
- 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-ol
- 10 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 15 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol
- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanamida
- 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)etanamina
- 20 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propan-1-amina
- Ácido 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)benzoico
- 25 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
- 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 30 3-Ciclopropil-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida
- 5-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-ol
- 35 5-(5-(6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2-ol
- Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoico
- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanamida
- 40

- 3-Etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-ol
- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propan-1-amina
- 5 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina
- 6-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina
- 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)etanamina
- 10 Ácido 3-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico
- 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida
- 15 Ácido 3-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoico
- 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanamida
- Ácido 2-(6-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)etanoico
- 20 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propan-1-amina
- 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propan-1-amina
- 25 2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanamina
- 2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)etanamina
- 5-(5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 30 Ácido 2-(dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)etanoico
- Ácido 2-(3-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propilamino)etanoico
- 35 Ácido 3-(dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)propanoico
- 3-Etil-5-(5-(1-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 3-Etil-6-metil-5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol
- 40

- 5-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 5-(5-(1-(2-Aminoetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2-ol
- 5 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-amina
- 2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetiletanamina
- Ácido 3-(4-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico
- 10 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- Ácido 3-(3-etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-il)propanoico
- 15 5-(5-(1-(Ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propano-1,2-diol
- N-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)-2,2,2-trifluoroetanamina
- 20 2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)etanol
- Ácido 2-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)etanoico
- 25 Ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico
- Ácido 3-(2-metil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico
- 4-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)morfolina
- 30 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol
- Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilamido)propanoico
- 35 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol
- Ácido 3-(2-cloro-4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilsulfonamido)propanoico
- 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol
- 40

- 3-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol, 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-o-tolil-1,2,4-oxadiazol, Ácido 3-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)propanoico,
- 5 Ácido 3-(5-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)propanoico, 1-amino-3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-2-ol
- 10 N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-metilpropan-2-amina Ácido 3-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilfenil}propanoico
- [2-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)etil]amina
- 15 Ácido 3-(4-{5-[1-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico (2-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilfenil}etil)amina
- N-[2-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)etil]glicina
- 20 Ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propanoico Ácido 3-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico
- 25 N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-hidroxiacetamida 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}-N-(metilsulfonil)propanamida
- ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}propanoico
- 30 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propane-1,2-diol N-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)-2,2,2-trifluoroethanamina
- 35 N-({4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}sulfonil)-beta-alanina N-(3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propil)methanesulfonamida
- N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propanoil)glicina
- 40

- (2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}etil)amina
- N-({4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}sulfonyl)glicina
- 5 1-etil-6,6-dimetil-3-[3-(2-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol
- Ácido (4-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)acético
- Ácido 3-(4-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)propanoico
- 10 (2-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimetilfenoxi}etil)amina
- Ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,5-dimetilfenil}propanoico
- 15 Ácido {4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético
- Ácido 3-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimethoxifenil}propanoico
- Ácido 3-{2-chloro-4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-methoxifenil}propanoico
- 20 (2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)[2-(metilsulfonyl)etil]amina
- Ácido 3-{2-etil-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilfenil}propanoico
- 25 (2-{3-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina
- Ácido {4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acético
- [3-({3-etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}oxi)propil]amina
- 30 1,6,6-trimetil-3-[3-(2-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol
- 2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acetamida
- 35 2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acetamida
- (2-{3-etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}etil)amina
- (2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenoxi}etil)amina
- 40

- {2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}amina
- 2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etanol
- 5 ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- [1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidin-4-il]acético
- ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)pirrolidina-3-carboxílico
- 10 Ácido (3S)-1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)pirrolidina-3-carboxílico
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-L-alanina
- 15 N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-metilalanina
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-D-alanina
- ácido 2-((2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)(metil)amino)acético
- 20 (2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenoxi}etil)amina
- {2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}amina
- 25 (2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina
- (2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi}etil)amina
- (2,2-difluoro-2-{2-metil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina
- 30 1-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-2-ol
- 3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-1-ol
- 35 ácido [4-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperazin-1-il]acético
- Ácido 1-(2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil]etil)piperidina-4-carboxílico
- Ácido 1-(2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]etil)piperidina-4-carboxílico
- 40

- Ácido 1-(2-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- Ácido 1-{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}piperidina-4-carboxílico
- 5 N-{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}glicina
- Ácido 4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico
- ácido 1-(2-{3-metil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- 10 ácido (1-{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)acético
- 2-[(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)amino]etanol
- 15 N-{2-[(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)amino]etil}metanesulfonamida
- N-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)-2,2,2-trifluoroetanamina
- ácido 1-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- 20 3-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propano-1,2-diol
- ácido 1-(2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- 25 ácido 2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)acético
- ácido 2-(metil(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)amino)acético
- ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico
- 30 ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- 35 ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-(1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- 40

- ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- 5 ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- 2-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etanamina
- 5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,2,4-oxadiazol
- 10 2-(5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etanamina
- 3-(1H-indazol-5-il)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol
- 15 3-(1H-indol-4-il)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
- 3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 20 ácido 2-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético
- ácido 2-(5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético
- 25 ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)propanoico
- ácido 2-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético
- ácido 3-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)propanoico
- 30 ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- ácido 2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetilamino)acético
- 35 ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- 40

ácido 3-(3-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico

ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico, y

- 5 ácido 3-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico,

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos

- 10 Son de excepcional interés:

4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida

Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoico

- 15 Ácido 3-(4-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico

4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

- 20 Ácido 1-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidina-3-carboxílico

2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanamida

- 25 4-(5-(1-Bencil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

4-(5-(1-terc-Butil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

- 30 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-ol

5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilpiridin-2-ol

4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbenzamida

- 35 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol

4-(5-(6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

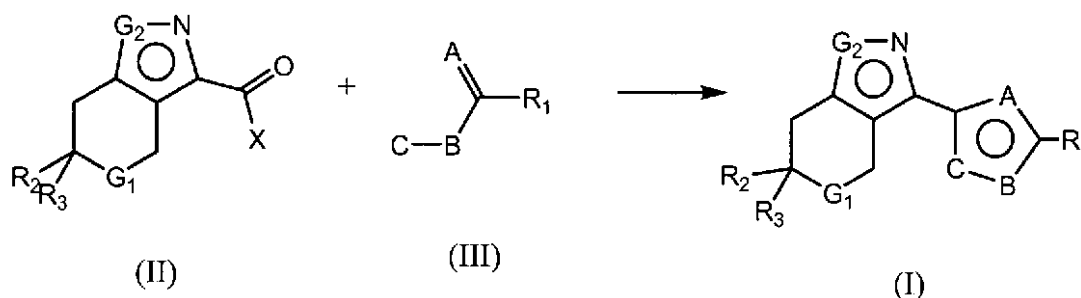
- 40 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)etanamina

- Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanoico
- 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-ol
- 5 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanamida
- 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)etanamina
- 10 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propan-1-amina
- 5-(5-(6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2-ol
- 6-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina
- 15 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida
- 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanamida
- Ácido 2-(6-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)etanoico
- 20 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propan-1-amina
- 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propan-1-amina
- 25 2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanamina
- 2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)etanamina
- Ácido 2-(dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)etanoico
- 30 Ácido 2-(3-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propilamino)etanoico
- Ácido 3-(dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)propanoico
- 35 5-(5-(1-(Ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propano-1,2-diol
- N-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)-2,2,2-trifluoroetanamina
- 40

- 2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)etanol
- Ácido 2-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)etanoico,
- 5 Ácido 1-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico,
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-metilpropan-2-amina
- ácido 3-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilfenil}propanoico
- 10 [2-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)etil]amina
- N-({4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}sulfonil)-beta-alanina
- 15 2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acetamida
- (2-{3-etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}etil)amina
- (2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenoxi}etil)amina
- 20 2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etanol
- Ácido [1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidin-4-il] acético
- 25 N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-L-alanina
- 3-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propano-1,2-diol
- 5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol; y
- 30 ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden obtener siguiendo el esquema sintético representado en la figura 1.

Figura 1

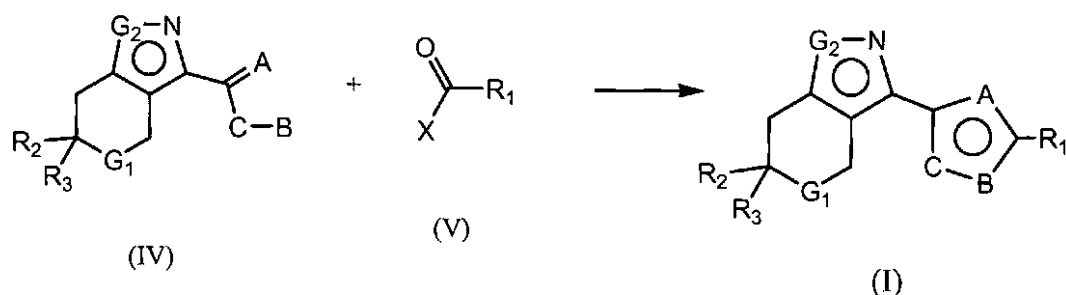


Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar haciendo reaccionar intermedios de fórmula general (II) donde X representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro, con intermedios de fórmula (III) en una reacción de una etapa. Esta reacción se realiza en un disolvente tal como DMF, NMP (N-dimetilpirrolidona) o THF, opcionalmente en presencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio (TBTU), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDC), dicitclohexil carbodiimida (DCC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), carbonil diimidazol (CDI) o similar y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, base de Hünig, hidruro sódico, carbonato potásico o similar. La temperatura de la reacción está entre 40 y 150°C y se realiza en un reactor convencional.

Un método alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (I) puede hacerse siguiendo una síntesis en dos etapas. La primera etapa se realiza mediante intermedios de acoplamiento de fórmula (I) con uno o más agentes de acoplamiento como se ha descrito anteriormente y, después, en una segunda etapa, una ciclación posterior en un disolvente tal como xileno, tolueno, benceno, piridina, DMF, diclorometano, ácido acético, ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, opcionalmente en presencia de auxiliares tales como ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido clorhídrico, etc.), bases (por ejemplo, hidruro sódico, acetato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina, etc.), sales de tetralquilamonio o agentes de eliminación de agua tales como cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, tricloruro de fosforilo (POCl₃), fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), tamices moleculares, etc.

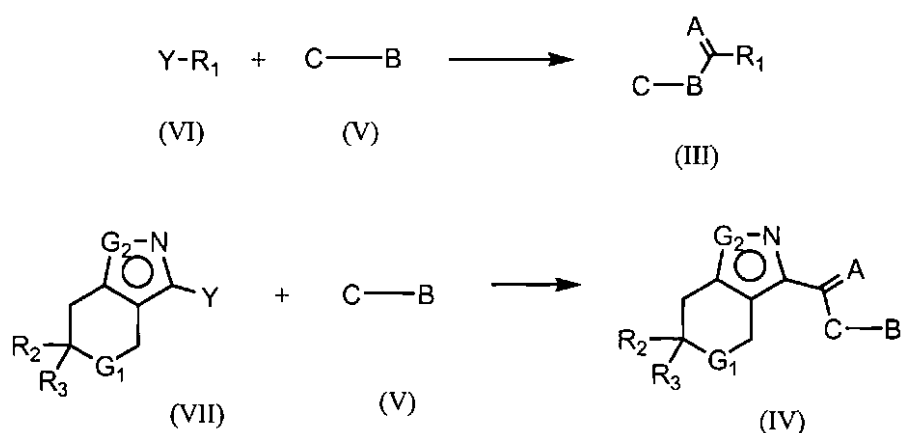
En el caso particular en el que A es un átomo de azufre, se debe utilizar en la etapa de ciclación un reactivo tiation tal como agente de Laweson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfuro) o P₄S₁₀. se utiliza un disolvente tal como tolueno, xileno o benceno a un rango de temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula general (I) como se muestra en la figura 2,

Figura 2

La reacción se realiza haciendo reaccionar intermedios de fórmula general (IV) con intermedios de fórmula general (V) siguiendo los mismos procedimientos sintéticos descritos anteriormente en la figura (I)

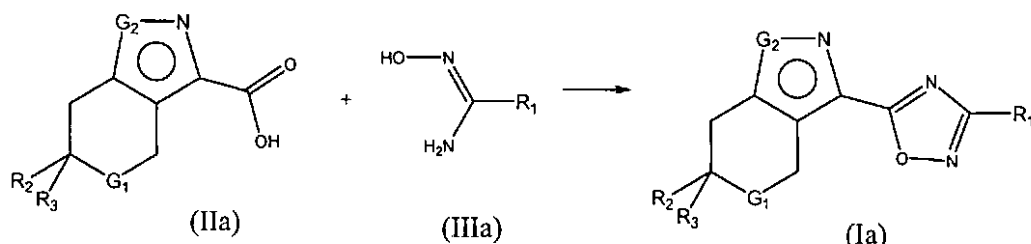
Pueden prepararse intermedios de fórmula general (III) y (IV) siguiendo los esquemas sintéticos representados en la figura 3.

Figura 3

Pueden obtenerse intermedios de fórmula (III) y (IV) a partir de los intermedios correspondientes de fórmula (VI) y (VII), respectivamente, donde Y representa -CN, -COOH, -COCl o -COOR'. La síntesis se realiza haciendo reaccionar intermedios de fórmula (VI) o (VII), con hidroxilamina o hidrazina o cualquier sal de las mismas como intermedios de fórmula (V), respectivamente, en un disolvente tal como THF, metanol, etanol o piridina, opcionalmente en presencia de una base tal como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina o etóxido sódico, y a una temperatura que varía de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Esta reacción puede realizarse opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazolo-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, dicitclohexil carbodiimida o 1-hidroxibenzotriazol.

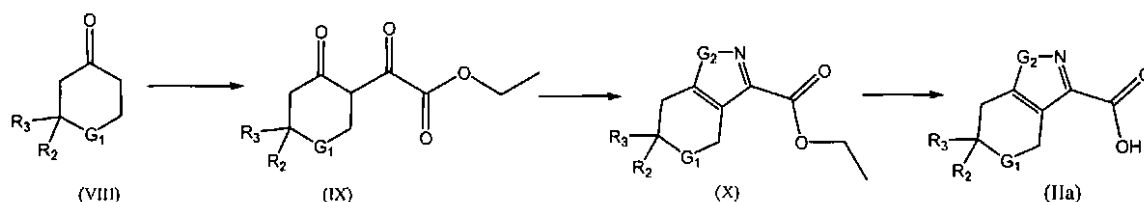
En el caso particular de compuestos de fórmula general (I) donde A y B son nitrógeno y C es un oxígeno, pueden prepararse compuestos de fórmula general (Ia) siguiendo el esquema sintético representado en la figura 4.

Figura 4

Los compuestos de fórmula general (Ia) pueden prepararse por condensación de los derivados de ácido tetrahydroindazolo-3-carboxílico o ácido tetrahydroisoxazolo-3-carboxílico de fórmula (IIa) con el derivado de carboximidamida correspondiente de fórmula (IIIa) en un disolvente tal como DMF, NMP o THF, en presencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazolo-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, dicitclohexil carbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o carbonil diimidazol y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, base de Hünig, hidruro sódico o carbonato potásico, a una temperatura comprendida entre 40 y 150°C y en un reactor convencional.

Puede realizarse un método sintético alternativo acoplando en primer lugar intermediarios de fórmula (IIa) como se ha descrito anteriormente, y después por ciclación en un disolvente tal como xileno, tolueno, benceno, piridina, dimetilformamida, diclorometano, ácido acético o ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, opcionalmente en presencia de auxiliares tales como ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido clorhídrico, etc.), bases (por ejemplo, hidruro sódico, acetato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina, etc.), sales de tetralquilamonio o agentes de eliminación de agua (por ejemplo, cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, tricloruro de fosforilo, fluoruro de tetrabutilamonio, tamices moleculares, etc.)

Pueden prepararse compuestos de fórmula general (IIa) siguiendo el esquema sintético representado en la figura 5.

Figura 5

Pueden prepararse intermediarios de fórmula general (IX) por reacción de los derivados de cetona comerciales correspondientes de fórmula (VIII) con oxalato de dietilo en un medio básico tal como etóxido sódico en un disolvente prótico tal como etanol y a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente. Las

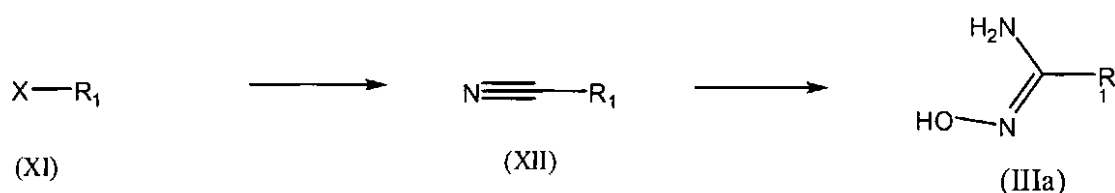
cetonas de fórmula general (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando métodos sintéticos conocidos en la técnica.

5 Pueden prepararse intermedios de fórmula general (X) por condensación de los intermedios de fórmula (IX) con la hidrazina o hidroxilamina correspondiente en un medio básico tal como trietilamina y en un disolvente prótico tal como etanol a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

10 La hidrólisis de los derivados de éster etílico de fórmula (X) en condiciones básicas con una base tal como hidróxido sódico acuoso o hidróxido de litio en un disolvente tal como metanol, etanol o THF o una mezcla de ellos a una temperatura comprendida entre 20 y 80°C o en condiciones ácidas con un ácido tal como HCl y un disolvente tal como agua o etanol o una mezcla de ellos a una temperatura comprendida entre 20 y 80°C da los intermedios ácidos de fórmula (IIa).

15 Pueden prepararse intermedios de fórmula general (IIIa) siguiendo el esquema sintético representado en la figura 6.

Figura 6

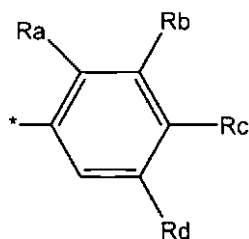


20 Pueden obtenerse intermedios de fórmula (IIIa) por reacción de hidrocloreto de hidroxilamina o cualquiera de sus sales con el nitrilo correspondiente (XII) en un medio básico tal como bicarbonato sódico o trietilamina en un disolvente tal como THF, metanol o etanol y a una temperatura de 40 a 100°C. Si el derivado de cianoarilo de fórmula (XII) no está disponible en el mercado, puede obtenerse a partir del derivado correspondiente de fórmula (XI) donde X representa un bromuro o un triflato, por

25 reacción con una fuente de un cianuro tal como cianuro de cobre (I), en un disolvente con un punto de ebullición elevado tal como N-metilpirrolidina, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura comprendida entre 150-200°C. Como alternativa, puede usarse dicianocinc con un catalizador de paladio tal como

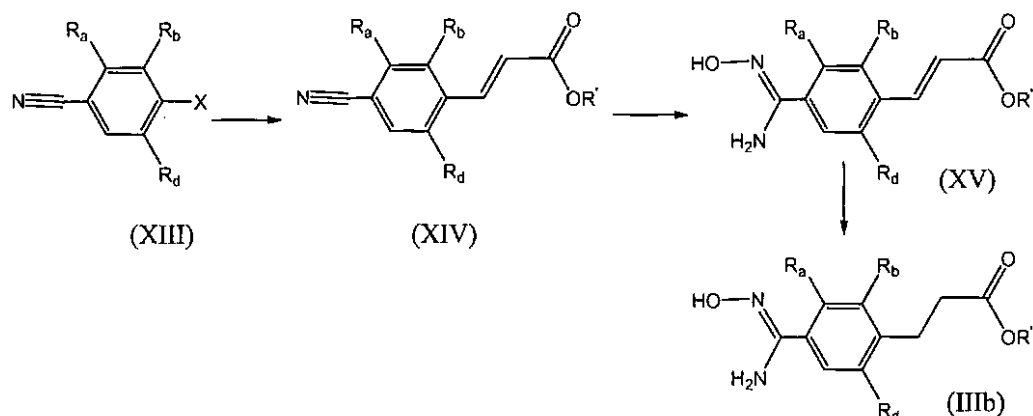
30 tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) en un disolvente con un punto de ebullición elevado, en un reactor convencional o un reactor de microondas.

En el caso particular en el que R_1 representa un grupo de fórmula:



donde R^c es $-(CH_2)_2COOR'$, pueden obtenerse intermedios de fórmula (IIIb) siguiendo la ruta sintética mostrada en la Figura 7.

Figura 7



5

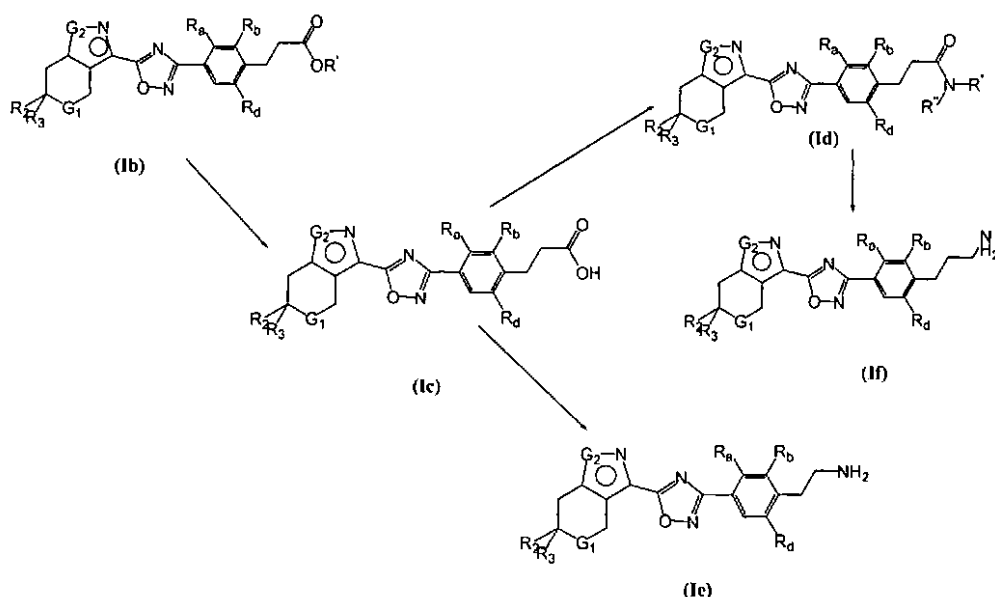
Una reacción de Heck del precursor correspondiente (XIII), donde X representa triflato, bromo o yodo, que se conocen o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos, con acrilato produce el intermedio de fórmula (XIV). La reacción de estos intermedios con hidroxilamina como se ha descrito anteriormente seguido de una

10

hidrogenación catalítica, da intermedios de fórmula general (IIIb). En el caso particular en el que R_c es un grupo $-(CH_2)_{(0-4)}-NR'R''$ o un grupo $-(CH_2)_{(0-4)}-CONR'R''$, pueden obtenerse compuestos de fórmula (Id), (Ie) y (If) a partir de compuestos de fórmula general (Ib) en la que R_c es un grupo $-(CH_2)_{(0-4)}-COOR'$ siguiendo la ruta sintética mostrada en la Figura 8.

15

Figura 8



A partir de los compuestos de fórmula (Ib), pueden prepararse los derivados de ácido

correspondientes por hidrólisis básica en un disolvente prótico tal como metanol, etanol o agua con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico o por hidrólisis ácida en ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o dioxano/HCl, produciendo de esta manera compuestos de fórmula (Ic)

5

Pueden prepararse derivados de amidas de fórmula (Id) haciendo reaccionar compuestos de fórmula (Ic) con amoniaco, una amina o un aminoácido de fórmula general $\text{HNR}'\text{R}''$ en presencia de un agente activante tal como N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDC), dicitclohexil carbodiimida (DCC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) o cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfónico (BOP-Cl), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, diclorometano o acetonitrilo.

10

15

La reducción de amidas primarias de fórmula general (Id) donde $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$ con complejo de borano-sulfuro de metilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, produce la amina primaria correspondiente de fórmula general (If).

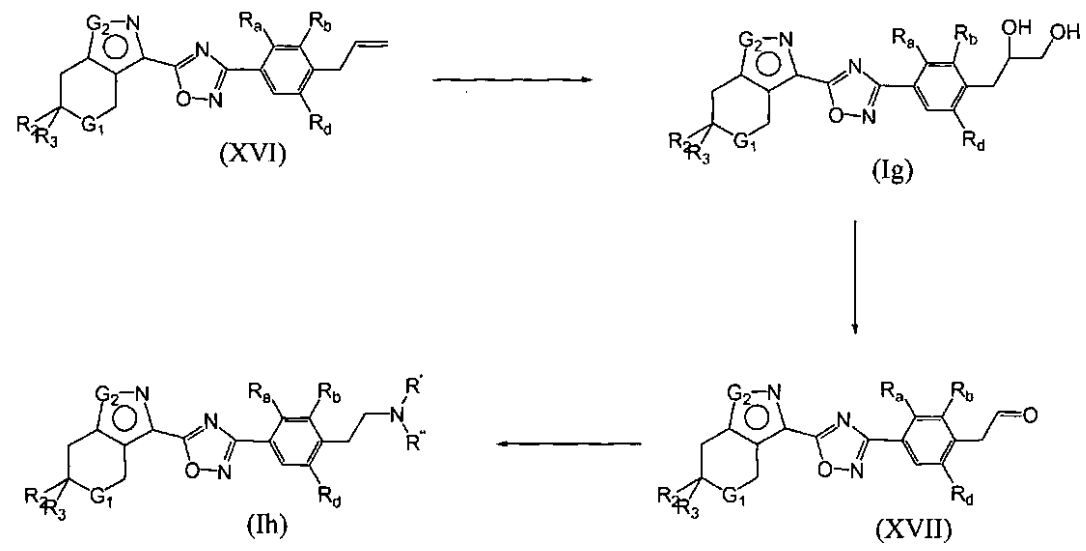
20

Además, pueden prepararse aminas primarias de fórmula general (Ie) por transposición de Curtius de los derivados de ácido de fórmula general (Ic) usando una azida tal como azida sódica, difenilfosforil azida (DPPA), etc, en medios ácidos tales como ácido sulfúrico o medios básicos tales como trietilamina, en un disolvente tal como tolueno, cloroformo, THF, etc. o en un disolvente prótico tal como *terc*-butanol o alcohol bencílico para producir la amina protegida con *terc*-butilcarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ o Z) y posteriormente desprotección como se conoce en la técnica.

25

Pueden obtenerse compuestos generales de fórmula (Ih) siguiendo la ruta sintética mostrada en la Figura 9.

Figura 9



30

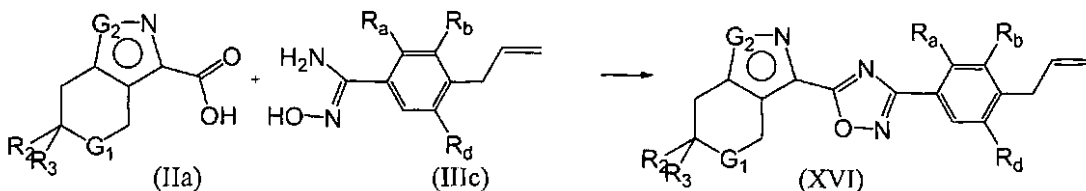
Los compuestos de fórmula general (Ih) pueden prepararse por aminación reductora de los derivados de aldehído de fórmula general (XVII) con la amina o aminoácido correspondiente en medios ácidos tales como ácido acético, en un disolvente prático tal como metanol o etanol y con un agente reductor tal como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

Pueden obtenerse intermedios de fórmula (XVII) por oxidación de dioles de fórmula general (Ig) con un reactivo de oxidación tal como peryodato sódico, perclorato sódico, peryodato potásico, etc. en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, éter, opcionalmente con presencia de agua.

Pueden prepararse derivados de diol de fórmula general (Ig) por oxidación de los derivados de alilo de fórmula general (XVI) utilizando una cantidad catalítica de un agente oxidante tal como tetróxido de osmio y un co-oxidante tal como N-óxido de N-methylmorfolina, en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, éter o acetona, opcionalmente con presencia de agua.

Pueden prepararse derivados de alilo de fórmula general (XVI) por condensación de la carboximidamida correspondiente de fórmula (IIIc) con el ácido correspondiente de fórmula (IIa) como se describe en la figura 10.

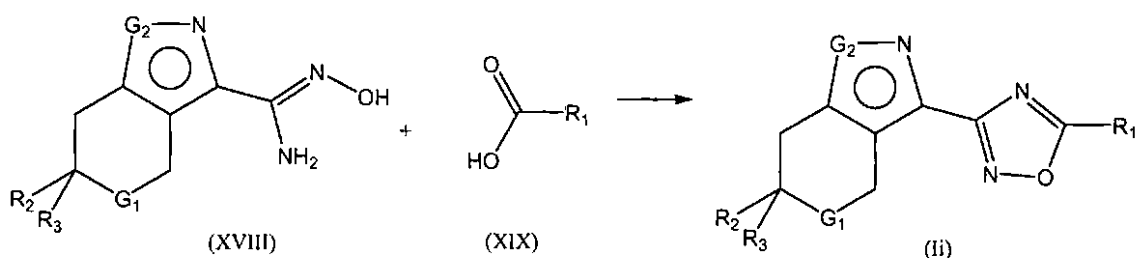
Figura 10



Pueden obtenerse intermedios de fórmula (IIIc) por reacción de Stille convencional del precursor correspondiente (XIII) donde X representa triflato, bromo o yodo, usando un alilestannano y un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), en un disolvente tal como dimetilformamida o acetonitrilo y posterior reacción con hidroxilamina como se ha descrito anteriormente.

Pueden obtenerse compuestos generales de fórmula (Ii) siguiendo la ruta sintética mostrada en la Figura 11.

Figura 11

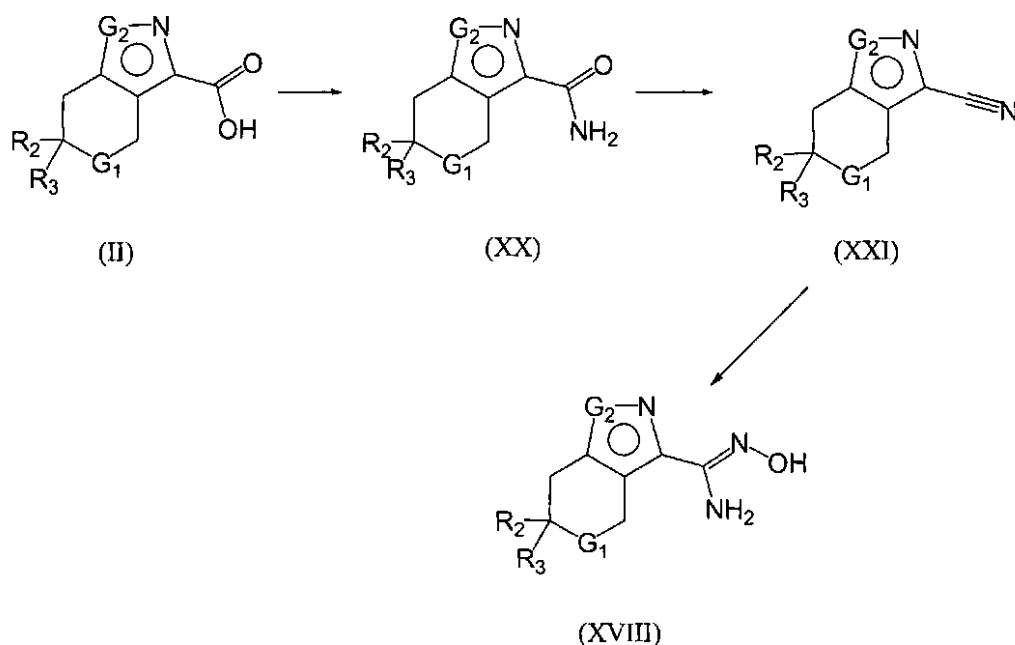


Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse por condensación del derivado de tetrahydroindazolo-3-carboximidamida o tetrahydroisoxazolo-3-carboximidamida de fórmula (XVIII) con los derivados de ácido carboxílico correspondientes de fórmula (XIX) siguiendo el mismo procedimiento sintético descrito para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia).

Los intermedios de fórmula general (XIX) están disponibles en el mercado o pueden obtenerse siguiendo los métodos sintéticos convencionales ya conocidos en la técnica.

Pueden prepararse compuestos de fórmula general (XVIII) siguiendo el esquema sintético representado en la figura 12.

Figura 12



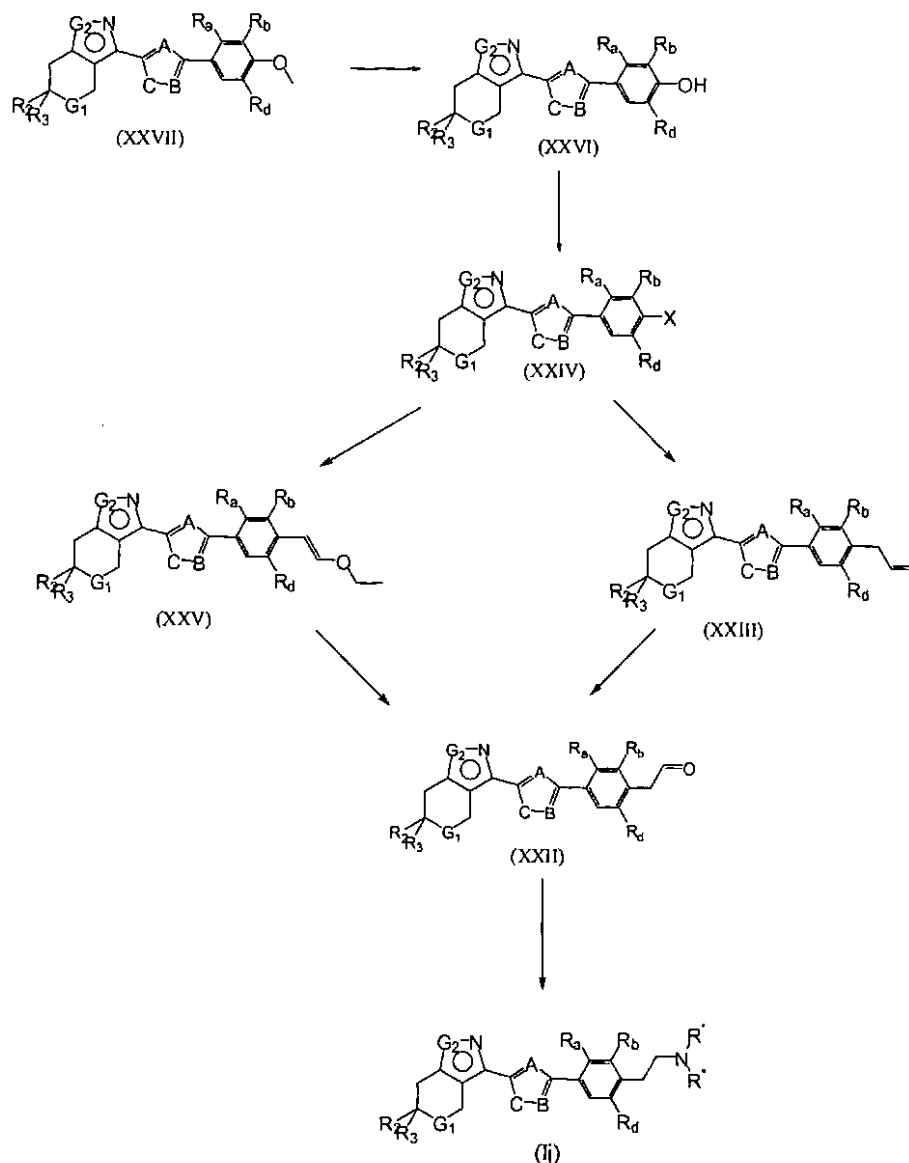
Pueden prepararse intermedios de fórmula general (XX) a partir de intermedios de fórmula general (II) por reacción con un agente de acoplamiento tal como N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como un catalizador y amoníaco acuoso al 32% en un disolvente tal como dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20 y el punto de ebullición del disolvente en un reactor convencional.

Pueden prepararse intermedios de fórmula general (XXI) a partir de intermedios de fórmula general (XX) por reacción con tricloruro de fosforilo en piridina a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C.

Pueden prepararse intermedios de fórmula general (XVIII) a partir de compuestos de fórmula general (XXI) siguiendo el mismo procedimiento sintético descrito para la preparación de intermedios de fórmula general (IIIa)

- 5 Los compuestos generales de fórmula (Ij) se pueden obtener siguiendo la ruta de síntesis indicada en la figura 13.

Figura 13



- 10 Los compuestos de fórmula general (Ij) se pueden preparar por aminación reductora de los derivados aldehídicos de fórmula general (XXII) con la amina o el aminoácido correspondiente en un medio ácido tal como ácido acético, en un disolvente prótico tal como metanol o etanol y con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio a una temperatura de 0°C al
- 15 punto de ebullición del disolvente. Como alternativa al medio ácido se puede usar un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc.

Los intermedios de fórmula (XXII) se pueden obtener por escisión oxidante de derivados alílicos de fórmula general (XXIII) usando una cantidad catalítica de un agente oxidante tal como tetróxido de osmio y un agente oxidante conjunto tal como N-óxido de N-metilmorfolina seguida por la adición de peryodato de sodio en una mezcla de disolventes tales como metanol, acetonitrilo, acetona y agua a una temperatura de 0°C al punto de ebullición de la mezcla. Esta escisión también se puede realizar por ozonolisis. Así, se burbujea ozono a través de una solución de un compuesto de fórmula general (XXII) en un disolvente tal como diclorometano a -78 °C seguida por la adición de un agente reductor tal como trifenilfosfina, tiourea, zinc en polvo o sulfuro de dimetilo. Después se puede añadir un disolvente conjunto tal como metanol a la mezcla de reacción y la reacción se efectúa a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula (XXIII) pueden obtenerse por reacción de Stille convencional del precursor correspondiente (XIV) donde X representa triflato, bromo o yodo, usando un alilestannano y un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), en un disolvente tal como dimetilformamida o acetonitrilo y posterior reacción con hidroxilamina como se ha descrito anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (XXIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (XXV) por hidrólisis ya sea en medio ácido o básico. Los compuestos de fórmula general (XXV) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (XXVI) por reacción con etoxietino y borano en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II) y una fosfina tal como trifenilfosfina. La reacción se puede efectuar en presencia de una base tal como hidróxido de sodio y en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano o DMF desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

Los intermedios de fórmula general (XXIV) se pueden obtener a partir de fenoles de fórmula general (XXVI) por varios procedimientos alternativos. En el caso en el que X es un triflato la reacción se efectúa mediante el uso de un agente triflante tal como anhídrido triflico o N-fenilfluorometanosulfonimida. En el caso particular en el que X es cloro o bromo, la reacción se puede efectuar usando POCl_3 , $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ o $\text{POBr}_3/\text{PBr}_3$.

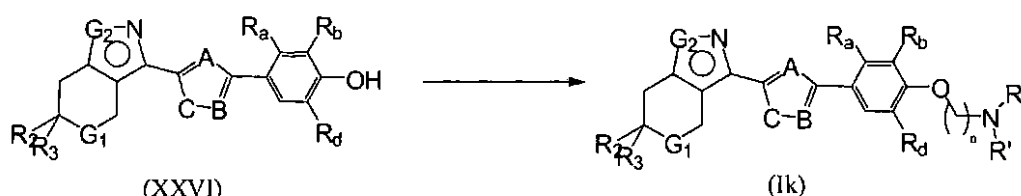
Los compuestos de fórmula general (XXVI) pueden prepararse por desmetilación del correspondiente compuesto de fórmula general (XXVII) usando BBr_3 o AlBr_3 o BF_3 o yodotrimetilsilano como agente desmetilante en un disolvente tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, cloroformo a una temperatura entre 0 y 60°C. Alternativamente, los compuestos de fórmula general (XXVI) pueden prepararse por desmetilación usando HBr en ácido acético como disolvente.

Finalmente, los compuestos de fórmula general (XXVII) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos generales descritos en las figuras 1 y 2 para los compuestos de fórmula general (I).

5

Los compuestos de fórmula general (Ik) se pueden obtener como se indica en la figura 14.

Figura 14



10

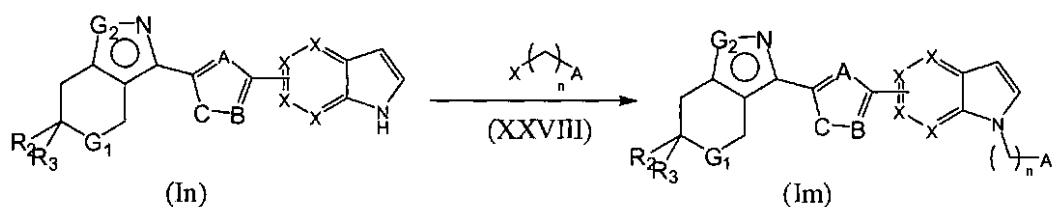
Los compuestos de fórmula (Ik) se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (XXVI) con el correspondiente agente alquilante en un medio básico tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a una temperatura de 0 a 150°C. Alternativamente, la funcionalidad fenólica de (XXVI) se puede acoplar a derivados alcohólicos adecuados usando un procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu, O., Synthesis 1 (1981)). Las condiciones de acoplamiento preferidas incluyen el uso de una trialquilfosfina o triarilfosfina, tal como tri-n-butilfosfina o trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, y un reactivo azodicarbonílico, tal como azodicarboxilato de dietilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina.

20

Los compuestos de fórmula general (Im) en los que A es o bien un grupo carboxi o un grupo amino también se pueden obtener como se indica en la figura 15. La alquilación de compuestos de fórmula general (In) con el correspondiente agente alquilante de fórmula (XXVIII) en donde X es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, yodo o un sulfonato tal como mesilato, tosilato o triflato en un medio básico tal como hidruro de sodio, carbonato de cesio o carbonato de potasio en un disolvente tal como THF o DMF a una temperatura de 0 a 150°C. Se pueden usar microondas como fuente alternativa de calor. Los compuestos de fórmula general (In) se pueden obtener a su vez de acuerdo con los procedimientos generales representados en las figuras 1 y 2.

30

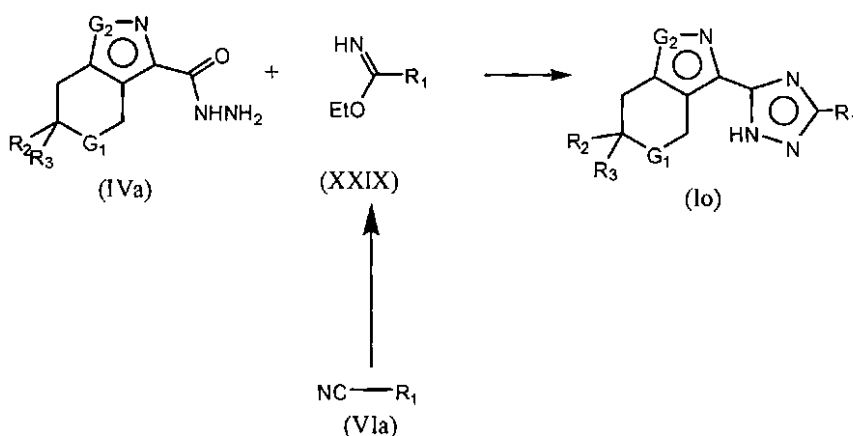
Figura 15



Fi

nalmente, el caso particular en el que A, B y C son nitrógeno, compuestos de fórmula general (Io) se pueden obtener como se indica en la figura 16.

5 Figura 16



La condensación de compuestos de fórmula general (IVa) con etilimidatos de fórmula general (XXIX) se efectúa en un disolvente tal como etanol en presencia de tamiz molecular y una base tal como trietilamina a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de fórmula general (XXIX) se pueden obtener a partir de derivados nitrilo de fórmula general (VIa) por reacción en etanol bajo catálisis ácida (HCl).

Los compuestos de partida están disponibles en el mercado o pueden obtenerse siguiendo métodos sintéticos convencionales ya conocidos en la técnica.

Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en R_1 y en los restos R_a a R_d , estas funcionalidades pueden requerir protección temporal. En la técnica se conocen grupos protectores apropiados e incluyen, por ejemplo, un *tert*-butilo o etilo o metilo para proteger un ácido, un *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) para proteger una amina, etc. Estos grupos protectores pueden emplearse de acuerdo con la metodología convencional (por ejemplo, T.W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, Wiley New York, 1991).

Las síntesis de los compuestos de la invención se ilustra por los siguientes Ejemplos (1 a 203) incluyendo Ejemplos de Preparación (1 a 349) que no limitan el alcance de la invención de ningún modo.

Los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H se registraron en un espectrómetro Mercury 200. Los espectros de masas de baja resolución (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización ESI. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 50 mm, 3,5 μM) para los métodos A y B y una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 μM) para el método C. La fase móvil era ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A), en la tabla siguiente se especifican los gradientes para cada método usado. El tiempo de re-equilibrio entre dos inyecciones fue de 1 min. El caudal fue 0,8 ml/min para el método A y 0,4 ml/min para los métodos B, C y D. El volumen de inyección fue 5 microlitros para los métodos A, B y D, y de 3 microlitros para el método C. Los cromatogramas obtenidos por detección con serie de diodos se recogieron a 210 nm.

Método	0% de B	0 a 95% de B	95% de B
A	0,2 min	3 min	0,8 min
B	0,5 min	6,5 min	1 min
C	0 min	20 min	4 min
D	0 min	10.5 min	1.5 min

Método de Purificación General:

El sólido se disolvió en DMSO/MeOH, se inyectó en una columna de sílice C18 Biotage (40M, 25M o 25S dependiendo de la cantidad en bruto) y se eluyó en el sistema de purificación automático SP1® de Biotage. El gradiente usado fue H₂O/Acetonitrilo/MeOH (1:1) (0,1% v/v de HCOONH₄ en ambas fases) de 0% a 100% de acetonitrilo/MeOH (1:1) en 80 volúmenes de columna. Se recogieron las fracciones apropiadas y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida o se liofilizó.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES:

Método General 1:

Una mezcla del benzonitrilo correspondiente (39,2 mmol) en metanol (50 ml), hidrocloreuro de hidroxilamina (5,45 g, 78,4 mmol) y bicarbonato sódico (13,17 g, 156,8 mmol) se agitó a 75°C durante 6 h. La mezcla se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título (75-100% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Método General 2:

Una mezcla del derivado de ácido correspondiente (1,13 mmol), EDC (1,13 mmol) y HOBt (1,13 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió la bencimidamida correspondiente (1,13 mmol) y la mezcla se agitó a 140°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo básico/agua y el

sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto deseado (rendimiento = 10-90%) en forma de un sólido de color blanco.

Método General 3:

5 A una mezcla del éster metílico o etílico correspondiente (0,67 mmol) en metanol o etanol (3 ml) se le añadió respectivamente una solución 2 M de NaOH acuoso (12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante una noche. El disolvente orgánico se evaporó, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El valor del pH de la capa acuosa se ajustó a 5-6 y el sólido formado se filtró y se secó en la estufa de vacío. El compuesto deseado (60-95% de rendimiento) se
10 obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Método General 4:

Una mezcla del éster *terc*-butílico correspondiente (0,56 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3,5 ml) se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el sólido obtenido se lavó dos veces con éter diisopropílico. El sólido se secó en la estufa de vacío para
15 producir (70-95% de rendimiento) del compuesto deseado.

Método General 5:

Una mezcla del ácido correspondiente (0,46 mmol), EDC (133 mg, 0,69 mmol), HOBt (94 mg, 0,69 mmol) y una solución al 32% de amoníaco acuoso (85 µl, 0,69 mmol) en
20 DMF (6,5 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadieron acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ al 4%, agua y salmuera y se secó para dar el compuesto del título (5-77% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Método General 6:

Una mezcla del derivado de ácido correspondiente (0,77 mmol), DPPA (189 µl, 0,88 mmol) y trietilamina (235 µl, 0,51 mmol) en *terc*-butanol (4 ml) se agitó a 100°C durante una noche. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 4% y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en HCl 4 M en
30 dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General. El sólido obtenido se disolvió de nuevo en HCl 4 M en dioxano y se agitó durante 2 h a ta. Después, el disolvente se concentró y el producto cristalizó en éter dietílico. El compuesto del título se obtuvo (5-40% de rendimiento) en forma de
35 la sal hidrocloreuro.

Método General 7:

A una solución de la amida correspondiente (75 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió gota a gota BH₃·SMe₂ (107 µl, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se
40 agitó durante una noche a 65°C. El disolvente se concentró y se añadió acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 al 4% y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General. El sólido obtenido se disolvió de nuevo en HCl 5 N en dioxano y se agitó durante 2 h a ta. Después, el disolvente se concentró y el producto se cristalizó en éter dietílico. El compuesto del título se obtuvo (20-65% de rendimiento) en forma de la sal hidrocloreuro.

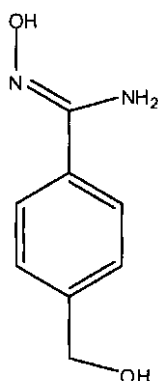
Método General 8:

A una solución del aldehído correspondiente (200 mg, 0,46 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron la amina correspondiente (44 μl , 0,55) y ácido acético (236 μl , 4,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió NaBH_3CN (15 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General para dar el compuesto deseado (25-85% de rendimiento).

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

Preparación 1

20 (Z)-N'-Hidroxi-4-(hidroximetil)bencimidamida



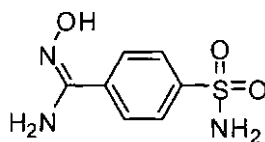
Se obtuvo a partir de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (100% de rendimiento) siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 167 ($M+1$)⁺

25 Tiempo de retención: 0,68 min (Método B)

Preparación 2

(E)-N'-Hidroxi-4-sulfamoilbencimidamida



Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de 4-cianobencenosulfonamida siguiendo el Método General 1.

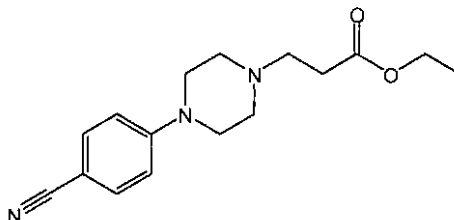
30 LRMS: m/z 216 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 0,70 min (Método B)

^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5,9 (s, 2 H) 7,8 (s, 4 H).

Preparación 3

3-(4-(4-Cianofenil)piperazin-1-il)propanoato de etilo



5

A una solución de 4-(piperazin-1-il)benzonitrilo (3 g, 16,02 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0,2 g, 0,32 mmol) y después acrilato de etilo (3,49 ml, 32,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se

10

LRMS: m/z 288 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 3,60 min (Método B)

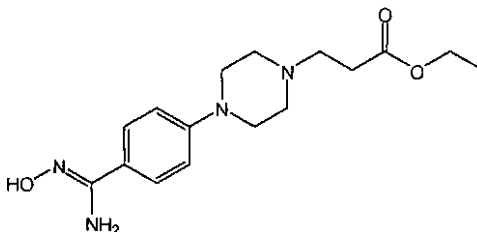
^1H RMN (200 MHz, CLOROFORMO- D) δ ppm 1,3 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 2,6 (m, 6

15

H) 2,8 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H) 3,3 (m, 4 H) 4,2 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H) 6,8 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H) 7,5 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H)

Preparación 4

3-(4-(4-(N'-Hidroxicarbamimidoil)fenil)piperazin-1-il)propanoato de (Z)-etilo



20

Se obtuvo (37% de rendimiento) a partir de la Preparación 3 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 321 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 0,58 min (Método B)

^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,2 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 2,5 (m, 8 H) 2,6 (t,

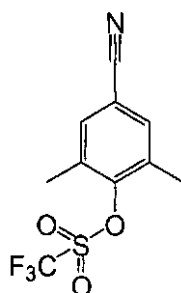
25

$J = 6,4$ Hz, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,1 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H) 5,6 (s, 2 H) 6,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H) 7,5 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H).

Preparación 5

Trifluorometanosulfonato de 4-ciano-2,6-dimetilfenilo

- 46 -

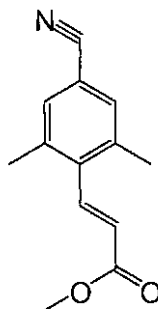


A una suspensión de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (5,10 g, 34,65 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió trietilamina (7,25 ml, 52,02 mmol). A la solución obtenida se le añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metansulfonamida (14,9 g, 41,7 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de DCM y después se lavó con NaOH 0,5 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 11,8 g del compuesto deseado en forma de un sólido (rendimiento = 100%).

LRMS: sin señal

10 Tiempo de retención: 6,90 min (Método B)

Preparación 6

3-(4-Ciano-2,6-dimetilfenil)acrilato de (E)-metilo

A una mezcla de la Preparación 5 (6,07 g, 21,74 mmol), acrilato de metilo (5,87 ml, 65,18 mmol), 1,3-bis-(difenilfosfino)propano (0,45 g, 1,09 mmol) y trietilamina (6,06 ml, 43,48 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió acetato de paladio (0,25 g, 1,11 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 110°C. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvo un aceite de color pardo (68% de rendimiento) como el compuesto deseado.

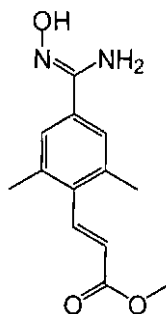
LRMS: sin señal

Tiempo de retención: 6,13 min (Método B)

Preparación 7

25 **3-(4-((Z)-N'-Hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetilfenil)acrilato de (E)-metilo**

- 47 -



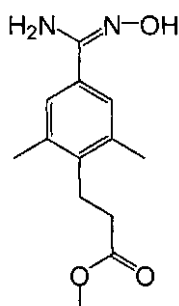
Se obtuvo (75% de rendimiento) a partir de 3-(4-ciano-2,6-dimetilfenil)acrilato de (E)-metilo siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 249 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 3,88 min (Método B)

Preparación 8

3-(4-(N'-Hidroxycarbamimidoyl)-2,6-dimetilfenil)propanoato de (E)-metilo



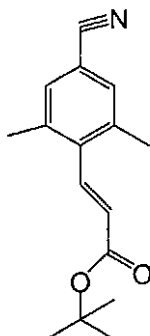
La Preparación 7 (1,1 g, 4,43 mmol) se disolvió en metanol (35 ml) y se añadió acetato
10 sódico (0,55 g, 6,70 mmol). Finalmente, se añadió cloruro de paladio (0,16 g, 0,90 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 103,42 kPa (15 psi) durante 5 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir un aceite (82% de rendimiento) como el compuesto deseado.

15 LRMS: m/z 251 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,64 min (Método B)

Preparación 9

3-(4-Ciano-2,6-dimetilfenil)acrilato de (E)-terc-butilo

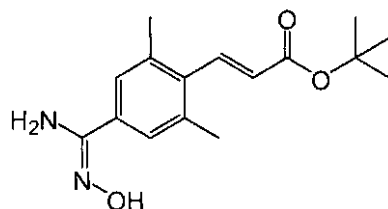


20 Se obtuvo (64%) a partir de la Preparación 5 y acrilato de terc-butilo siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 6.

LRMS: m/z 258 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,18 min (Método B)

Preparación 10

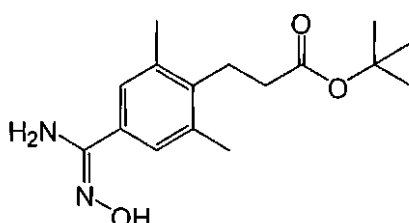
3-(4-((E)-N'-Hidroxycarbamimidoil)-2,6-dimetilfenil)acrilato de (E)-terc-butilo

Se obtuvo (76%) a partir de la Preparación 9 siguiendo el Método General 1.

5 LRMS: m/z 291 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,89 min (Método B)

Preparación 11

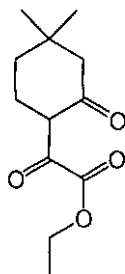
3-(4-(N'-Hidroxycarbamimidoil)-2,6-dimetilfenil)propanoato de (E)-terc-butilo

10 Obtenido (77%) a partir de la Preparación 10 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 8.

LRMS: m/z 293 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,66 min (Método B)

Preparación 12

2-(4,4-Dimetil-2-oxociclohexil)-2-oxoacetato de etilo

A etanol (500 ml) se le añadió lentamente sodio (8,47 g, 0,37 mol), después se añadió 3,3-dimetilciclohexanona (15,5 g, 0,12 mol) en etanol (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Finalmente, se añadió oxalato de dietilo (16,65 ml, 0,12 mol) en etanol (100 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a ta. El disolvente se concentró y el producto en bruto se disolvió de nuevo en agua y diclorometano. Se añadió una solución 5 N de HCl hasta que se alcanzó un valor de pH ácido y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Se obtuvo un aceite (19,16 g) que contenía el compuesto deseado y el compuesto deseado en la forma ácida. La mezcla se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento = 69%

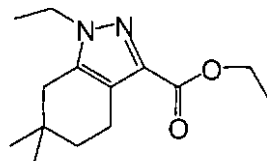
20

25

LRMS: m/z 227 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,50 min (Método B)

Preparación 13

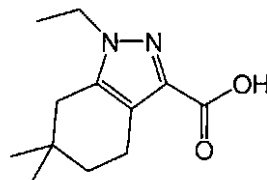
1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo

A una suspensión de sal del ácido oxálico de etilhidrazina (17,8 g, 0,12 mol) en etanol
 5 (200 ml) se le añadió trietilamina (18 ml, 0,13 mol). Se obtuvo una solución y se vertió
 sobre el producto en bruto de la Preparación 12 en etanol (300 ml). La mezcla de
 reacción se agitó a ta durante 4 h y después el disolvente se concentró. El residuo se
 disolvió de nuevo en acetato de etilo/agua y las capas se separaron. La capa acuosa
 se extrajo con más cantidad de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó
 10 con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Se obtuvo un aceite (20,5
 g) que contenía una mezcla del compuesto deseado y el compuesto deseado en la
 forma ácida. La mezcla se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.
 Rendimiento = 82%

LRMS: m/z 251 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 6,59 min (Método B)

Preparación 14

Ácido 1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico

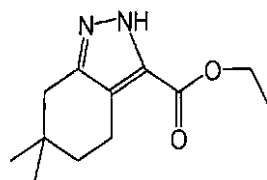
Se obtuvo (86% de rendimiento) a partir de la Preparación 13 siguiendo el Método
 20 General 3.

LRMS: m/z 223 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,66 min (Método B)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,2 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 1,4 (t, J
 = 6,2 Hz, 2 H) 2,3 (s, 2 H) 2,6 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 4,0 (c, J = 7,0 Hz, 2 H).

25 Preparación 15

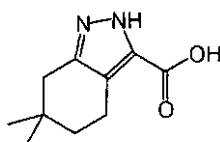
6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolo-3-carboxilato de etilo

Se obtuvo (90% de rendimiento) a partir de la Preparación 12 e hidrazina hidrato
 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

30 LRMS: m/z 223 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,13 min (Método B)

Preparación 16

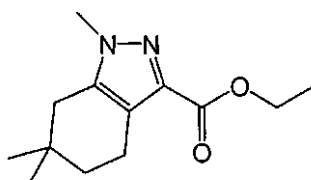
Ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolo-3-carboxílico

Se obtuvo (95% de rendimiento) a partir de la Preparación 15 siguiendo el Método General 3.

5 LRMS: m/z 195 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,23 min (Método B)

Preparación 17

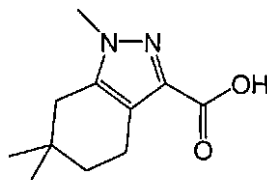
1,6,6-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo

10 Se obtuvo (71% de rendimiento) a partir de la Preparación 12 y metil hidrazina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

LRMS: m/z 237 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,39 min (Método B)

Preparación 18

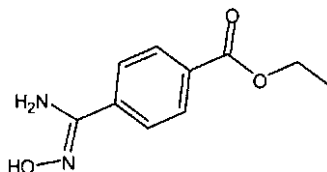
15 Ácido 1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico

Se obtuvo (95% de rendimiento) a partir de la Preparación 17 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 209 ($M+1$)⁺

20 Tiempo de retención: 5,35 min (Método B)

Preparación 19

4-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]benzoato de etilo

Se obtuvo (80% de rendimiento) a partir de 4-cianobenzoato de etilo siguiendo el Método General 1.

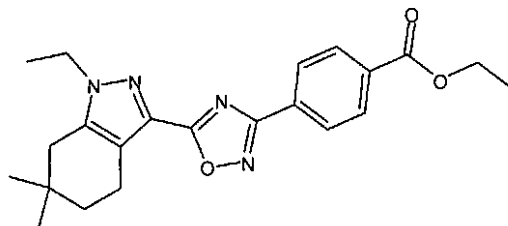
25 LRMS: m/z 209 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,65 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (t, J = 7,00 Hz, 3 H) 4,36 (c, J = 6,96 Hz, 2 H) 5,99 (s, 2 H) 7,86 (d, 2 H) 7,99 (d, J = 8,51 Hz, 2 H) 9,95 (s, 1 H)

30 Preparación 20

4-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de etilo



Se obtuvo (45% de rendimiento) a partir de la Preparación 19 y la Preparación 14
5 siguiendo el Método General 2.

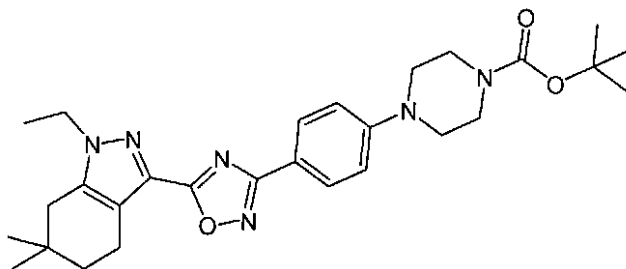
LRMS: m/z 395 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,85 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,44 (m, 6 H) 1,63 (t,
 $J = 6,32$ Hz, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,91 (t, $J = 6,18$ Hz, 2 H) 4,17 (t, $J = 7,14$ Hz, 2
10 H) 4,40 (m, 2 H) 8,16 (d, $J = 8,24$ Hz, 2 H) 8,27 (m, 2 H)

Preparación 21

4-{4-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



15 Se obtuvo (5% de rendimiento) a partir de la Preparación 22 y la Preparación 14
siguiendo el Método General 2.

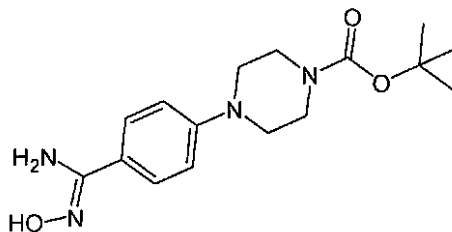
LRMS: m/z 507 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,88 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,07 (s, 6H), 1,44-1,47 (t, 3H), 1,49 (s,
20 9H), 1,61-1,66 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 4H), 3,26-
3,29 (m, 4H), 4,14-4,21 (c, 2H), 6,95-6,98 (d, 2H), 8,09-8,12 (m, 2H).

Preparación 22

4-{4-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]fenil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



25 Se obtuvo (73% de rendimiento) a partir de la Preparación 23 siguiendo el Método
General 1.

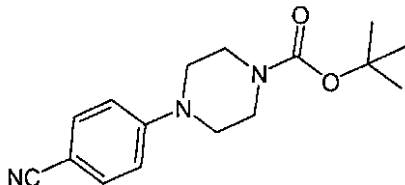
LRMS: m/z 321 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 4,23 min (Método B)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,50 (s, 9H), 3,11-3,27 (m, 4H), 3,52-3,64 (m, 4H), 4,76-4,82 (m, 2H), 6,89-6,92 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 2H).

Preparación 23

4-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



5 Se disolvió 4-(piperazin-1-il)benzonitrilo (0,7 g, 3,74 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 ml/7 ml), después se añadió una solución 1 N de NaOH (5,2 ml) y finalmente BOC_2O (0,82 g, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se concentró, el residuo se disolvió de nuevo en agua y el valor del pH
10 se ajustó a 7 mediante la adición de HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar 1 g del compuesto deseado (rendimiento = 93%) en forma de un sólido de color blanco.

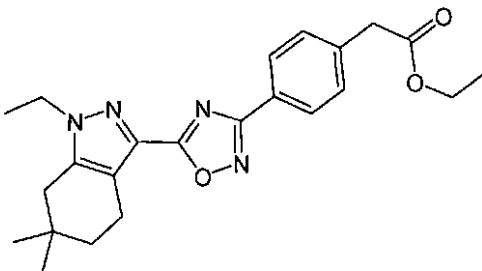
LRMS: m/z 288 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 6,33 min (Método B)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,49 (s, 9H), 3,33-3,35 (m, 2H), 3,57-3,59 (m, 2H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 2H).

Preparación 24

{4-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetato de etilo



Se obtuvo (40% de rendimiento) a partir de la Preparación 25 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

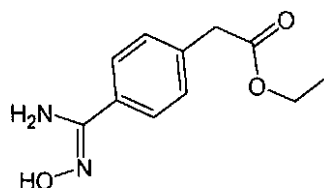
LRMS: m/z 409 ($M+1$)⁺

25 Tiempo de retención: 7,60 min (Método B)

^1H RMN (300 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,25 (m, 3 H) 1,45 (m, 3 H) 1,6 (m, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,91 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,67 (m, 2 H) 4,13 - 4,24 (m, 4 H) 7,42 (d, $J = 8,24$ Hz, 2 H) 8,19 (d, $J = 8,24$ Hz, 2 H)

Preparación 25

{4-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]fenil}acetato de etilo



Se obtuvo (95% de rendimiento) a partir de la Preparación 26 siguiendo el Método General 1.

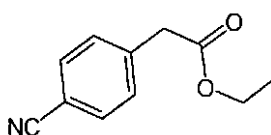
LRMS: m/z 223 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 3,82 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (t, 3 H) 3,64 (s, 2 H) 4,16 (c, 2 H) 4,90 (s, 2 H) 7,33 (d, J = 8,51 Hz, 2 H) 7,60 (m, 2 H)

Preparación 26

(4-Cianofenil)acetato de etilo



10

Se disolvió ácido 2-(4-cianofenil)acético (1 g, 6,21 mmol) en una solución 1,25 M de HCl en etanol (11 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el sólido formado se retiró por filtración y se secó en la estufa de vacío. Rendimiento = 89%.

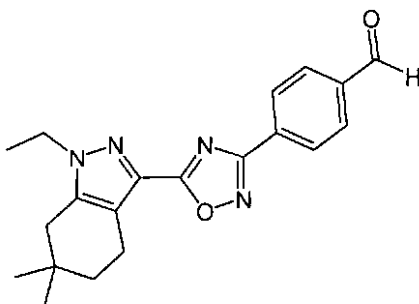
15 LRMS: m/z 207 ($M+17$)⁺

Tiempo de retención: 5,33 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (t, 3 H) 3,64 (s, 2 H) 4,16 (c, 2 H) 4,90 (s, 2 H) 7,33 (d, J = 8,51 Hz, 2 H) 7,60 (m, 2 H)

Preparación 27

20 **4-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído**



A una solución de cloruro de oxalilo (0,73 ml, 8,35 mmol) en DCM (20 ml) en una atmósfera de argón a -60°C, se le añadió lentamente DMSO (0,89 g, 11,39 mmol) manteniendo la temperatura a -60°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. A esta mezcla se le añadió lentamente una suspensión del compuesto del título de la Preparación 28 (1,3 g, 3,8 mmol) en 10 ml de DCM. Finalmente, se añadió diisopropiletilamina (4,40 g, 25,3 mmol) y la mezcla se agitó a -60°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante una noche. Se separó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución al 4% de NaHCO₃. La capa

25

30

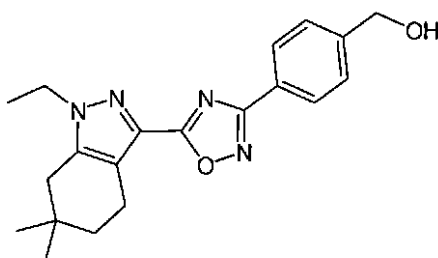
orgánica se secó, se separó el disolvente al vacío y el producto bruto se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General para dar el compuesto del título en forma de sólido (rendimiento=98%).

LRMS: m/z 351 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,45 min (Método B)

Preparación 28

{4-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}metanol



10 Se obtuvo (63% de rendimiento) a partir de la Preparación 1 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

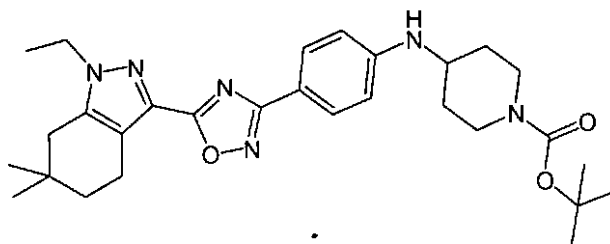
LRMS: m/z 353 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,67 min (Método B)

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,46 (t, J = 7,28 Hz, 3 H) 1,62 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,92 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 4,19 (c, J = 7,42 Hz, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 7,50 (d, J = 8,52 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 8,24 Hz, 2 H)

Preparación 29

4-({4-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se obtuvo (10% de rendimiento) a partir de la Preparación 30 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 521 ($M+1$)⁺

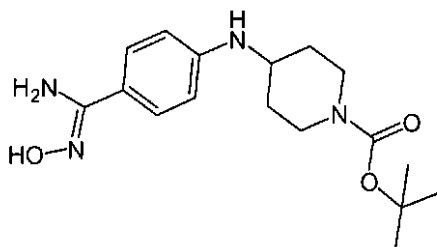
Tiempo de retención: 7,80 min (Método B)

25 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,45 (m, 3 H) 1,48 (s, 9 H) 1,62 (m, 4 H) 2,08 (m, 2 H) 2,40 (s, 2 H) 2,85 - 3,02 (m, 4 H) 3,52 (m, 1 H) 4,07 (m, 2 H) 4,18 (c, J = 7,42 Hz, 2 H) 6,65 (d, J = 8,51 Hz, 2 H) 8,03 (d, J = 8,51 Hz, 2 H)

Preparación 30

30 **4-({4-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]fenil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

- 55 -



Se obtuvo (79% de rendimiento) a partir de la Preparación 31 siguiendo el Método General 1.

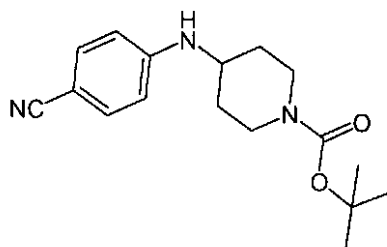
LRMS: m/z 335 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 4,28 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 2,04 (d, J = 12,64 Hz, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 3,46 (m, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 4,07 (m, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 6,59 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,45 (d, J = 8,79 Hz, 2 H)

Preparación 31

10 **4-[(4-Cianofenil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**



A una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (0,5 g, 4,23 mmol) y 4-oxociclohexanocarboxilato de terc-butilo (1,26 g, 6,35 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añadieron ácido acético (0,5 ml, 8,5 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,35 g, 6,35 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min y a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y una solución al 5% de NaHCO₃ y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano/acetato de etilo (de 5/1 a 1/1) para dar el compuesto deseado (rendimiento = 47%).

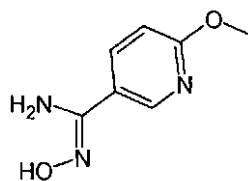
LRMS: m/z 302 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,33 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,37 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 2,03 (m, 2 H) 2,93 (t, J = 11,95 Hz, 2 H) 3,40 - 3,54 (m, 1 H) 4,04 - 4,13 (m, 3 H) 6,56 (d, J = 9,06 Hz, 2 H) 7,43 (d, J = 8,79 Hz, 2 H)

Preparación 32

N'-hidroxi-6-metoxipiridina-3-carboximidamida



Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de 6-metoxinicotinonitrilo siguiendo el Método

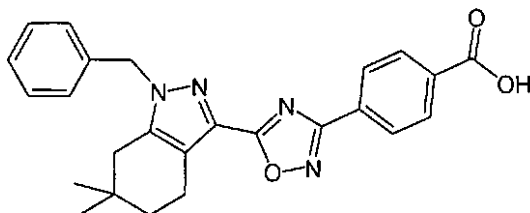
General 1.

LRMS: m/z 168 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 0,65 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 6,75 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J = 8,93, 2,33 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 2,47 Hz, 1 H)

Preparación 33

Ácido 4-[5-(1-bencil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

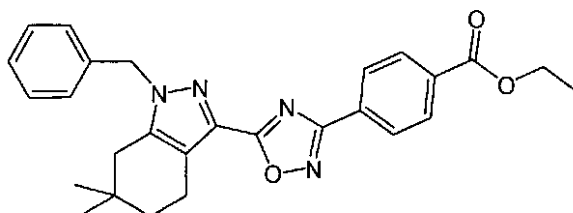
Se obtuvo (95% de rendimiento) a partir de la Preparación 34 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 429 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,57 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,00 (s, 6 H) 1,60 (s, 2 H) 2,27 (s, 2 H) 2,94 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 7,23 - 7,37 (m, 4 H) 8,23 (d, J = 6,98 Hz, 2 H) 8,34 (d, J = 6,35 Hz, 2 H)

Preparación 34

4-[5-(1-Bencil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de etilo

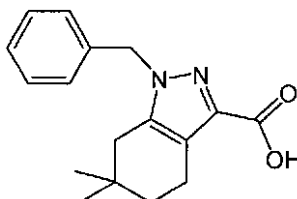
Se obtuvo (37% de rendimiento) a partir de la Preparación 19 y la Preparación 35 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 457 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,98 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,00 (s, 6 H) 1,43 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 1,60 (m, 2 H) 2,27 (s, 2 H) 2,93 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 4,43 (c, J = 7,14 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 7,16 (m, 2 H) 7,34 (m, 3 H) 8,17 (m, 2 H) 8,31 (m, 2 H)

Preparación 35

Ácido 1-bencil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico

Se obtuvo (75% de rendimiento) a partir de la Preparación 36 siguiendo el Método General 3.

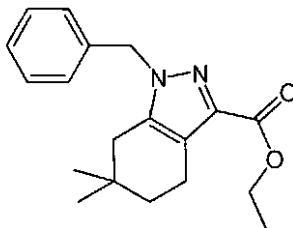
LRMS: m/z 285 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,37 min (Método B)

5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,96 (s, 6 H) 1,50 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 2,21 (s, 2 H) 2,78 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 7,09 (d, J = 6,87 Hz, 2 H) 7,29 - 7,34 (m, 3 H)

Preparación 36

1-Bencil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



10

Se obtuvo (32% de rendimiento) a partir de la Preparación 12 y bencilhidrazina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

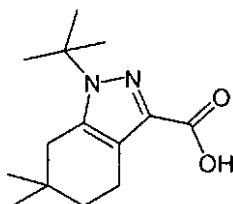
LRMS: m/z 313 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,10 min (Método B)

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,93 (s, 6 H) 1,39 (t, J = 7,00 Hz, 3 H) 1,48 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 2,16 (s, 2 H) 2,75 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 4,40 (c, J = 7,14 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 7,05 (m, 2 H) 7,27 (m, 3 H)

Preparación 37

Ácido 1-terc-butil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico



20

Se obtuvo (65% de rendimiento) a partir de la Preparación 38 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 251 ($M+1$)⁺

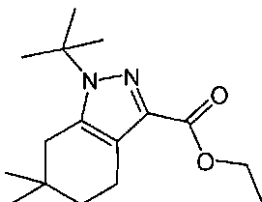
Tiempo de retención: 7,12 min (Método B)

25 HPLC/EM 9 min: tr 6,32, $M+251$

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,52 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 1,63 (s, 9 H) 2,59 (s, 2 H) 2,79 (t, J = 6,45 Hz, 2 H)

Preparación 38

1-terc-Butil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



30

Se obtuvo (24% de rendimiento) a partir de la Preparación 12 y terc-butilhidrazina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

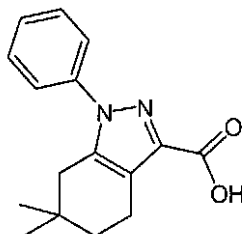
LRMS: m/z 279 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,12 min (Método B)

5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,39 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 1,50 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 1,63 (s, 9 H) 2,58 (s, 2 H) 2,76 (t, J = 6,18 Hz, 2 H) 4,36 (m, 2 H)

Preparación 39

Ácido 6,6-dimetil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico



10

Se obtuvo (70% de rendimiento) a partir de la Preparación 40 siguiendo el Método General 3.

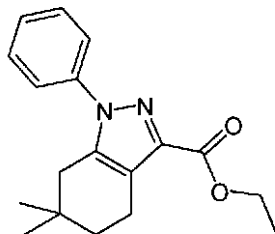
LRMS: m/z 271 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,37 min (Método B)

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,61 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 2,49 (s, 2 H) 2,87 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 7,38 - 7,53 (m, 5 H)

Preparación 40

6,6-Dimetil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



20 Se obtuvo (15% de rendimiento) a partir de la Preparación 12 y fenilhidrazina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

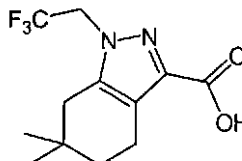
LRMS: m/z 299 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,13 min (Método B)

25 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,00 (s, 6 H) 1,42 (m, 3 H) 1,60 (m, 2 H) 2,46 (s, 2 H) 2,84 (t, J = 5,91 Hz, 2 H) 4,43 (m, 2 H) 7,34 - 7,55 (m, 5 H)

Preparación 41

Ácido 6,6-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico



30 Se obtuvo (95% de rendimiento) a partir de la Preparación 42 siguiendo el Método General 3.

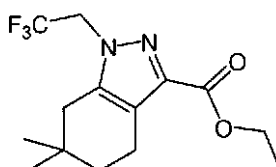
LRMS: m/z 277 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,92 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 1,56 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 2,37 (s, 2 H) 2,78 (t, J = 5,91 Hz, 2 H) 4,66 (c, J = 8,33 Hz, 2 H)

5 Preparación 42

6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



Se obtuvo (28% de rendimiento) a partir de la Preparación 12 y (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

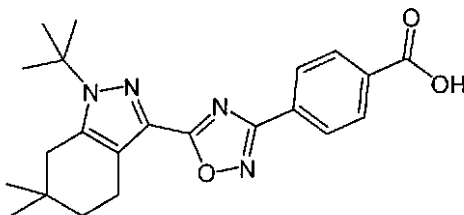
LRMS: m/z 305 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,72 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,32 (m, 3 H) 1,61 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,82 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 4,18 (m, 2 H) 4,72 (c, J = 8,24 Hz, 2 H)

Preparación 43

Ácido 4-[5-(1-terc-butil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



20

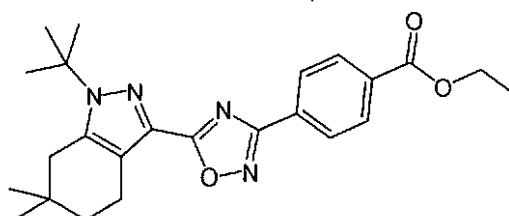
Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 44 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 395 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,70 min (Método B)

25 Preparación 44

4-[5-(1-terc-Butil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de etilo



Se obtuvo (14% de rendimiento) a partir de la Preparación 19 y la Preparación 37 siguiendo el Método General 2.

30

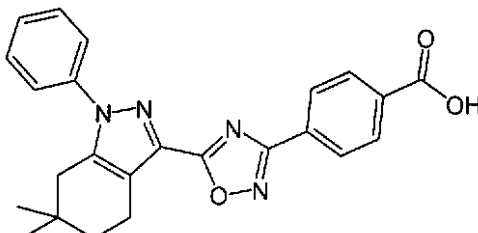
LRMS: m/z 423 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 8,11 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,11 (s, 6 H) 1,48 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 1,66 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 1,75 (s, 9 H) 2,71 (s, 2 H) 2,99 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 4,47 (c, J = 7,14 Hz, 2 H) 8,22 (m, 2 H) 8,33 (d, J = 8,24 Hz, 2 H)

Preparación 45

Ácido 4-[5-(6,6-dimetil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



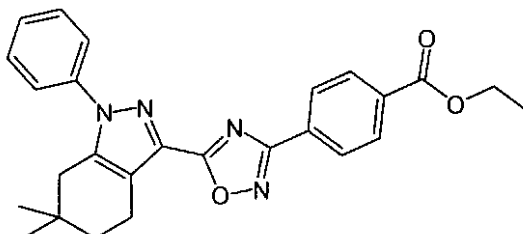
- 10 Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 46 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 415 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,63 min (Método B)

Preparación 46

- 15 **4-[5-(6,6-Dimetil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de etilo**



Se obtuvo (24% de rendimiento) a partir de la Preparación 19 y la Preparación 39 siguiendo el Método General 2.

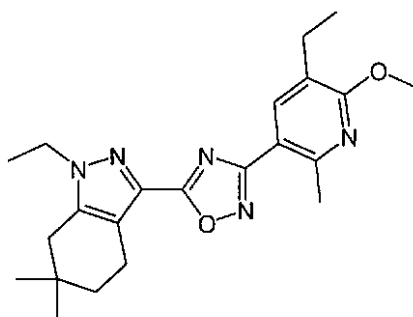
- 20 LRMS: m/z 443 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 8,08 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 1,43 (t, J = 6,45 Hz, 3 H) 1,69 (s, 2 H) 2,55 (s, 2 H) 3,01 (s, 2 H) 4,42 (m, 2 H) 7,39 - 7,61 (m, 5 H) 8,17 (d, J = 7,42 Hz, 2 H) 8,30 (m, 2 H)

- 25 Preparación 47

1-Etil-3-[3-(5-etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



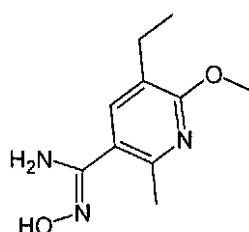
Se obtuvo (21% de rendimiento) a partir de la Preparación 48 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 396 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 8,15 min (Método B)

Preparación 48

5-Etil-N'-hidroxi-6-metoxi-2-metilpiridina-3-carboximidamida



Se obtuvo (32% de rendimiento) a partir de la Preparación 49 siguiendo el Método General 1.

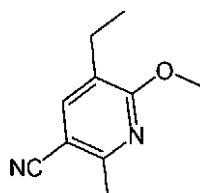
10

LRMS: m/z 210 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 4,2 min (Método B)

Preparación 49

5-Etil-6-metoxi-2-metilnicotinonitrilo



15

En un recipiente para horno microondas, la Preparación 50 (2,3 g, 10 mmol) se disolvió en DMF (30 ml) y se añadieron dicianocinc (1,18 g, 10,05 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,73 g, 1,5 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de nitrógeno en un dispositivo Biotage Initiator a 180°C y con absorbancia normal durante 30 min. La mezcla se vertió sobre acetato de etilo/agua y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de acetato de etilo en hexano (de 0 a 5%). Rendimiento = 88%.

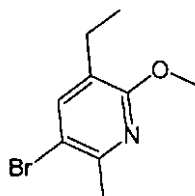
20

LRMS: m/z 177 ($M+1$)⁺

25 Tiempo de retención: 7,12 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,18 (t, J = 7,55 Hz, 3 H) 2,56 (c, J = 7,60 Hz, 2 H) 2,62 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 7,50 (s, 1 H)

Preparación 50

3-Bromo-5-etil-6-metoxi-2-metilpiridina

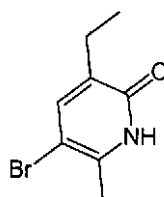
5 A una mezcla de la Preparación 51 (2,89 g, 13,37 mmol) y Ag_2CO_3 (4,98 g, 18,05 mmol) en DCM (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió yoduro de metilo (4,83 ml, 77,5 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida para producir el compuesto final (75% de rendimiento).

LRMS: m/z 232 ($M+1$)⁺

10 Tiempo de retención: 7,50 min (Método B)

^1H RMN (300 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 1,17 (m, 3 H) 2,50 (m, 5 H) 3,91 (s, 3 H) 7,44 (s, 1 H)

Preparación 51

5-Bromo-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

15

A una solución de la Preparación 52 (3,22 g, 23,47 mmol) en metanol (85 ml) a 0°C se le añadió N-bromosuccinimida (4,39 g, 24,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y el sólido obtenido se filtró. El filtrado se concentró parcialmente, se enfrió y el sólido formado también se filtró y se mezcló con el anterior. Rendimiento = 78%

20

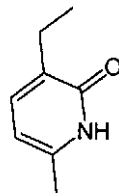
LRMS: m/z 218 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,07 min (Método B)

^1H RMN (300 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 1,19 (m, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,53 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H)

25

Preparación 52

3-Etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

A una solución de 3-etil-6-metilpiridin-2-amina (5 g, 36,7 mmol) en ácido sulfúrico (78 ml, 1,4 mol) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (2,18 g, 31,6 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. El valor

30

del pH se ajustó a 9 mediante la adición de hidróxido sódico sólido y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un sólido que se recristalizó en ciclohexano para producir el compuesto deseado (rendimiento = 64%).

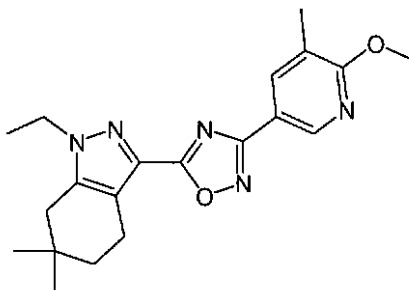
5 LRMS: m/z 138 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 4,93 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,2 (m, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,54 (c, $J = 7,23$ Hz, 2 H) 5,98 (d, $J = 6,87$ Hz, 1 H) 7,18 (d, $J = 6,87$ Hz, 1 H)

Preparación 53

10 **1-Etil-3-[3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol**



Se obtuvo (21% de rendimiento) a partir de la Preparación 54 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

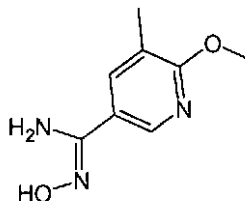
15 LRMS: m/z 368 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,63 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,14 (s, 6 H) 1,5 (m, 3 H) 1,70 (t, $J = 5,49$ Hz, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,55 (s, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 4,25 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H)

20 Preparación 54

N'-hidroxi-6-metoxi-5-metilpiridina-3-carboximidamida



Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 55 siguiendo el Método General 1.

25 LRMS: m/z 182 ($M+1$)⁺

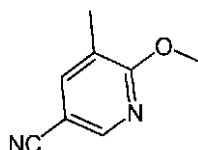
Tiempo de retención: 1,37 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 5,84 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,25 (m, 1 H) 9,58 (s, 1 H)

Preparación 55

30 **6-Metoxi-5-metilnicotinonitrilo**

- 64 -



Se obtuvo (57% de rendimiento) a partir de la Preparación 56 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

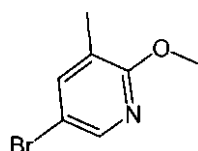
LRMS: m/z 149 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 3,61 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 7,59 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H)

Preparación 56

5-Bromo-2-metoxi-3-metilpiridina



10

Se obtuvo (83% de rendimiento) a partir de 5-bromo-3-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 50.

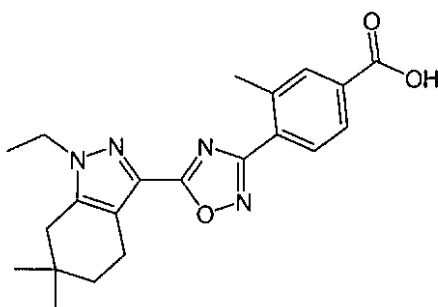
LRMS: sin señal

Tiempo de retención: 7,25 min (Método B)

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 7,48 (m, 1 H) 8,05 (m, 1 H)

Preparación 57

Ácido 4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilbenzoico



20

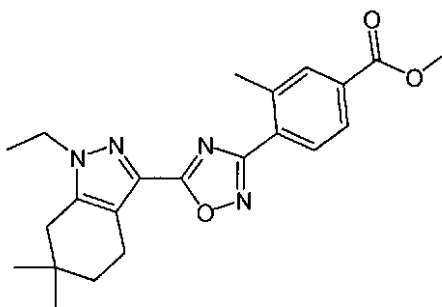
Se obtuvo (69% de rendimiento) a partir de la Preparación 58 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 381 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,19 min (Método B)

25 Preparación 58

4-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilbenzoato de metilo



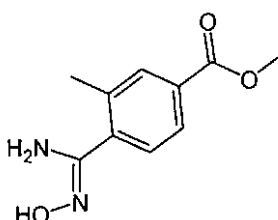
Se obtuvo (23% de rendimiento) a partir de la Preparación 59 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 395 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,80 min (Método B)

Preparación 59

4-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]-3-metilbenzoato de metilo



Se obtuvo (35% de rendimiento) a partir de la Preparación 60 siguiendo el Método General 1.

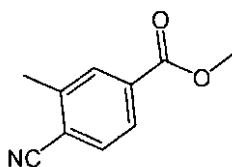
10

LRMS: m/z 209 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 2,98 min (Método B)

Preparación 60

4-Ciano-3-metilbenzoato de metilo



15

Se obtuvo (69% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

LRMS: sin señal

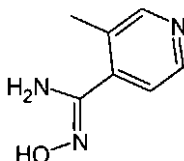
Tiempo de retención: 6,32 min (Método B)

20

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,69 (d, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J = 9,61$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H)

Preparación 61

N'-hidroxi-3-metilpiridina-4-carboximidamida



25

Se obtuvo (88% de rendimiento) a partir de la Preparación 62 siguiendo el Método General 1.

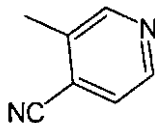
LRMS: m/z 152 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 0,65 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 7,33 (m, 1 H) 8,52 (m, 2 H)

5 Preparación 62

3-Metilisonicotinonitrilo



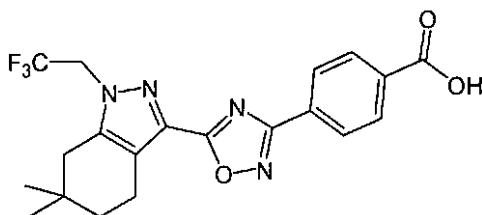
- A una solución de 1-óxido de 3-metilpiridina (10,59 g, 0,1 mol) en ACN (22 ml) se le añadió gota a gota yodoetano (17,5 ml, 0,22 mol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h.
- 10 El sólido formado se retiró por filtración, se disolvió de nuevo en agua (48 ml) y se calentó a 55°C. A esta temperatura, se añadió gota a gota KCN (12,3 g, 0,19 mol) en agua (32 ml) durante 3,5 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h y a ta durante una noche. El producto deseado se extrajo con
- 15 éter, se lavó con salmuera y se concentró. El sólido obtenido se recrystalizó en éter diisopropílico. Rendimiento = 49%

LRMS: m/z 119 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,77 min (Método B)

Preparación 63

- Ácido 4-{5-[6,6-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**
- 20



Se obtuvo (50% de rendimiento) a partir de la Preparación 64 siguiendo el Método General 3.

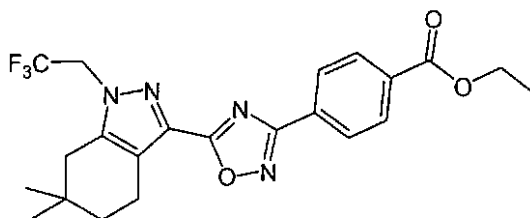
LRMS: m/z 421 ($M+1$)⁺

- 25 Tiempo de retención: 7,22 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,59 (s, 2 H) 2,53 (m, 2 H) 2,82 - 2,86 (m, 2 H) 5,23 - 5,33 (m, 2 H) 8,11 - 8,24 (m, 4 H)

Preparación 64

- 4-{5-[6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de etilo**
- 30



Se obtuvo (31% de rendimiento) a partir de la Preparación 19 y la Preparación 41 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 449 (M+1)⁺

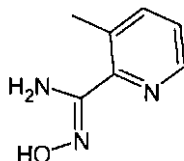
Tiempo de retención: 7,82 min (Método B)

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,43 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 1,66 (t, $J = 6,45$ Hz, 2 H) 2,45 (s, 2 H) 2,94 (t, $J = 6,45$ Hz, 2 H) 4,43 (c, $J = 7,14$ Hz, 2 H) 4,75 (c, $J = 8,24$ Hz, 2 H) 8,18 (m, 2 H) 8,29 (m, 2 H)

Preparación 65

N'-hidroxi-3-metilpiridina-2-carboximidamida

10



Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de 3-metilpicolinonitrilo siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 152 (M+1)⁺

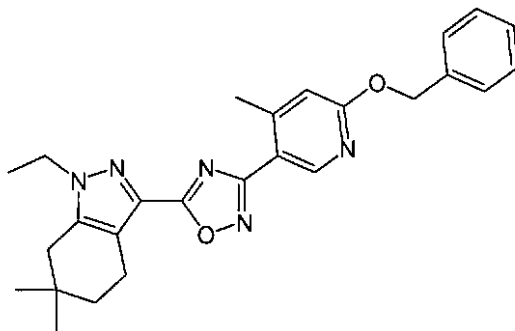
Tiempo de retención: 0,72 min (Método B)

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 5,67 (s, 2 H) 7,22 (dd, $J = 7,69, 4,94$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 8,43 - 8,47 (m, 1 H)

Preparación 66

3-{3-[6-(Benciloxi)-4-metilpiridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol

20



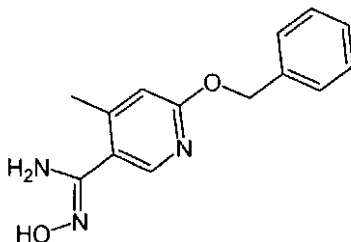
Se obtuvo (57% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 67 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 444 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,05 min (Método B)

- 25 Preparación 67

6-(Benciloxi)-N'-hidroxi-4-metilpiridina-3-carboximidamida



Se obtuvo (20% de rendimiento) a partir de la Preparación 68 siguiendo el Método

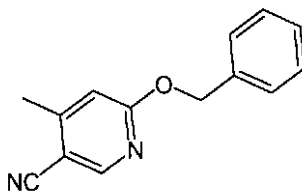
General 1.

LRMS: m/z 258 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,23 min (Método B)

Preparación 68

5 **6-(Benciloxi)-4-metilnicotinonitrilo**



Se obtuvo (68% de rendimiento) a partir de la Preparación 69 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

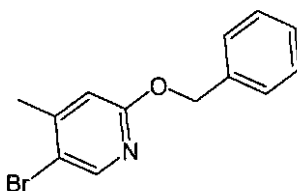
LRMS: m/z 225 (M+1)⁺

10 Tiempo de retención: 6,50 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 5,42 (s, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 5 H) 8,42 (s, 1 H)

Preparación 69

2-(Benciloxi)-5-bromo-4-metilpiridina



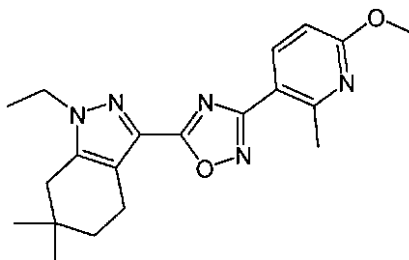
15

Se obtuvo (95% de rendimiento) a partir de 5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona y bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 50.

LRMS: m/z 278-280 (M+1)⁺

Preparación 70

20 **5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**



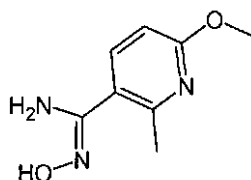
Se obtuvo (66% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 71 siguiendo el Método General 2.

25 LRMS: m/z 368 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,78 min (Método B)

Preparación 71

N'-Hidroxi-6-metoxi-2-metilnicotinimidamida



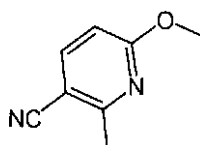
Se obtuvo (22% de rendimiento) a partir de la Preparación 72 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 182 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 0,67 min (Método B)

Preparación 72

6-Metoxi-2-metilnicotinonitrilo



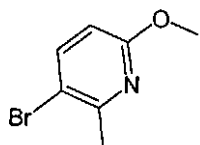
10 Se obtuvo (68% de rendimiento) a partir de la Preparación 73 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

LRMS: sin señal

Tiempo de retención: 5,08 min (Método B)

Preparación 73

3-Bromo-6-metoxi-2-metilpiridina



15

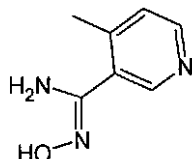
Se obtuvo (68% de rendimiento) a partir de 5-bromo-6-metilpiridin-2-ol siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 50.

LRMS: m/z 204 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,32 min (Método B)

20 Preparación 74

N'-Hidroxi-4-metilpiridina-3-carboximidamida



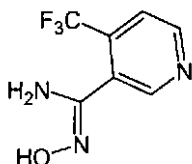
Se obtuvo (33% de rendimiento) a partir de 4-metilnicotinonitrilo siguiendo el Método General 1.

25 LRMS: m/z 152 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 0,62 min (Método B)

Preparación 75

N'-Hidroxi-4-(trifluorometil)piridina-3-carboximidamida



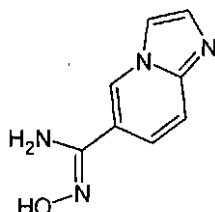
Se obtuvo (31% de rendimiento) a partir de 4-(trifluorometil)nicotinonitrilo siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 206 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 1,60 min (Método B)

Preparación 76

N'-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-6-carboximidamida



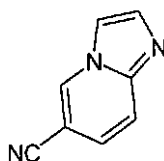
Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 77 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 177 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 0,57 min (Método B)

Preparación 77

Imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo



15

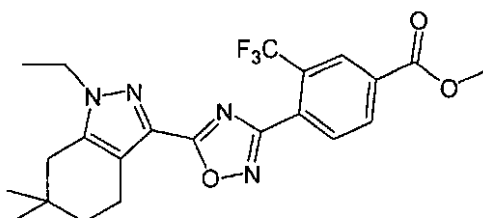
Una solución de 6-aminonicotinonitrilo (10 g, 0,08 mol) en CH₃CN (300 ml) se trató con la solución de 2-cloroacetaldehído (26,4 ml, 0,21 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a ta durante una noche. El precipitado cristalino se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de CH₃CN. El sólido se trató con una solución ac. de NaHCO₃ hasta alcanzar un valor de pH = 7 y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 95%

m/z 144 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 0,65 min (Método B)

25 Preparación 78

4-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



Se obtuvo (36% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 79 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 449 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,68 min (Método B)

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,47 (t, J = 7,28 Hz, 3 H) 1,61 (m, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,89 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 4,17 (m, 2 H) 8,05 (d, 1 H) 8,31 (d, 1 H) 8,52 (s, 1 H)

Preparación 79

4-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



Se obtuvo (30% de rendimiento) a partir de la Preparación 80 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 263 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,75 min (Método B)

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 4,89 (s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 7,97 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 8,41 (m, J = 1,65 Hz, 1 H)

Preparación 80

4-Ciano-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



Se obtuvo (55% de rendimiento) a partir de la Preparación 81 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

LRMS: m/z 247 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,88 min (Método B)

- 25 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 7,96 (d, J = 7,97 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 7,97 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H)

Preparación 81

3-(Trifluorometil)-4-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]benzoato de metilo



Se obtuvo (94% de rendimiento) a partir de la Preparación 82 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 5.

LRMS: m/z 370 ($M+1$)⁺

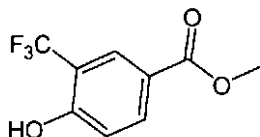
Tiempo de retención: 6,93 min (Método B)

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,99 (s, 3 H) 7,63 (d, J = 8,51 Hz, 1 H) 8,35 (dd, J = 8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,45 (d, 1 H)

Preparación 82

4-Hidroxi-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

5



A una solución de la Preparación 83 (2,43 g, 11,8 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió cloruro de acetilo (1,26 ml, 17,7 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 60°C. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 92).

LRMS: m/z 219 (M-1) $^+$

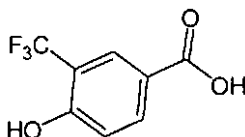
Tiempo de retención: 5,63 min (Método B)

15 ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 6,10 (s, 1 H) 7,02 (d, J = 8,51 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J = 8,52, 1,65 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 1,92 Hz, 1 H)

Preparación 83

Ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico

20



Una mezcla de ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoico (2,36 g, 10,72 mmol) e hidrocloreuro de piridina (12,39 g, 107 mmol) se calentó a 180°C durante 5 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción en bruto se vertió sobre una solución al 10% de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de DCM/MeOH (95/5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 84%).

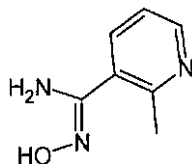
LRMS: m/z 205 (M-1) $^+$

30 Tiempo de retención: 4,82 min (Método B)

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,05 (d, J = 8,51 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J = 8,52, 2,20 Hz, 1 H) 8,33 (d, J = 1,92 Hz, 1 H)

Preparación 84

N'-Hidroxi-2-metilpiridina-3-carboximidamida



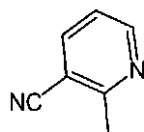
Se obtuvo (93% de rendimiento) a partir de la Preparación 85 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 152 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 0,58 min (Método B)

Preparación 85

2-Metilnicotinonitrilo



10 Se obtuvo (83% de rendimiento) a partir de 3-bromo-2-metilpiridina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

LRMS: sin señal

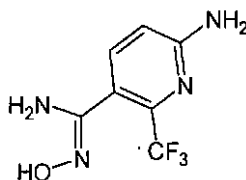
Tiempo de retención: 3,67 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,81 (s, 3 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H)

7,91 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 8,70 (d, J = 4,67 Hz, 1 H)

15 Preparación 86

6-Amino-N'-hidroxi-2-(trifluorometil)piridina-3-carboximidamida



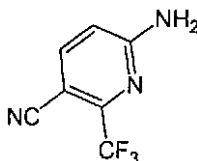
Se obtuvo (54% de rendimiento) a partir de la Preparación 87 siguiendo el Método General 1.

20 LRMS: m/z 221 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 0,52 min (Método B)

Preparación 87

6-Amino-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo



25 Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 88 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

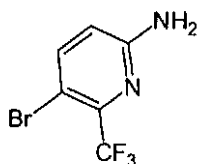
LRMS: m/z 186 ($M-1$)⁻

Tiempo de retención: 4,77 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 5,25 (s, 2 H) 6,68 (d, J = 9,06 Hz,

30 1 H) 7,78 (d, J = 8,79 Hz, 1 H)

Preparación 88

5-Bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina

- Se obtuvo (81% de rendimiento) a partir de 6-(trifluorometil)piridin-2-amina siguiendo el
5 procedimiento experimental descrito para la Preparación 51.

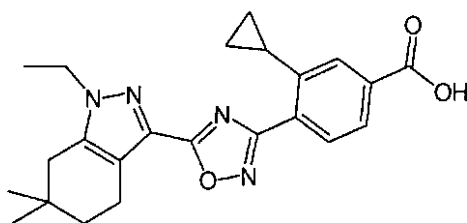
LRMS: m/z 241/243 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,62 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,76 (s, 2 H) 6,54 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,51 Hz, 1 H)

10 Preparación 89

Ácido 3-ciclopropil-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



- 15 Se obtuvo (90% de rendimiento) a partir de la Preparación 90 siguiendo el Método General 3.

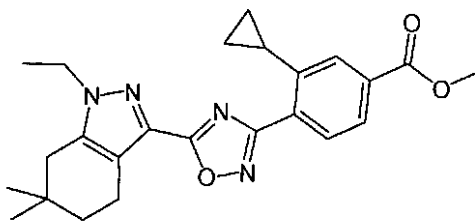
LRMS: m/z 407 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,42 min (Método B)

- ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,78 - 0,82 (m, 4 H) 1,08 (s, 6 H)
20 1,47 (t, J = 7,30 Hz, 3 H) 1,62 (t, J = 6,19 Hz, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,74 (m, 1 H)
2,91 (t, J = 6,19 Hz, 2 H) 4,19 (c, J = 7,41 Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 7,94 Hz, 1 H)

Preparación 90

- 3-Ciclopropil-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo**
25



- A una solución de la Preparación 91 (1114 mg, 0,25 mmol), K₃PO₄ (179 mg, 0,84 mmol), ácido ciclopropilborónico (56 mg, 0,65 mmol) y triciclohexilfosfina (14 mg, 0,05 mmol) en tolueno/agua (1,5 ml/0,1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió
30

Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió acetato de etilo y esta capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (de 7/1 a 5/1). Rendimiento = 23%

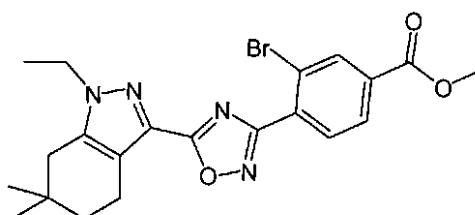
LRMS: m/z 421 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,85 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,76 - 0,84 (m, 4 H) 1,09 (s, 6 H) 1,47 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H) 1,63 (m, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,74 (m, 1 H) 2,91 (m, 2 H) 3,95 (m, 3 H) 4,19 (c, *J* = 7,42 Hz, 2 H) 7,75 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 7,93 (dd, *J* = 8,10, 1,79 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 7,97 Hz, 1 H)

Preparación 91

3-Bromo-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo



Se obtuvo (38% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 92 siguiendo el Método General 2.

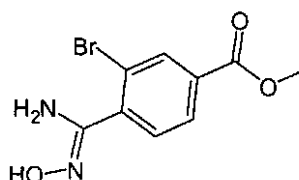
LRMS: m/z 459/461 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,77 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,47 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H) 1,62 (t, *J* = 6,45 Hz, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,91 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,19 (c, *J* = 7,42 Hz, 2 H) 8,09 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H)

Preparación 92

4-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]-3-bromobenzoato de metilo



Se obtuvo (25% de rendimiento) a partir de la Preparación 93 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 273 (M+1)⁺

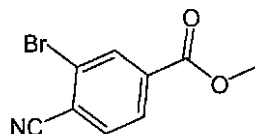
Tiempo de retención: 3,30 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 4,92 (s, 2 H) 7,57 (d,

$J = 7,97$ Hz, 1 H) 8,01 (dd, $J = 7,97, 1,65$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H)

Preparación 93

3-Bromo-4-cianobenzoato de metilo



5

Se obtuvo (55% de rendimiento) a partir de la Preparación 94 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

LRMS: sin señal

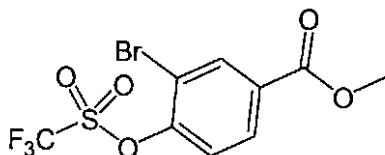
Tiempo de retención: 4,93 min (Método B)

10

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4,02 (s, 3 H) 7,93 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J = 8,10$, 1 H) 8,46 (s, 1 H)

Preparación 94

3-Bromo-4-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]benzoato de metilo



15

Se obtuvo (81% de rendimiento) a partir de la Preparación 95 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 5.

LRMS: m/z 380, 382 ($M+17$) $^+$

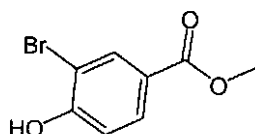
Tiempo de retención: 6,90 min (Método B)

20

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 7,45 (m, 1 H) 8,07 (dd, $J = 8,52, 1,92$ Hz, 1 H) 8,37 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H)

Preparación 95

3-Bromo-4-hidroxibenzoato de metilo



25

Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 82.

LRMS: m/z 229, 231 ($M-1$) $^-$

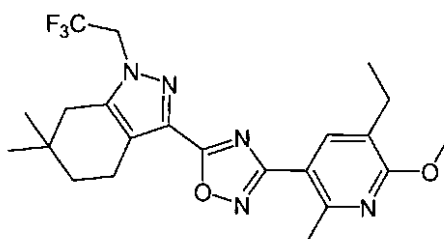
Tiempo de retención: 5,30 min (Método B)

30

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 5,94 (s, 1 H) 7,07 (m, 1 H) 7,93 (m, 1 H) 8,20 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H)

Preparación 96

3-[3-(5-Etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6,6-dimetil-1-(2,2,2-

trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol

Se obtuvo (37% de rendimiento) a partir de la Preparación 41 y la Preparación 48 siguiendo el Método General 2.

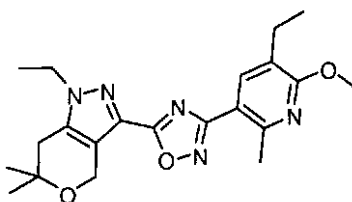
5 LRMS: m/z 449 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 8,21 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,08 (s, 6H), 1,19-1,24 (t, 3H), 1,62-1,66 (t, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,58-2,65 (c, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,90-2,94 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,70-4,78 (m, 2H), 8,12 (s, 1H)

10 Preparación 97

1-Etil-3-(3-(5-etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,6-dimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol



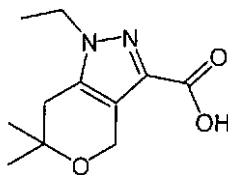
Se obtuvo (17% de rendimiento) a partir de la Preparación 98 y la Preparación 48 siguiendo el Método General 2.

15

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,19-1,24 (t, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,47-1,52 (t, 3H), 2,60-2,64 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,18-4,25 (c, 2H), 5,00 (s, 2H), 8,14 (s, 1H)

Preparación 98

20 **Ácido 1-etil-6,6-dimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazolo-3-carboxílico**



Se obtuvo (80% de rendimiento) a partir de la Preparación 99 siguiendo el Método General 3.

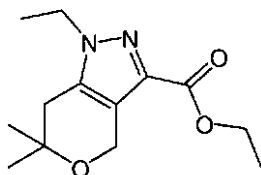
LRMS: m/z 225 ($M+1$)⁺

25 Tiempo de retención: 4,32 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,33 (m, 6 H) 1,45 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H) 2,58 (s, 2 H) 4,13 (c, $J = 7,14$ Hz, 2 H) 4,85 (s, 2 H)

Preparación 99

1-Etil-6,6-dimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazolo-3-carboxilato de etilo



Se obtuvo (14% de rendimiento) a partir de la Preparación 100 y etilhidrazina hidrato siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

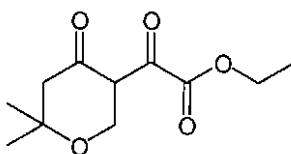
LRMS: m/z 253 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 5,27 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 1,35 - 1,47 (m, 6 H)
2,57 (s, 2 H) 4,13 (m, 2 H) 4,39 (c, $J = 7,05$ Hz, 2 H) 4,84 (d, $J = 1,10$ Hz, 2 H)

Preparación 100

(6,6-Dimetil-4-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)(oxo)acetato de etilo



10

Se obtuvo (45% de rendimiento) a partir de 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 12.

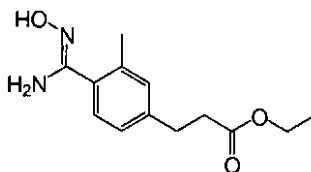
LRMS: m/z 229 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,20 min (Método B)

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 1,40 (m, 3 H) 1,69 -
2,50 (m, 5 H) 4,36 (c, 2 H)

Preparación 101

3-(4-(N'-Hidroxycarbamimidoil)-3-metilfenil)propanoato de (Z)-etilo



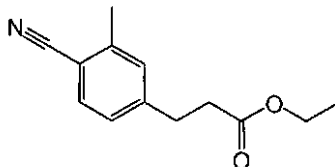
20 Se obtuvo (56% de rendimiento) a partir de la Preparación 102 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 251 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,56 min (Método B)

Preparación 102

25 **3-(4-Ciano-3-metilfenil)propanoato de etilo**



30 La Preparación 103 (7,7 g, 33,63 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd/C (0,07 g, 0,07 mmol). La mezcla se hidrogenó a 6,89 kPa (1 psi) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (rendimiento = 97%).

LRMS: m/z 218 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,06 min (Método B)

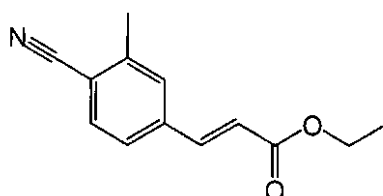
¹H RMN (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,2 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 2,5 (s, 3 H)

2,6 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) 2,9 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) 4,1 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H) 7,1 (m, 2H)

5 7,5 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H)

Preparación 103

3-(4-Ciano-3-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



10 Se obtuvo (66% de rendimiento) a partir de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo y acrilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 6.

LRMS: m/z 216 ($M+1$)⁺

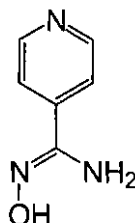
Tiempo de retención: 6,29 min (Método B)

¹H RMN (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 2,6 (s, 3 H)

4,3 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H) 6,5 (d, $J = 16$ Hz, 1H) 7,5 (m, 4H)

15 Preparación 104

(Z)-N'-Hidroxiisonicotinimidamida



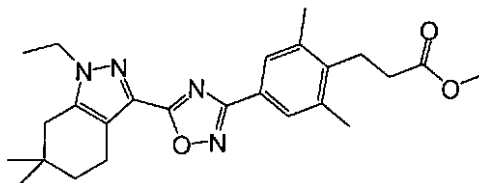
Se obtuvo (56% de rendimiento) a partir de isonicotinonitrilo siguiendo el Método General 1.

20 LRMS: m/z 138 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 0,64 min (Método B)

Preparación 105

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoato de metilo



25

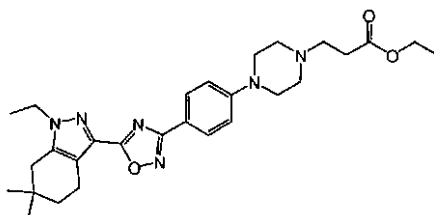
Se obtuvo (38% de rendimiento) a partir de la Preparación 8 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 437 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 8,44 min (Método B)

30 Preparación 106

3-(4-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoato de etilo



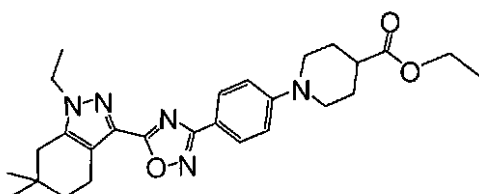
Se obtuvo (6% de rendimiento) a partir de la Preparación 4 y la Preparación 14
5 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 507 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 5,89 min (Método B)

Preparación 107

1-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidina-4-carboxilato de etilo



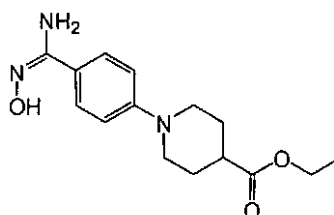
Se obtuvo a partir de la Preparación 108 y la Preparación 14 siguiendo el Método
General 2. El compuesto del título se usó sin purificación adicional.

LRMS: m/z 478 (M+1)⁺

15 Tiempo de retención: 7,83 min (Método B)

Preparación 108

1-(4-(N'-Hidroxycarbamimidóil)fenil)piperidina-4-carboxilato de (E)-etilo



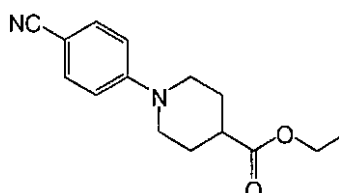
Se obtuvo (84% de rendimiento) a partir de la Preparación 109 siguiendo el Método
20 General 1.

LRMS: m/z 292 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,85 min (Método B)

Preparación 109

4-(4-Cianofenil)piperidina-1-carboxilato de etilo



25

A una solución de 4-fluorobenzonitrilo (1,16 g, 9,55 mmol) en DMSO (20 ml) se le
añadieron carbonato potásico (1,45 g, 10,5 mmol) y piperidina-4-carboxilato de etilo

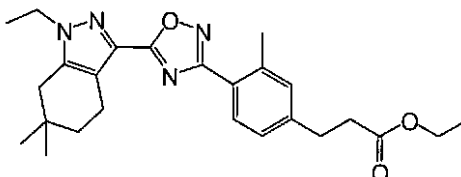
(1,5 g, 9,55 mol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre acetato de etilo y se lavó dos veces con HCl 0,1 N, dos veces con NaHCO₃ saturado y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró y el residuo obtenido se purificó con una mezcla de hexano/acetato de etilo (de 95/5 a 1/1) para dar el compuesto del título. Rendimiento = 73%.

LRMS: m/z 259 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,13 min (Método B)

Preparación 110

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanoato de etilo



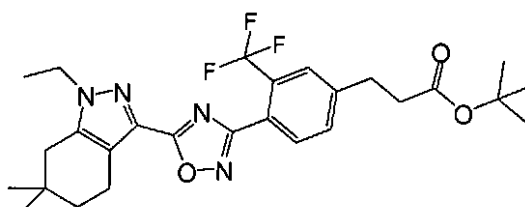
Se obtuvo (14% de rendimiento) a partir de la Preparación 101 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 479 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,86 min (Método B)

Preparación 111

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de terc-butilo



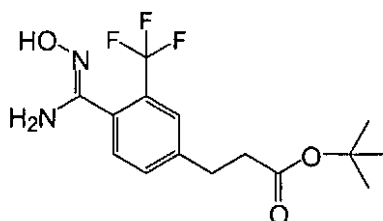
Se obtuvo (38% de rendimiento) a partir de la Preparación 112 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 519 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,92 min (Método B)

Preparación 112

3-(4-(N'-Hidroxycarbamimidoil)-3-(trifluorometil)fenil) propanoato de (Z)-terc-butilo



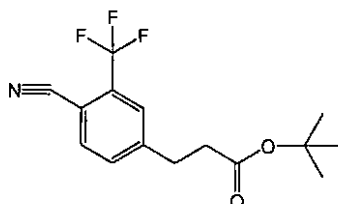
Se obtuvo (31% de rendimiento) a partir de la Preparación 113 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 333 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 5,07 min (Método B)

Preparación 113

3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de terc-butilo



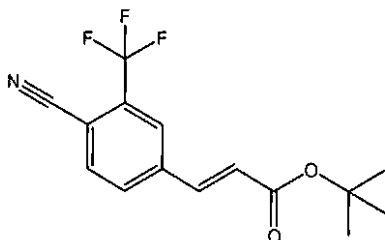
- 5 Se obtuvo (93% de rendimiento) a partir de la Preparación 114 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 102.

LRMS: m/z 317 (M+17)⁺

Tiempo de retención: 6,82 min (Método B)

Preparación 114

- 10 **3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-terc-butilo**



Se obtuvo (55% de rendimiento) a partir de la Preparación 115 y *terc*-butilacrilato siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 6.

LRMS: m/z 298 (M+1)⁺

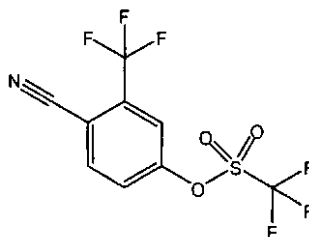
- 15 Tiempo de retención: 7,03 min (Método B)

¹H RMN (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,5 (s, 9 H) 6,5 (d, J = 16 Hz, 1H)

7,6 (d, J = 16 Hz, 1H) 7,8 (m, 3H)

Preparación 115

Trifluorometanosulfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo



20

Se obtuvo (86% de rendimiento) a partir de 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 5.

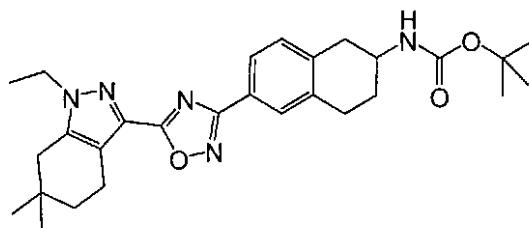
LRMS: sin señal

Tiempo de retención: 6,61 min (Método B)

- 25 ¹H RMN (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,7 (m, 2H) 8,0 (d, J = 8,6 Hz, 1H)

Preparación 116

6-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de terc-butilo



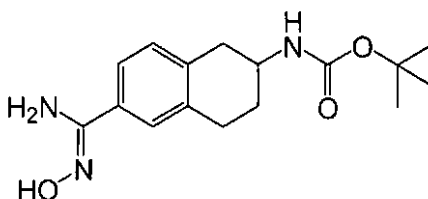
Se obtuvo (94% de rendimiento) a partir de la Preparación 117 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 492 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,88 min (Método B)

Preparación 117

6-(N'-Hidroxycarbamimidoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de (Z)-terc-butilo



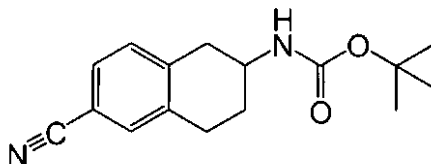
10 Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 118 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 306 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 4,09 min (Método B)

Preparación 118

15 **6-Ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de terc-butilo**



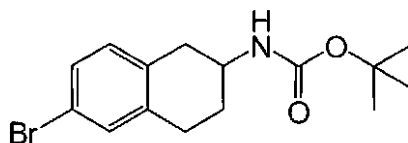
Se obtuvo (79% de rendimiento) a partir de la Preparación 119 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 49.

LRMS: m/z 273 ($M+1$)⁺

20 Tiempo de retención: 6,31 min (Método B)

Preparación 119

6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de terc-butilo



Se obtuvo (99% de rendimiento) a partir de la Preparación 120 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 23.

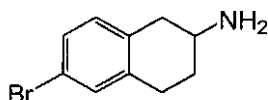
25 LRMS: m/z 326, 328 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,14 min (Método B)

Preparación 120

6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

- 84 -



A una solución de la 6-bromo 2-tetralona (2 g, 8,89 mmol) y NH_4OAc (5,52 g, 71,61 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió NaCNBH_3 (0,67 g, 10,66 mmol) a temperatura ambiente. La solución de color amarillo resultante se agitó a esa temperatura durante 20 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M, se agitó durante 10 min y el metanol se evaporó. La mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . La capa acuosa se basificó con NaOH 1,0 N a un valor de pH de 10 y después se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Los extractos se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío para producir 1,31 g (65% de rendimiento) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo que se usa sin purificación adicional.

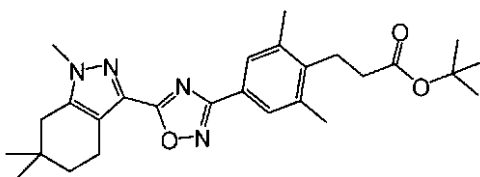
LRMS: m/z 226,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 209 ($\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3$)⁺.

Tiempo de retención: 3,84 min (Método B)

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,27-7,35 (m, 8H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 3,9, 16,2$ Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,81 (dd, $J = 9,9, 16,2$ Hz, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 1H)

Preparación 121

3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de terc-butilo



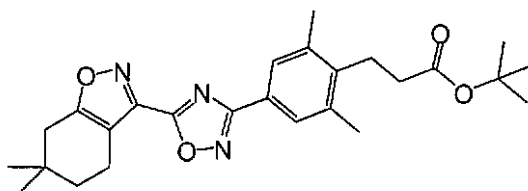
Se obtuvo (25% de rendimiento) a partir de la Preparación 11 y la Preparación 18 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 479 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Tiempo de retención: 8,09 min (Método B)

Preparación 122

3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo

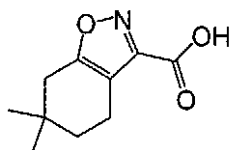


Se obtuvo (59% de rendimiento) a partir de la Preparación 11 y la Preparación 123 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 452 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Tiempo de retención: 8,19 min (Método B)

Preparación 123

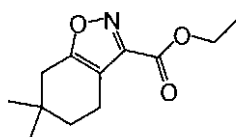
Ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazolo-3-carboxílico

Se obtuvo (71% de rendimiento) a partir de la Preparación 124 siguiendo el Método General 3.

- 5 LRMS: m/z 196 (M+H)⁺
 Tiempo de retención: 5,53 min (Método B)
¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 2,5 (s, 2 H) 2,5 (t, J = 1,6 Hz, 2 H)

Preparación 124

- 10 **6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazolo-3-carboxilato de etilo**



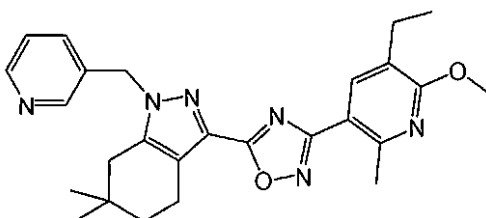
Se obtuvo (90% de rendimiento) a partir de la Preparación 12 e hidrocloreuro de hidroxilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

LRMS: m/z 224 (M+H)⁺

- 15 Tiempo de retención: 6,55 min (Método B)

Preparación 125

5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(5-etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol



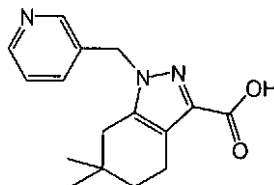
- 20 Se obtuvo (21% de rendimiento) a partir de la Preparación 126 y la Preparación 48 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 459 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 7,90 min (Método B)

Preparación 126

- 25 **Ácido 6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico**



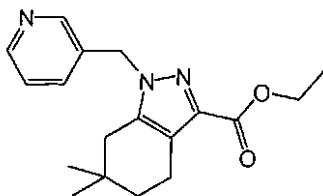
Se obtuvo (85% de rendimiento) a partir de la Preparación 127 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 286 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 4,90 min (Método B)

Preparación 127

6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



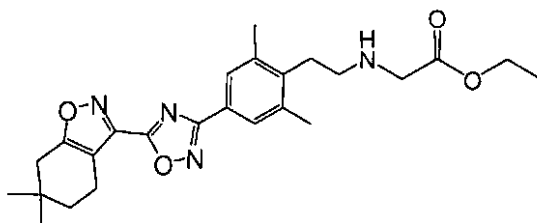
- 5 Se obtuvo (76% de rendimiento) a partir de la Preparación 12 y 3-(hidrazinilmetil)piridina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

LRMS: m/z 314 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 6,02 min (Método B)

10 Preparación 128

2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)acetato de etilo



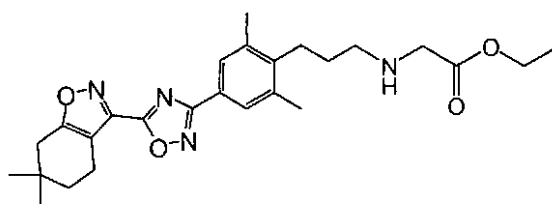
- 15 Se obtuvo (10% de rendimiento) a partir del Ejemplo 72 y 2-oxoacetato de etilo siguiendo el Método General 8.

LRMS: m/z 453 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 6,05 min (Método B)

Preparación 129

- 20 **2-(3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propilamino)acetato de etilo**



- 25 Se obtuvo (41% de rendimiento) a partir del Ejemplo 70 y 2-oxoacetato de etilo siguiendo el Método General 8.

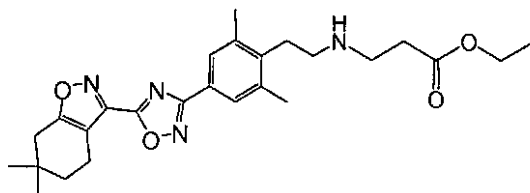
LRMS: m/z 467 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 6,36 min (Método B)

Preparación 130

3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)propanoato de etilo

- 87 -



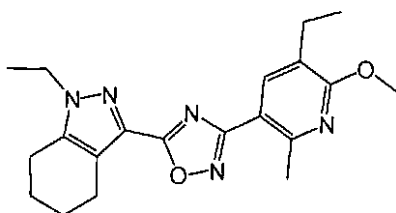
A una solución del Ejemplo 72 (100 mg, 0,26 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió acrilato de etilo (30 ml, 300 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. El producto en bruto se evaporó y se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General (64% de rendimiento).

LRMS: m/z 467 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 6,07 min (Método B)

Preparación 131

5-**(1-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(5-etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**



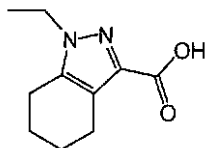
Se obtuvo (20% de rendimiento) a partir de la Preparación 132 y la Preparación 48 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 368 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 7,92 min (Método B)

Preparación 132

Ácido 1-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico



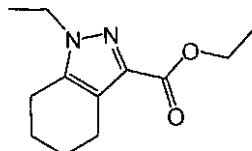
Se obtuvo (70% de rendimiento) a partir de la Preparación 133 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 195 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 4,78 min (Método B)

Preparación 133

1-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo

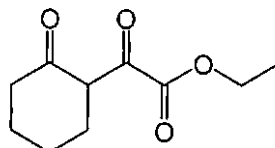


Se obtuvo (70% de rendimiento) a partir de la Preparación 134 y la sal oxálica de etilhidrazina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 13.

LRMS: m/z 223 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 5,75 min (Método B)

Preparación 134

2-Oxo-2-(2-oxociclohexil)acetato de etilo

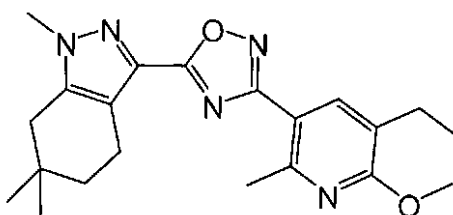
- Se obtuvo (85% de rendimiento) a partir de ciclohexanona y oxalato de dietilo
5 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 12.

LRMS: m/z 199 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 5,57 min (Método B)

Preparación 135

- 3-(5-Etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol**
10



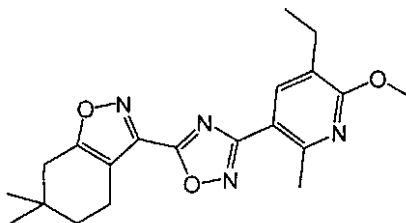
Se obtuvo (10% de rendimiento) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 48
siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 382 (M+H)⁺

- 15 Tiempo de retención: 6,47 min (Método B)

Preparación 136

3-(3-(5-Etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol



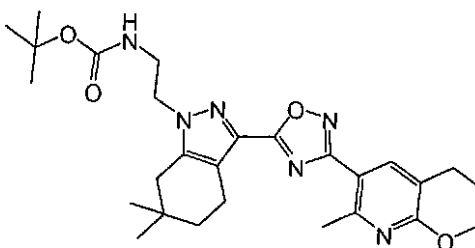
- 20 Se obtuvo (40% de rendimiento) a partir de la Preparación 123 y la Preparación 48
siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 369 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 8,12 min (Método B)

Preparación 137

- 2-(3-(3-(5-Etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)etilcarbamato de terc-butilo**
25



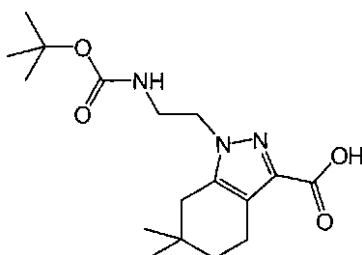
Se obtuvo (14% de rendimiento) a partir de la Preparación 138 y la Preparación 48 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 512 (M+H)+

Tiempo de retención: 4,18 min (Método A)

5 Preparación 138

Ácido 1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico



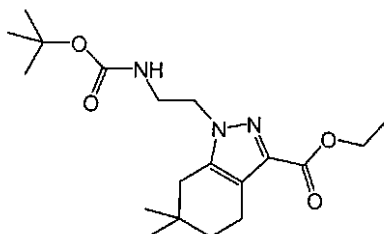
Se obtuvo (77% de rendimiento) a partir de la Preparación 139 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 338 (M+H)+

Tiempo de retención: 6,08 min (Método B)

Preparación 139

1-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)etil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



A una suspensión de NaH (al 60%) (130 mg, 3,24 mmol) en DMF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de la Preparación 15 (600 mg, 2,70 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (665 mg, 2,97 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta.

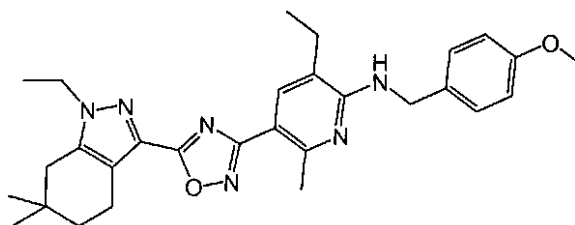
El disolvente se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (de 3/1 a 2/1) como eluyente para dar el compuesto deseado en forma del isómero principal (51% de rendimiento).

LRMS: m/z 366 (M+H)+

Tiempo de retención: 6,82 min (Método B)

Preparación 140

3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina



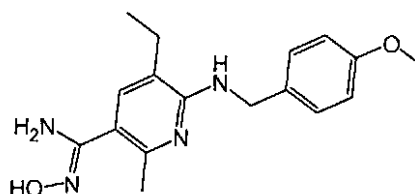
Se obtuvo (4% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 141 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 502 (M+H)+

5 Tiempo de retención: 7,90 min (Método B)

Preparación 141

(Z)-5-Etil-N'-hidroxi-6-(4-metoxibencilamino)-2-metilnicotinimidamida



Se obtuvo (21% de rendimiento) a partir de la Preparación 142 siguiendo el Método General 1.

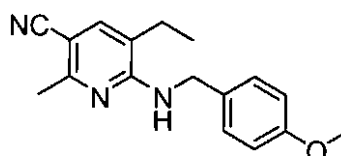
10

LRMS: m/z 315 (M+H)+

Tiempo de retención: 3,32 min (Método B)

Preparación 142

5-Etil-6-(4-metoxibencilamino)-2-metilnicotinonitrilo



15

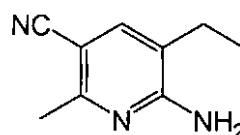
Se obtuvo (47% de rendimiento) a partir de la Preparación 143 y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 139.

LRMS: m/z 282 (M+H)+

20 Tiempo de retención: 6,58 min (Método B)

Preparación 143

6-Amino-5-etil-2-metilnicotinonitrilo



A una solución de la Preparación 144 (2,97 g, 13,81 mmol) en DMF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió CuCN (1,85 g, 20,71 mmol) y la mezcla se agitó a 150°C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y el sólido formado se filtró y se disolvió de nuevo en una mezcla de acetato de etilo y amoníaco acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (67% de rendimiento).

25

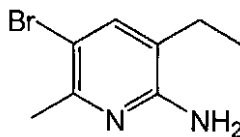
LRMS: m/z 162 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 3,37 min (Método B)

Preparación 144

5-Bromo-3-etil-6-metilpiridin-2-amina

5



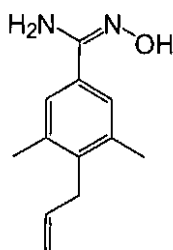
Se obtuvo (94% de rendimiento) a partir de 3-etil-6-metilpiridin-2-amina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 51.

LRMS: m/z 215 (M+H)⁺, 217 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 3,48 min (Método B)

10 Preparación 145

(Z)-4-Alil-N'-hidroxi-3,5-dimetilbencimidamida



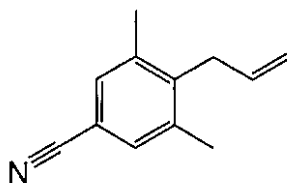
Se obtuvo (69% de rendimiento) a partir de la Preparación 146 siguiendo el Método General 1.

15 LRMS: m/z 205 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 4,07 min (Método B)

Preparación 146

4-Alil-3,5-dimetilbenzonitrilo



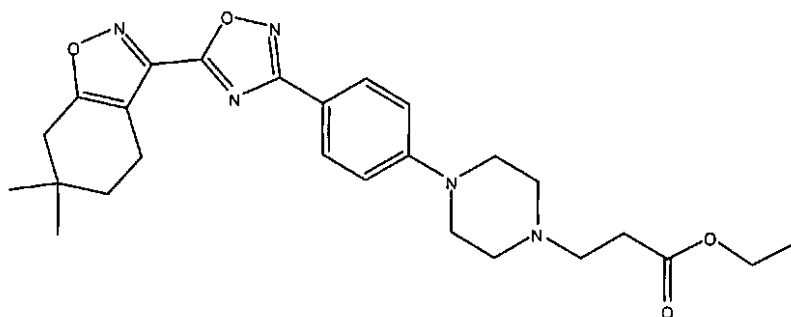
- 20 A una solución de la Preparación 5 (5 g, 14,74 mmol) en DMF (175 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron alitributilestannano (5,50 ml, 17,74 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,71 g, 1,48 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 90°C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua y se añadió acetato de etilo. La mezcla se filtró sobre Decalite y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se
- 25 secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto obtenido se usó sin purificación adicional (80% de rendimiento).

LRMS: sin señal

Tiempo de retención: 6,69 min (Método B)

Preparación 147

- 30 **3-(4-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoato de etilo**



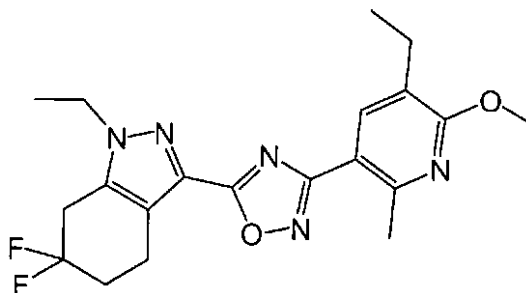
Se obtuvo (12% de rendimiento) a partir de la Preparación 4 y la Preparación 48 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 480 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 4,38 min (Método B)

Preparación 148

5-(1-Etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(5-etil-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol



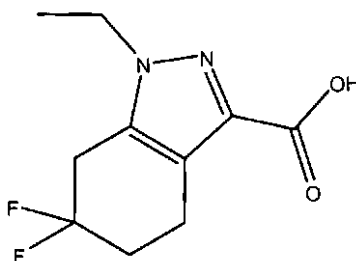
10 Se obtuvo (7% de rendimiento) a partir de la Preparación 149 y la Preparación 123 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 404 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,72 min (Método B)

Preparación 149

15 **Ácido 1-etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico**



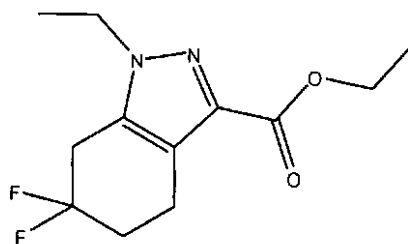
Se obtuvo (7% de rendimiento) a partir de la Preparación 150 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 231 ($M+1$)⁺

20 Tiempo de retención: 4,73 min (Método B)

Preparación 150

1-Etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



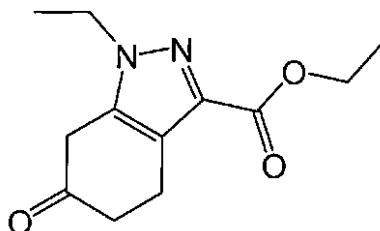
A una solución de la Preparación 151 (150 mg, 0,63 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (415 μ l, 3,17 mmol) a -78°C . Se dejó durante 10 min a -78°C y durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de DCM y después se lavó con NaHCO_3 al 4%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 163 mg del compuesto deseado en forma de un sólido (58% de rendimiento).

LRMS: m/z 259 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,65 min (Método B)

10 Preparación 151

1-Etil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



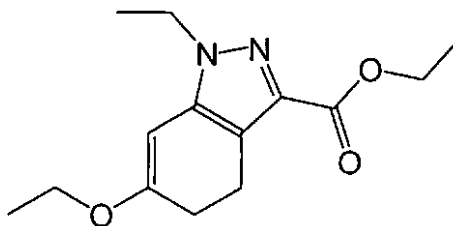
La Preparación 152 (371 mg, 1,4 mmol) se disolvió en HCl 1 M (10 ml, 10 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió NaHCO_3 sólido (valor de pH de 7) y se agitó durante 15 min. Se añadió CHCl_3 y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 282 mg del compuesto deseado en forma de un sólido (85% de rendimiento).

LRMS: m/z 237 ($M+1$)⁺

20 Tiempo de retención: 4,67 min (Método B)

Preparación 152

6-Etoxi-1-etil-4,5-dihidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



A una suspensión de ácido etilhidrazina oxálico (0,75 g, 4,99 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió trietilamina (754 μ l, 5,4 mmol). La solución resultante se añadió lentamente a una solución de la Preparación 153 en EtOH (6 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, se concentró y se añadió Et₂O y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró y el aceite resultante se purificó por cromatografía en

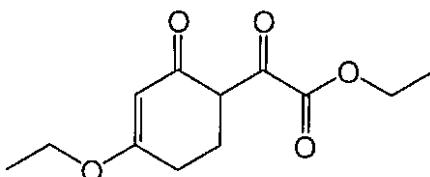
columna con una mezcla de hexano/EtOAc (4:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (34% de rendimiento).

LRMS: m/z 265 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,22 min (Método B)

5 Preparación 153

2-(4-Etoxi-2-oxociclohex-3-enil)-2-oxoacetato de etilo



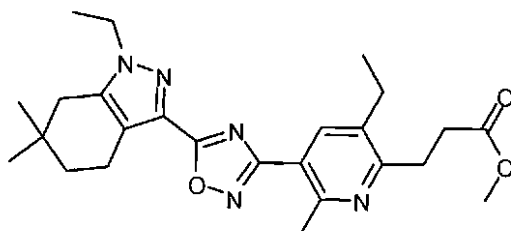
A una solución de sodio (1,23 g, 53 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió 3-etoxiciclohex-2-enona (5 g, 36 mmol) en EtOH (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió lentamente oxalato de dietilo (4,83 ml, 36 mmol) en EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró, se añadió acetato de etilo y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 2,71 g del compuesto deseado en forma de un sólido (32% de rendimiento).

LRMS: m/z 211 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,83 min (10 min)

Preparación 154

20 3-(3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-il)propanoato de metilo



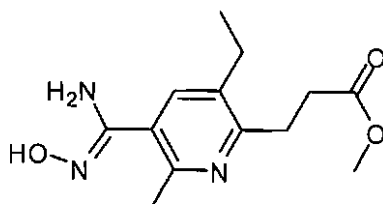
Se obtuvo (44% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 155 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 453 ($M+1$)⁺

25 Tiempo de retención: 7,70 min (9 min)

Preparación 155

3-(3-Etil-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-6-metilpiridin-2-il)propanoato de (Z)-metilo



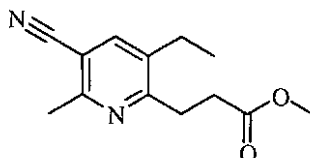
30 Se obtuvo (51% de rendimiento) a partir de la Preparación 156 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 266 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 2,90 min (9 min)

Preparación 156

3-(5-Ciano-3-etil-6-metilpiridin-2-il)propanoato de metilo



5

A una solución de la Preparación 157 (100 mg, 0,43 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió Pd/C en cantidad catalítica y se sometió a una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 30 min. Después de la filtración del catalizador y de la concentración, se obtuvieron 94 mg del compuesto deseado en forma de un sólido (86% de rendimiento).

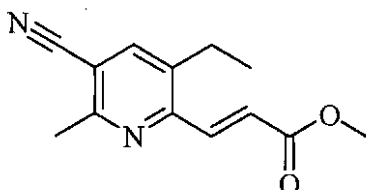
10

LRMS: m/z 233 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 5,73 min (9 min)

Preparación 157

3-(5-Ciano-3-etil-6-metilpiridin-2-il)acrilato de (E)-metilo



15

Se obtuvo (44% de rendimiento) a partir de la Preparación 158 y acrilato de metilo siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 6.

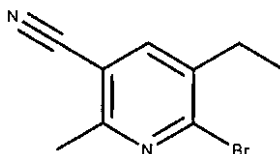
LRMS: m/z 231 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,20 min (9 min)

20

Preparación 158

6-Bromo-5-etil-2-metilnicotinonitrilo



25

Una mezcla de 5-etil-6-hidroxi-2-metilnicotinonitrilo (1,1 g, 6,8 mmol), tribromuro de fosforilo (2 g, 7 mmol) y tribromofosfina (0,7 ml, 7,4 mmol) se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla resultante se añadió lentamente a una mezcla de hielo y agua. Se añadió DCM y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 1,53 g del compuesto deseado en forma de un sólido (94% de rendimiento).

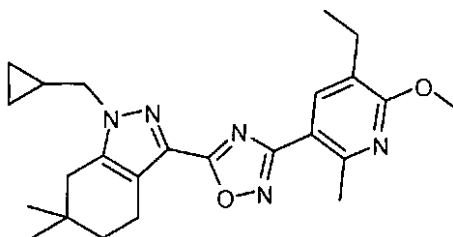
LRMS: m/z 225, 227 (M+1)⁺

30

Tiempo de retención: 3,08 min (5 min)

Preparación 159

5-(1-(Ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-3-(5-etil-6-

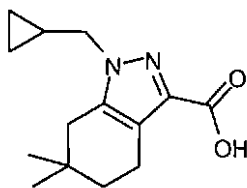
metoxi-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

Se obtuvo (44% de rendimiento) a partir de la Preparación 149 y la Preparación 158 siguiendo el Método General 2.

5 LRMS: m/z 423 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,25 min (10 min)

Preparación 158

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxílico

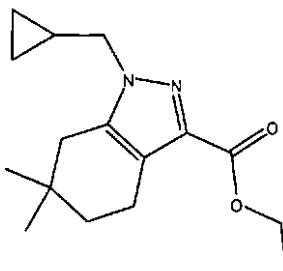
10 Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 159 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 249 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,67 min (Método B)

Preparación 159

15 **1-(Ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo**



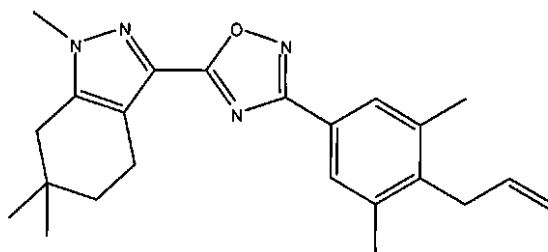
A una suspensión de NaH (130 mg, 3,2 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió la Preparación 15 (600 mg, 2,7 mmol) en DMF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 min. Después, se añadió (bromometil)ciclopropano (400 mg, 3 mmol) en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadió acetato de etilo y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano/EtOAc (8:2) para producir 746 mg del compuesto deseado en forma de un sólido (50% de rendimiento).

25 LRMS: m/z 277 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 5,78 min (Método B)

Preparación 162

3-(4-Alil-3,5-dimetilfenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-

oxadiazol

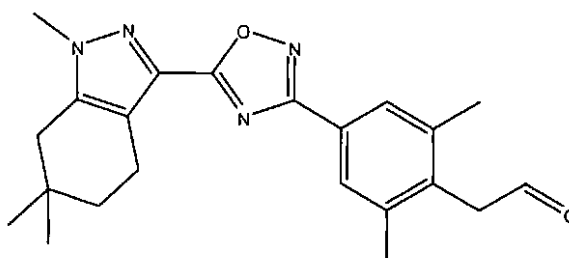
Se obtuvo (33% de rendimiento) a partir de la Preparación 145 y la Preparación 18 siguiendo el Método General 2.

5 LRMS: m/z 377 ($M+H$)⁺

Tiempo de retención: 8,08 min (Método B)

Preparación 163

2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetaldehído



10

A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 87 (1,72 g, 2,39 mmol) en metanol (15 ml) y agua (2 ml) se le añadió NaIO_4 (1,46 g, 6,8 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El metanol se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1,52 g del compuesto del título (85% de rendimiento).

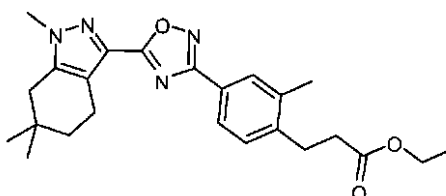
15

LRMS: m/z 379 ($M+H$)⁺

Tiempo de retención: 7,33 min (Método B)

Preparación 164

20 **3-(2-Metil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de etilo**



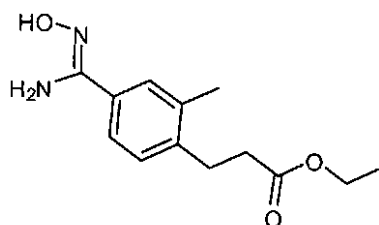
Se obtuvo (54% de rendimiento) a partir de la Preparación 165 y la Preparación 18 siguiendo el Método General 2.

25 LRMS: m/z 423 ($M+H$)⁺

Tiempo de retención: 7,76 min (Método B)

Preparación 165

3-(4-(N'-Hidroxycarbamimidoil)-2-metilfenil)propanoato de (Z)-etilo



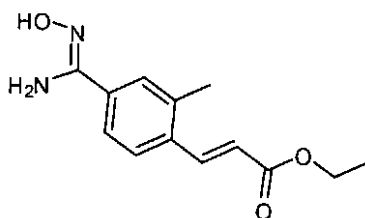
Se obtuvo (27% de rendimiento) a partir de la Preparación 166 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 8.

LRMS: m/z 251 (M+H)⁺

5 Tiempo de retención: 3,71 min (Método B)

Preparación 166

3-(4-((Z)-N'-Hidroxycarbamimidoil)-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



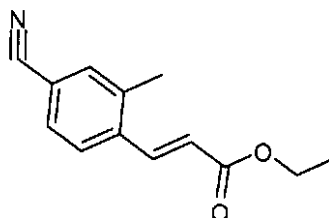
10 Se obtuvo (89% de rendimiento) a partir de la Preparación 167 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 249 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 4,04 min (Método B)

Preparación 167

3-(4-Ciano-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



15

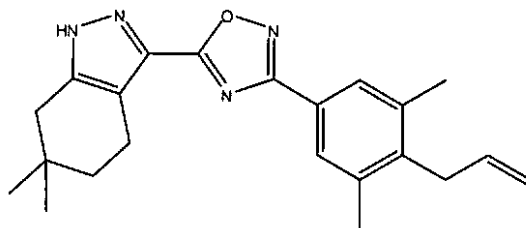
Se obtuvo (79% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo y acrilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 6.

LRMS: m/z 216 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 6,24 min (Método B)

20 Preparación 168

3-(4-Alil-3,5-dimetilfenil)-5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



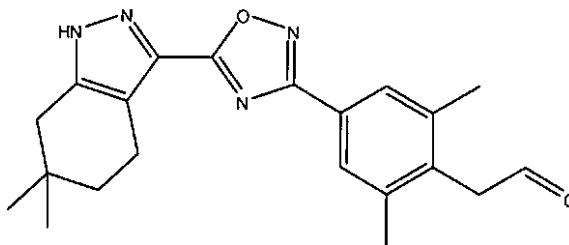
25 Se obtuvo (56% de rendimiento) a partir de la Preparación 145 y la Preparación 16 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 377 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 8,08 min (Método B)

Preparación 169

2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)acetaldehído



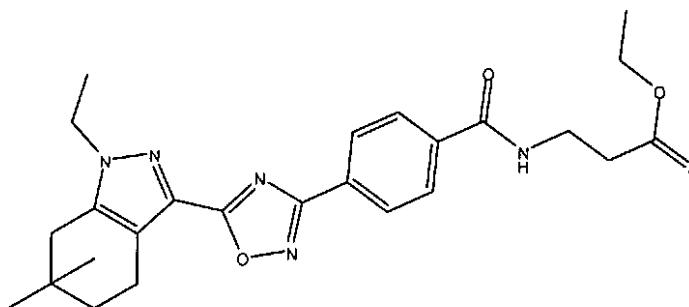
5

Se obtuvo a partir del Ejemplo 94 siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 163. (95% de rendimiento).

Preparación 170

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamido)propanoato de etilo

10



Se obtuvo (77% de rendimiento) a partir del compuesto del título del Ejemplo 10 y 3-aminopropanoato de terc-butilo·HCl siguiendo el Método General 5.

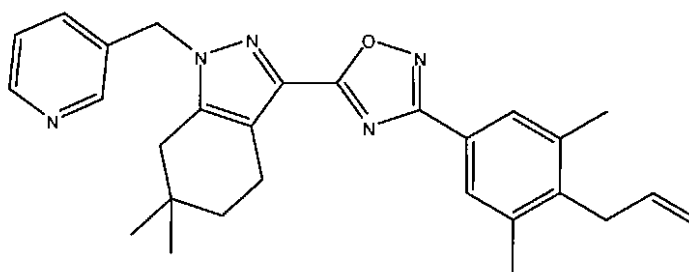
LRMS: m/z 495 (M+H)⁺

15

Tiempo de retención: 7,47 (Método B)

Preparación 171

3-(4-Alil-3,5-dimetilfenil)-5-(6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



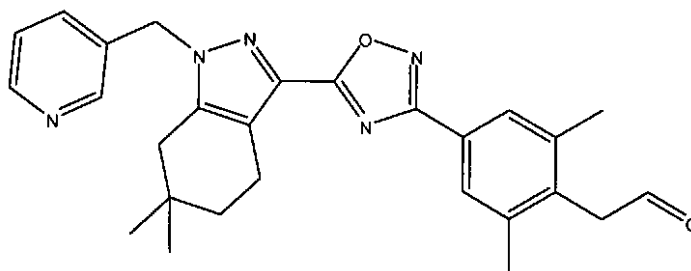
20 Se obtuvo (54% de rendimiento) a partir de la Preparación 145 y la Preparación 35 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 377 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 8,08 min (Método B)

Preparación 172

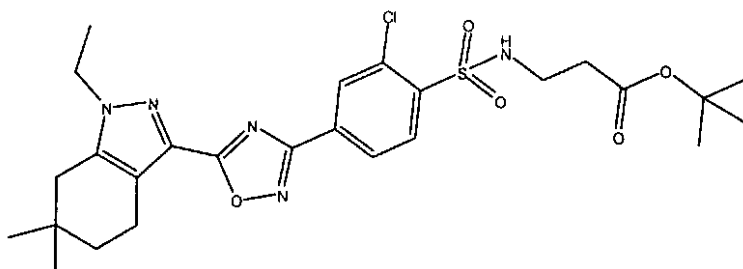
25 **2-(4-(5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)acetaldehído**



Se obtuvo a partir del Ejemplo 96 siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 163. (98% de rendimiento).

Preparación 173

- 5 **3-(2-Cloro-4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilsulfonamido)propanoato de terc-butilo**



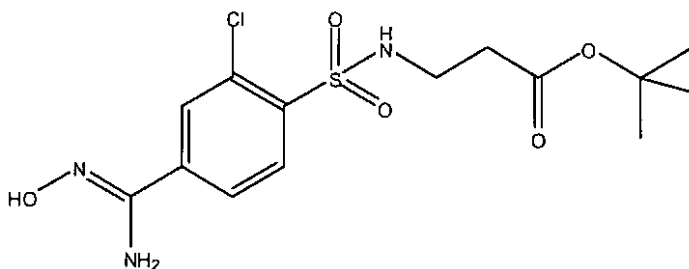
Se obtuvo (29% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 174 siguiendo el Método General 2.

- 10 LRMS: m/z 566 ($M+H$)⁺

Tiempo de retención: 7,72 min (Método B)

Preparación 174

- 3-(2-Cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenilsulfonamido) propanoato de (Z)-terc-butilo**



15

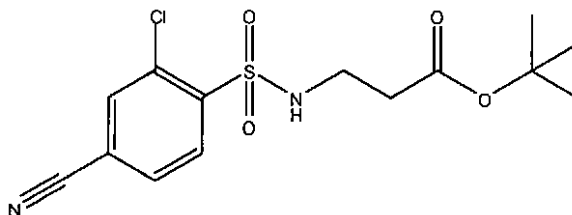
Se obtuvo (98% de rendimiento) a partir de la Preparación 175 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 378 ($M+H$)⁺

Tiempo de retención: 3,07 (Método B)

- 20 Preparación 175

- 3-(2-Cloro-4-cianofenilsulfonamido)propanoato de terc-butilo**



A una solución de 3-aminopropanoato de terc-butilo·HCl (1,54g, 8,5 mmol) en DCM (25

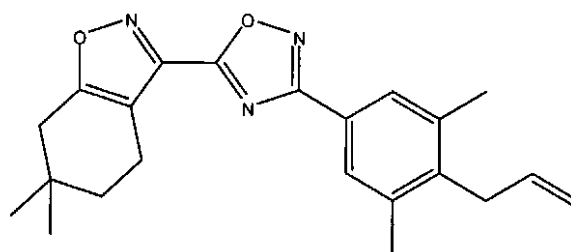
ml) se le añadió trietilamina (2,48 ml, 17,8 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió lentamente cloruro de 2-cloro-4-cianobenceno-1-sulfonilo (2 g, 8,47 mmol) en forma de un sólido y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 2,92 g del compuesto del título (100% de rendimiento).

LRMS: m/z 345 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 6,10 (Método B)

Preparación 176

10 **3-(3-(4-Alil-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol**



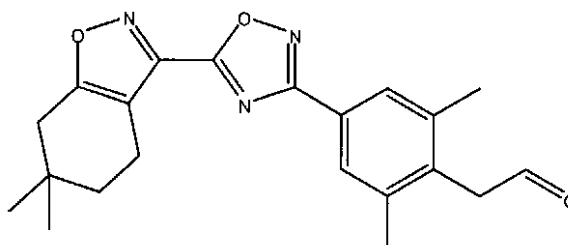
Se obtuvo (63% de rendimiento) a partir de la Preparación 145 y la Preparación 123 siguiendo el Método General 2.

15 LRMS: m/z 377 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 8,08 min (Método B)

Preparación 177

2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)acetaldehído

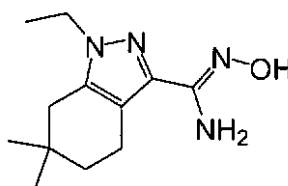


20

Se obtuvo a partir del Ejemplo 98 siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 163. (98% de rendimiento).

Preparación 178

(Z)-1-Etil-N'-hidroxi-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboximidamida



25

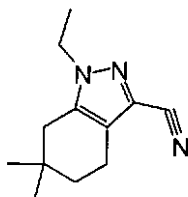
Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 179 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 237 (M+H)⁺

Tiempo de retención: 4,22 min (Método B)

Preparación 179

1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carbonitrilo

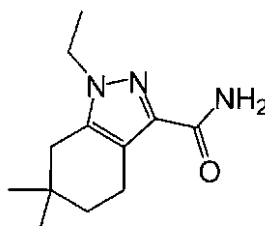


- 5 Se añadió gota a gota POCl_3 (14 ml, 0,15 mol) a una solución de la Preparación 180 (30,20 g, 0,14 mol) en piridina (200 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en éter y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El sólido obtenido se recrystalizó en hexano para producir el compuesto final en forma de
- 10 un sólido de color blanco (88% de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,4 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H) 1,5 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H) 2,3 (s, 2 H) 2,6 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H) 4,1 (c, $J = 7,4$ Hz, 2 H)

Preparación 180

1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolo-3-carboxamida

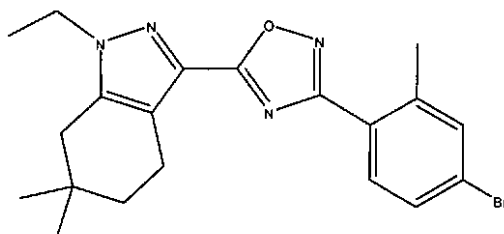


Se obtuvo (71% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 siguiendo el Método General 5.

- ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,4 (m, 3 H) 1,5 (m, 2 H) 2,3 (s, 2 H) 2,8 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 4,0 (m, 2 H) 5,3 (m, 1 H) 6,7 (s, 1 H)
- 20

Preparación 181

3-(4-Bromo-2-metilfenil)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol

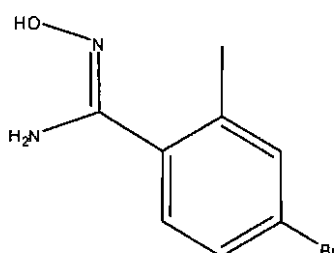


- 25 Se obtuvo (35% de rendimiento) a partir de la Preparación 182 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 415-417 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Tiempo de retención: 8,33 min (Método B)

Preparación 182

(Z)-4-Bromo-N'-hidroxi-2-metilbencimidamida

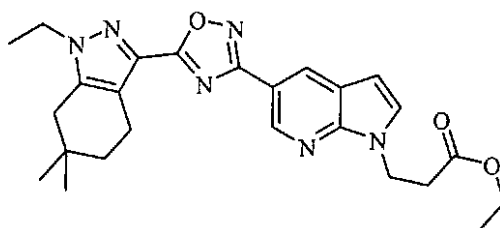
Se obtuvo (60% de rendimiento) a partir de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo siguiendo el Método General 1.

5 LRMS: m/z 229-231 ($M+H$)⁺

Tiempo de retención: 3,17 min (Método B)

Preparación 183

3-(5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanoato de etilo



10

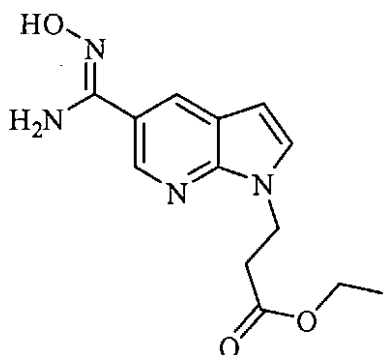
Se obtuvo (70% de rendimiento) a partir de la Preparación 184 y la Preparación 14 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 464 ($M+H$)⁺

Tiempo de retención: 7.63 (Método B)

15 Preparación 184

3-(5-(N'-Hidroxycarbamimidóil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanoato de (Z)-etilo



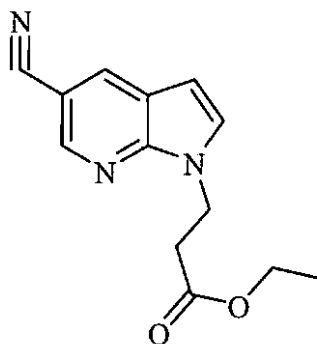
Se obtuvo (76% de rendimiento) a partir de la Preparación 185 siguiendo el Método General 1.

20 LRMS: m/z 277 ($M+H$)⁺

Tiempo de retención: 3.33 (Método B)

Preparación 185

3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanoato de etilo



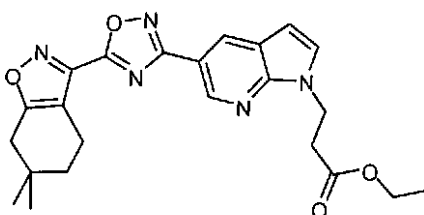
A una solución de 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (435 mg, 3,04 mmol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Cs_2CO_3 (2 g, 6,14 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió lentamente 3-bromopropanoato de etilo (585 μl , 4,56 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano/EtOAc (3:1) para producir 739 mg del compuesto deseado en forma de un sólido (93% de rendimiento).

LRMS: m/z 244 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Tiempo de retención: 2,82 (Método A)

Preparación 186

3-(5-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)propanoato de etilo



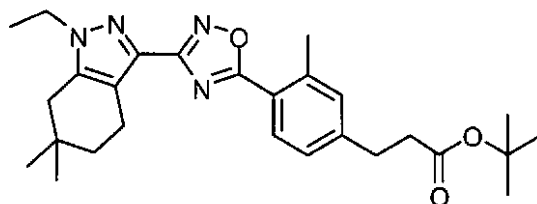
Se obtuvo (33% de rendimiento) a partir de la Preparación 178 y la Preparación 123 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 437 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Tiempo de retención: 7.62 (Método B)

PREPARACIÓN 187

3-(4-(3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilfenil)propanoato de *t*-butilo



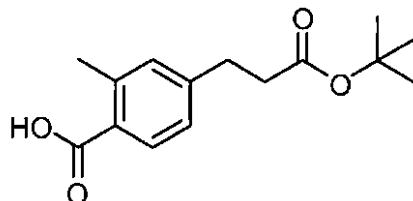
Se obtuvo (43% de rendimiento) a partir de la Preparación 178 y la Preparación 188 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 465 ($\text{M}+1^+$)

Tiempo de retención: 8,03 min (Método B)

PREPARACIÓN 188

Ácido 4-(3-*t*-butoxi-3-oxopropil)-2-metilbenzoico



5

Se obtuvo (77% de rendimiento) a partir de la Preparación 189 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 102, trabajando a 1,05 kg/cm² (15 psi).

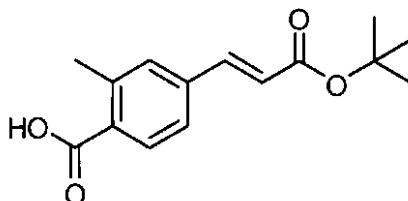
LRMS: m/z 263 (M-1)⁺

Tiempo de retención: 3,30 min (método A)

10

PREPARACIÓN 189

Ácido 4-(3-*t*-butoxi-3-oxoprop-1-enil)-2-metilbenzoico



15

Una mezcla de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2 g, 9,3 mmol), acrilato de *t*-butilo (1,55 g, 12,1 mmol), N,N-dimetilalanina (0,09 g, 0,74 mmol) y carbonato de potasio (2,57 g, 18,6 mmol) en NMP (50 mL), se añadió acetato de paladio (0,1 g, 0,47 mmol) en atmósfera de argón. La reacción se agitó durante una noche a 120°C. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se

20

obtuvo un aceite oscuro (77%) como compuesto del título.

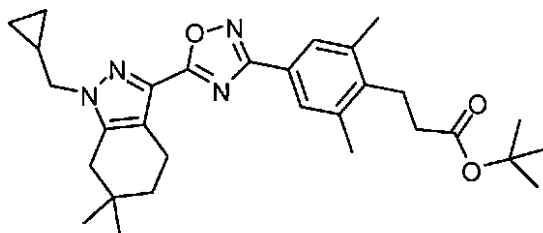
LRMS: m/z 261 (M-1)⁺

Tiempo de retención: 6,62 min (Método B)

PREPARACIÓN 190

25

3-(4-(5-(1-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoato de *t*-butilo



Se obtuvo (36% de rendimiento) a partir de la Preparación 11 y la Preparación 158 siguiendo el Método General 2.

30

LRMS: m/z 506 (M+1)⁺

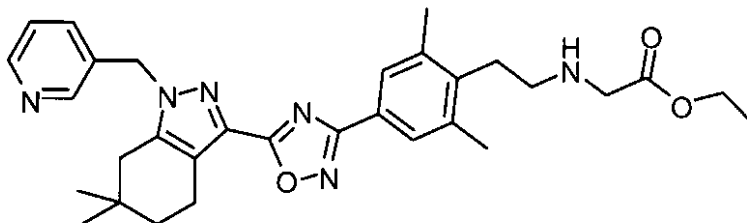
Tiempo de retención: 8,25 min (Método B)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 1,54 - 1,72 (m, 3 H) 2,21 - 2,55 (m, 12 H) 2,78 - 3,07 (m, 4 H) 4,03 (d, $J=6,87$ Hz, 2 H) 7,87 (s, 2 H).

5

PREPARACIÓN 191

2-(4-(5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)acetato de etilo



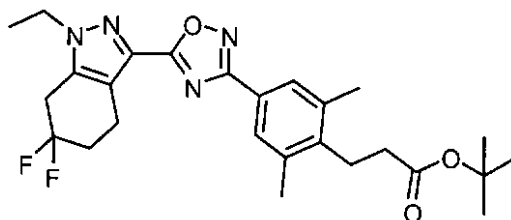
- 10 Se obtuvo (37% de rendimiento) a partir de la Preparación 172 y 2-aminoacetato de etilo siguiendo el Método General 8.

LRMS: m/z 543 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 5,62 min (Método B)

15 PREPARACIÓN 192

3-(4-(5-(1-etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoato de *t*-butilo



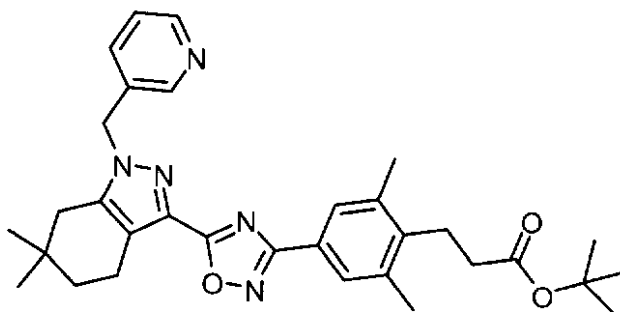
- 20 Se obtuvo (35% de rendimiento) a partir de la Preparación 149 y la Preparación 158 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 487 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 7,77 min (Método B)

PREPARACIÓN 193

- 25 **3-(4-(5-(6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoato de *t*-butilo**



Se obtuvo (46% de rendimiento) a partir de la Preparación 126 y la Preparación 158 siguiendo el Método General 2.

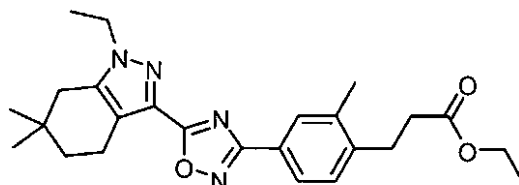
LRMS: m/z 543 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,95 min (Método C)

5

PREPARACIÓN 194

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)propanoato de etilo



10 Se obtuvo (55% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 165 siguiendo el Método General 2.

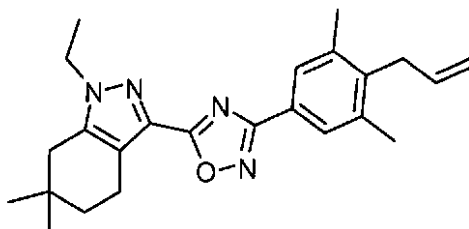
LRMS: m/z 438 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,83 min (Método B)

15 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,26 (t, $J=7,14$ Hz, 3 H) 1,37 (t, $J=7,28$ Hz, 2 H) 1,46 (t, $J=7,28$ Hz, 3 H) 1,62 (t, $J=6,45$ Hz, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,52 - 3,06 (m, 8 H) 4,17 (dq, $J=10,03, 7,19$ Hz, 4 H) 7,25 (s, 1 H) 7,97 (dd, $J=7,97, 1,37$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 195

20 **3-(4-alil-3,5-dimetilfenil)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol**



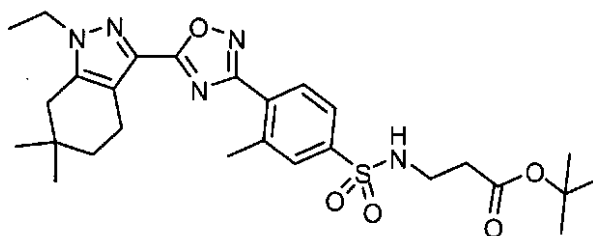
Se obtuvo (76% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 145 siguiendo el Método General 2.

25 LRMS: m/z 391 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 8,21 min (Método B)

PREPARACIÓN 196

30 **3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenilsulfonamido)propanoato de *t*-butilo**



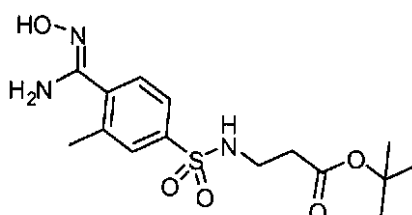
Se obtuvo (22% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 197 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 544 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,65 min (Método B)

PREPARACIÓN 197

3-(4-(N'-hidroxicarbamimidóil)-3-metilfenilsulfonamido) propanoato de *t*-butilo



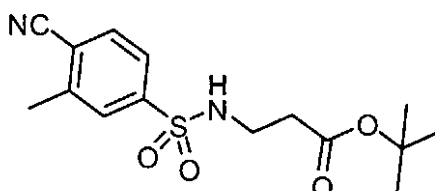
10 Se obtuvo (52% de rendimiento) a partir de la Preparación 198 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 358 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 4,42 min (Método B)

15 PREPARACIÓN 198

3-(4-cyano-3-metilfenilsulfonamido)propanoato de *t*-butilo



Se obtuvo (82% de rendimiento) a partir de la Preparación 199 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 49.

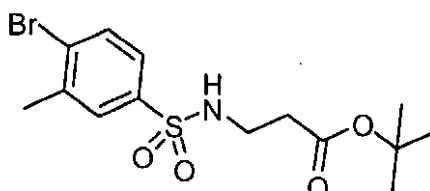
20 LRMS: m/z 325 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,00 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 2,49 (t, 2 H) 2,64 (s, 3 H) 3,16 (q, 2 H) 7,76 (d, $J=0,82$ Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H).

25 PREPARACIÓN 199

3-(4-bromo-3-metilfenilsulfonamido)propanoato de *t*-butilo



A una solución de 3-aminopropanoato de *t*-butilo (1,1 g, 7,44 mmol) y trietil amina (2,1 mL, 14,85 mmol) en DCM (35 mL) se añadió cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo (2 g, 7,42 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se separó, se añadió agua y se extrajo con AcOEt, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (81%).

LRMS: m/z 379 ($M+1$)⁺

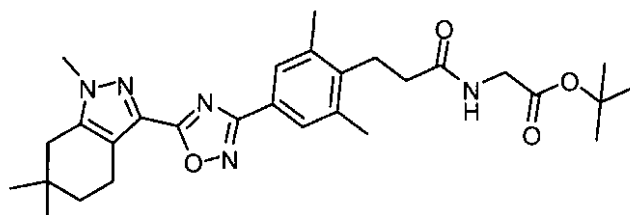
Tiempo de retención: 6,67 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 2,37 - 2,51 (m, 5 H)

3,01 - 3,27 (m, 2 H) 5,30 (t, $J=6,45$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,85 (m, 3 H).

PREPARACIÓN 200

2-(3-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamido)acetato de *t*-butilo



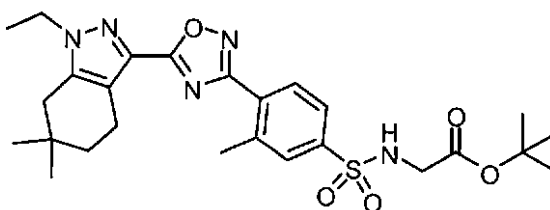
Se obtuvo (70% de rendimiento) a partir del Ejemplo 64 y 2-aminoacetato de *t*-butilo siguiendo el Método General 5, usando HATU y DIEA.

LRMS: m/z 522 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,58 min (Método B)

PREPARACIÓN 201

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)propanoato de etilo



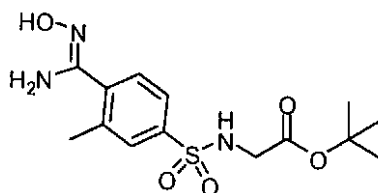
Se obtuvo (29% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 202 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 530 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,65 min (Método B)

PREPARACIÓN 202

2-(4-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)-3-metilfenilsulfonamido)acetato de *t*-butilo



Se obtuvo (39% de rendimiento) a partir de la Preparación 203 siguiendo el Método General 1.

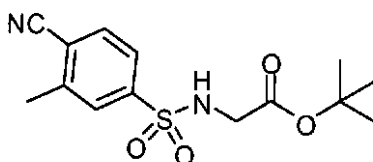
LRMS: m/z 344 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 4,20 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,52 (d, $J=10,16$ Hz, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 5,72 - 6,29 (m, 1 H) 7,40 - 7,84 (m, 3 H).

PREPARACIÓN 203

10 **2-(4-ciano-3-metilfenilsulfonamido)acetato de *t*-butilo**



Se obtuvo (35% de rendimiento) a partir de la Preparación 204 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 49.

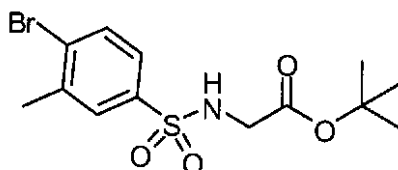
LRMS: m/z 311 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 5,87 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,64 (s, 3 H) 3,72 (s, 2 H) 7,62 - 8,15 (m, 3 H).

PREPARACIÓN 204

20 **2-(4-bromo-3-metilfenilsulfonamido)acetato de *t*-butilo**



Se obtuvo (65% de rendimiento) a partir de cloruro 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y 2-aminoacetato de *t*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 199.

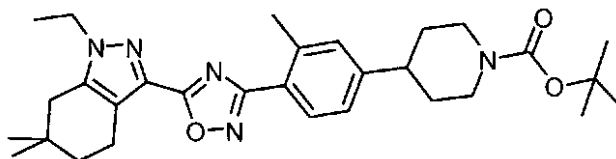
LRMS: m/z 365 ($M+1$)⁺

25 Tiempo de retención: 6,57 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,46 (s, 3 H) 3,68 (d, $J=5,49$ Hz, 2 H) 5,07 (t, $J=5,36$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,85 (m, 3 H).

PREPARACIÓN 205

30 **4-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *t*-butilo**

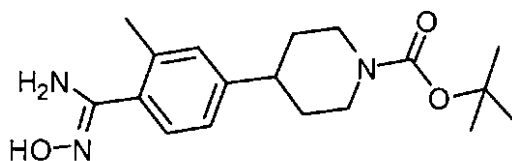


Se obtuvo (14% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 206 siguiendo el Procedimiento General 5 a 90°C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,34 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,42 (s, 9 H) 1,55 (m, 2 H) 1,79 (m, 2 H) 2,58 (m, 2 H) 2,84-2,74 (m, 4 H) 4,21-4,05 (m, 4 H) 7,38 (d, J=10,8, 2 H) 7,93 (d, J=8 Hz, 1 H).

PREPARACIÓN 206

4-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *t*-butilo

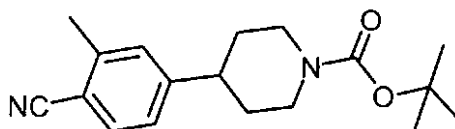


Se obtuvo (66% de rendimiento) a partir de la Preparación 207 siguiendo el Procedimiento General 1 en etanol a 90°C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,72 (d, J=12,6 Hz, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,83-2,60 (m, 2 H) 4,06 (d, J=12,6 Hz, 2 H) 7,07 (d, J=9,3, 1 H) 7,28 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 7,63 (sa, 1 H).

PREPARACIÓN 207

4-(4-Cyano-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *t*-butilo

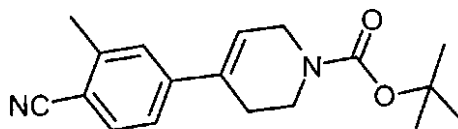


Se obtuvo (97% de rendimiento) a partir de la Preparación 208 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 102.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,73 (d, J=12,6 Hz, 2 H) 2,45 (m, 2 H) 2,75 (m, 2 H) 4,06 (d, J=12,6 Hz, 2 H) 7,24 (d, J=8,5, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1 H).

PREPARACIÓN 208

4-(4-ciano-3-metilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo



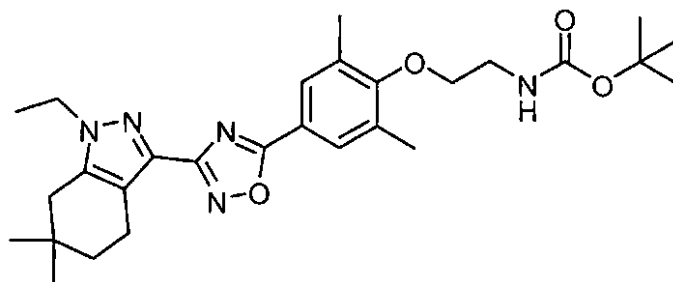
A una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (1,06 g, 5,39 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo (2 g, 6,47 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 5,39 mmol) en dioxano/agua (20 mL) en atmósfera de

Ar, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,62 g, 0,54 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a 110°C . La reacción bruta se filtró sobre celite y se purificó por cromatografía en fase normal con hexano/ AcOEt de 2 a 10% para dar el compuesto del título (88%).

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,52 (m, 2 H) 3,56 (t, $J=5,3$ Hz, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,44 (d, $J=7,6$, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,74 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H).

PREPARACIÓN 209

2-(4-(3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilcarbamato de t-butilo



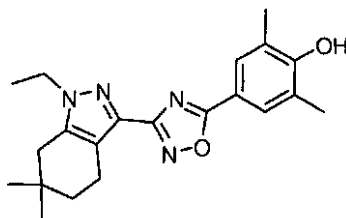
En un vial de microondas la Preparación 210 (278 mg, 0,76 mmol), 2-hidroxietilcarbamato de t-butilo (176 μL , 1,14 mmol), trifenilfosfina (279 mg, 1,1 mmol) y DIAD (289 μL , 1,1 mmol) se disolvieron en THF anhidro (2 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h y después el disolvente se separó, el producto bruto se redisolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó de acuerdo con el método General de Purificación para dar el compuesto del título (39%).

LRMS: m/z 510 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,88 min (Método B)

PREPARACIÓN 210

4-(3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,6-dimetilfenol



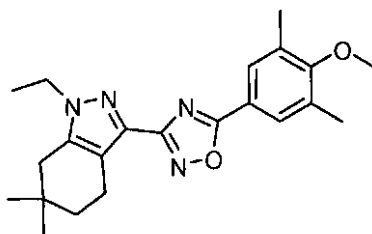
A la Preparación 211 (480 mg, 1,26 mmol) se añadió BBr_3 1 M en DCM (3,2 mL, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Después, la reacción bruta se vertió en MeOH saturado con NaHCO_3 , se filtró y la solución se concentró. El sólido se redisolvió en DCM y se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (58%).

LRMS: m/z 367 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,57 min (Método B)

PREPARACIÓN 211

3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol



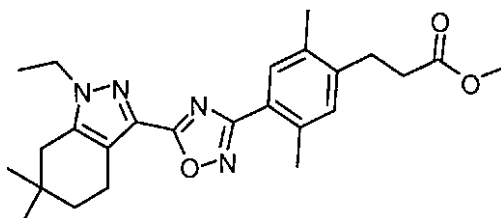
- 5 Se obtuvo (37% de rendimiento) a partir de la Preparación 178 y 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico ácido siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 381 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,90 min (Método B)

10 PREPARACIÓN 212

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,5-dimetilfenil)propanoato de metilo



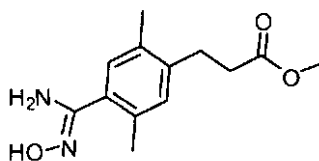
- 15 Se obtuvo (20% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 213 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 437 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,74 min (Método B)

PREPARACIÓN 213

20 **3-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,5-dimetilfenil)propanoato de metilo**



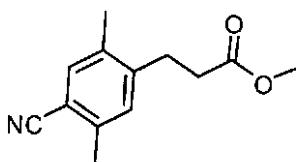
Se obtuvo (25% de rendimiento) a partir de la Preparación 214 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 251 ($M+1$)⁺

- 25 Tiempo de retención: 3,62 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,57 (t, $J=7,97$ Hz, 2 H) 2,90 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 4,79 (s ancho, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H).

30 PREPARACIÓN 214

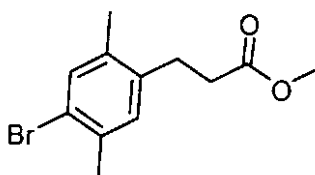
3-(4-ciano-2,5-dimetilfenil)propanoato de metilo

Se obtuvo (65% de rendimiento) a partir de la Preparación 215 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 49.

5 LRMS: m/z 218 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,08 min (método A)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,63 (t, $J=7,97$ Hz, 2 H) 2,99 (t, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H).

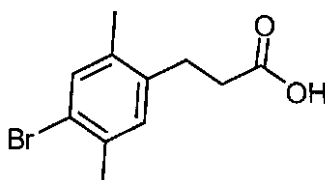
10 **PREPARACIÓN 215****3-(4-bromo-2,5-dimetilfenil)propanoato de metilo**

A una solución de la Preparación 216 (1,5 g, 5,83 mmol) en MeOH (25 mL) a 0°C se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,44 mL, 6,17 mmol) y después la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. El producto bruto se redisolvió en AcOEt, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite (90%).

LRMS: m/z 272 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,07 min (Método B)

20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,57 (t, $J=7,97$ Hz, 2 H) 2,90 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 4,79 (s ancho, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 21625 **ácido 3-(4-bromo-2,5-dimetilfenil)propanoico**

A una suspensión de la Preparación 217 (2,2 g, 6,2 mmol) en agua (15 mL), se añadió KOH (1,3 g, 25 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 5h. La solución se aciduló hasta la precipitación de un sólido blanco que se separó por filtración. A este sólido se añadió HCl 5N (10 mL) y la mezcla se calentó a 160°C durante una noche. El sólido blanco se filtró dando así el compuesto del título (95%).

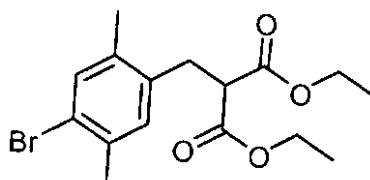
LRMS: m/z 257 ($M-1$)⁺

Tiempo de retención: 7,07 min (método A)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,62 (t, $J=7,97$ Hz, 2 H) 2,87 (t, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,33 (s, 1 H).

5 PREPARACIÓN 217

2-(4-bromo-2,5-dimetilbencil)malonato de dietilo



A una suspensión de NaH (2,57 g, 64,25 mmol) en DME (16 mL) a 0°C y en atmósfera de Ar se añadió lentamente malonato de dietilo (10 mL, 65,87 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y después se añadió 1-bromo-4-(clorometil)-2,5-dimetilbenceno (3 g, 12,85 mmol) disuelto en DME (31 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y después durante una noche a 120°C. El disolvente se separó, se añadió éter dietílico y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en fase normal con hexano/éter dietílico de 0 a 10% para dar el compuesto del título (68%).

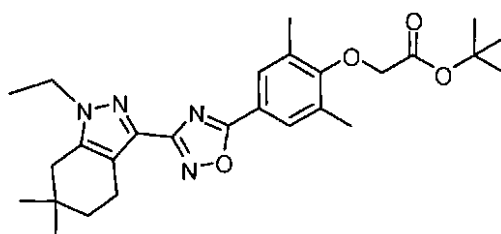
LRMS: m/z 359 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,37 min (Método B)

^1H NMR (200 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,22 (t, $J=7,03$ Hz, 6 H) 2,29 (d, $J=5,47$ Hz, 6 H) 3,14 (d, $J=7,81$ Hz, 2 H) 3,59 (t, $J=7,81$ Hz, 1 H) 4,17 (q, $J=7,03$ Hz, 4 H) 6,99 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 218

2-(4-(3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de *t*-butilo



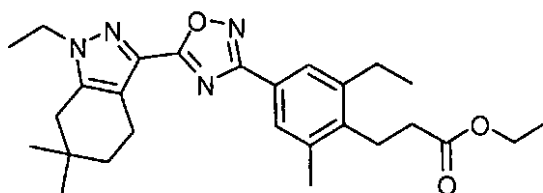
Se obtuvo (83% de rendimiento) a partir de la Preparación 210 y 2-bromoacetato de *t*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 139.

LRMS: m/z 481 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 8,05 min (Método B)

PREPARACIÓN 219

3-(2-etil-4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilfenil)propanoato de etilo



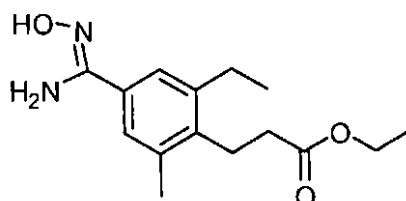
Se obtuvo (64%) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 220 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 465 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 8,01 min (Método B)

PREPARACIÓN 220

3-(2-etil-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-6-metilfenil)propanoato de etilo



10 Se obtuvo (64% de rendimiento) a partir de la Preparación 221 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8.

LRMS: m/z 279 ($M+1$)⁺

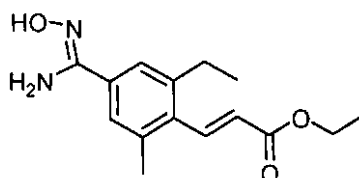
Tiempo de retención: 4,57 min (Método D)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 - 1,43 (m, 6 H) 2,36 (s, 3 H)

15 2,44 (dd, $J=8,65$, 7,83 Hz, 2 H) 2,68 (q, $J=7,51$ Hz, 2 H) 2,88 - 3,11 (m, 2 H)
4,02 - 4,28 (m, $J=7,14$, 7,14, 6,18, 0,96 Hz, 2 H) 4,87 (s ancho, 2 H) 7,29 (d, $J=9,89$ Hz, 2 H).

PREPARACIÓN 221

20 3-(2-etil-4-((Z)-N'-hidroxicarbamimidoil)-6-metilfenil)acrilato de etilo



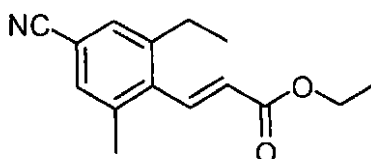
Se obtuvo (59% de rendimiento) a partir de la Preparación 222 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8.

LRMS: m/z 277 ($M+1$)⁺

25 Tiempo de retención: 4,95 min (Método D)

PREPARACIÓN 222

3-(4-ciano-2-etil-6-metilfenil)acrilato de etilo



Se obtuvo (78%) a partir de la Preparación 223 y acrilato de metilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 6.

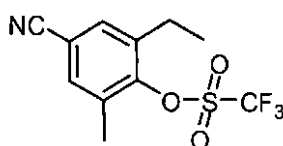
LRMS: m/z 244 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 11,42 min (Método D)

5

PREPARACIÓN 223

Trifluorometanosulfonato de 4-ciano-2-etil-6-metilfenilo



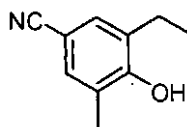
Se obtuvo (90% de rendimiento) a partir de la Preparación 224 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 5.

10

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,27 (t, $J=7,55$ Hz, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,81 (q, $J=7,69$ Hz, 2 H) 7,34 - 7,67 (m, 2 H)

PREPARACIÓN 224

3-etil-4-hidroxi-5-metilbenzonitrilo



Se obtuvo (78% de rendimiento) a partir de la Preparación 225 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 49.

LRMS: m/z 162 ($M+1$)⁺

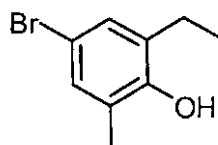
20

Tiempo de retención: 6,57 min (Método D)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,24 (t, $J=7,42$ Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (q, $J=7,51$ Hz, 2 H) 5,55 (s, 1 H) 7,30 (s, 2 H)

PREPARACIÓN 225

4-bromo-2-etil-6-metilfenol



A una solución de 2-etil-6-metilfenol (5 g, 36,7 mmol) en cloroformo (52 mL) se añadió bromo (1,88 mL, 37 mmol) disuelto en cloroformo (2 mL) y la reacción se agitó a t.a. durante 3 h. Después, NaHSO₃ 40% p/v (50 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite así obtenido se recristalizó en hexano frío para dar el compuesto del título (70%) como un sólido blanco.

30

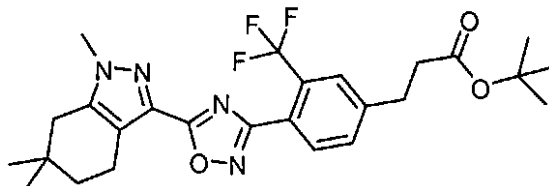
LRMS: m/z 216 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,47 min (Método B)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,23 (t, $J=7,55$ Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,59 (q, $J=7,42$ Hz, 2 H) 7,11 (s, 2 H)

PREPARACIÓN 226

- 5 **3-(3-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de *t*-butilo**

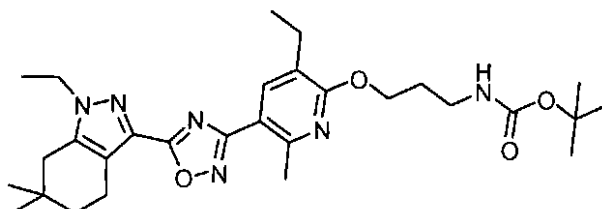


Se obtuvo (14%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 112 siguiendo el Método General 2.

- 10 LRMS: m/z 505 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 7,83 min (Método B)

PREPARACIÓN 227

- 15 **3-(3-etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-iloxi)propilcarbamato de *t*-butilo**



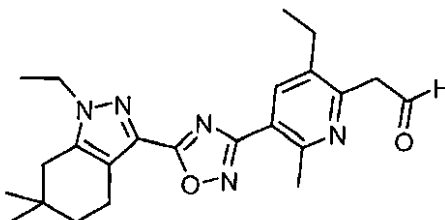
Se obtuvo (32%) a partir del Ejemplo 28 y 3-hidroxipropilcarbamato de *t*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 209.

- LRMS: m/z 539 ($M+1$)⁺
20 Tiempo de retención: 8,17 min (Método B)
 ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,45 (s, 9 H) 1,54 - 1,67 (m, 5 H) 2,41 (s, 2 H) 2,62 (q, $J=7,51$ Hz, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 2,90 (t, $J=6,45$ Hz, 2 H) 3,30 (q, $J=5,59$ Hz, 2 H) 4,19 (q, $J=7,14$ Hz, 2 H) 4,52 (t, $J=5,91$ Hz, 2 H) 8,18 (s, 1 H).

25

PREPARACIÓN 228

- 2-(3-etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-il)acetaldehído**



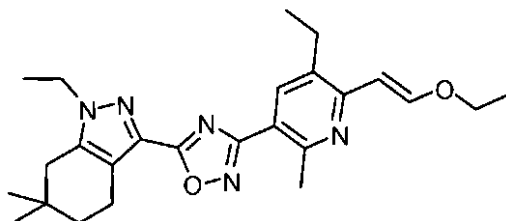
A una solución de la Preparación 229 (87 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL) se añadió una solución concentrada de HCl (2 mL) y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. El disolvente se separó, el producto bruto se redisolvió en AcOEt y se lavó con K₂CO₃ acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (96%) como un sólido.

LRMS: m/z 408 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,92 min (Método B)

PREPARACIÓN 229

- 10 **(E)-3-(6-(2-etoxivinil)-5-etil-2-metilpiridin-3-il)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol**



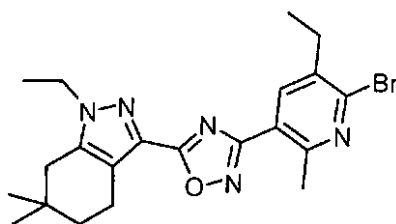
- Una solución de 40% de etoxietino en hexano (66 µL, 0,27 mmol) en atmósfera de Ar se enfrió a 0°C y se añadió BH₃.THF 1 M en THF (90 µL, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. 0,38 mL de esta solución se añadieron a una mezcla de la Preparación 230 (100 mg, 0,23 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), NaOH (27 mg, 0,68 mmol) y PPh₃ (17,7 mg, 0,07 mmol) en THF (0,3 mL) y la mezcla se agitó durante una noche a 80°C. El disolvente se separó, el producto bruto se redisolvió en AcOEt y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (84%).

LRMS: m/z 436 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,03 min (Método B)

PREPARACIÓN 230

- 25 **3-(6-bromo-5-etil-2-metilpiridin-3-il)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol**



- Una mezcla del Ejemplo 28 (1 g, 2,62 mmol), POBr₃ (0,79 g, 2,75 mmol) y PBr₃ (0,261 mL, 2,75 mmol) se calentó a 120°C durante 90 min y se vertió en agua con hielo, se extrajo el producto con cloroformo, se reunieron las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El sólido así obtenido se suspendió en éter dietílico, se filtró y secó para dar el compuesto del título (73%).

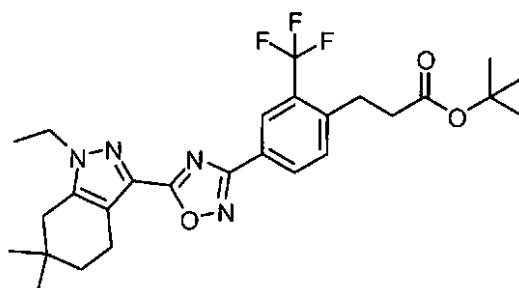
LRMS: m/z 444 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 8,10 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,29 (td, $J=7,48$, 3,16 Hz, 3 H) 1,47 (td, $J=7,28$, 3,02 Hz, 3 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H) 2,43 (s, 2 H) 2,80 (q, $J=7,42$ Hz, 2 H) 2,90 (m, 5 H) 4,20 (qd, $J=7,23$, 2,75 Hz, 2 H) 8,31 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 231

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de terc-butilo



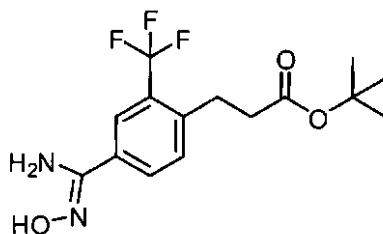
Se obtuvo (34%) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 232 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 519 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 8,30 min (Método B)

PREPARACIÓN 232

3-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-(trifluorometil)fenil) propanoato de *t*-butilo



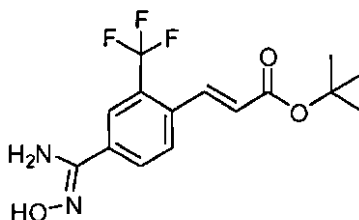
Se obtuvo (58% de rendimiento) a partir de la Preparación 233 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8.

LRMS: m/z 333 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,63 min (Método B)

PREPARACIÓN 233

3-(4-((Z)-N'-hidroxicarbamimidoil)-2-(trifluorometil)fenil)acrilato de *t*-butilo



Se obtuvo (100%) a partir de la Preparación 234 siguiendo el Método General 1, usando trietilamina como base.

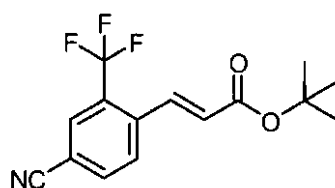
LRMS: m/z 331 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,07 min (Método B)

5

PREPARACIÓN 234

3-(4-Ciano-2-(trifluorometil)fenil)acrilato de terc-butilo



Se obtuvo (60%) a partir de la Preparación 235 y acrilato de t-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 6.

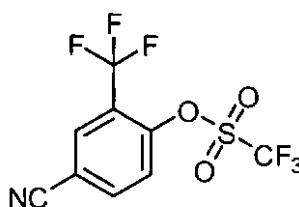
10

LRMS: m/z 298 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,08 min (Método B)

PREPARACIÓN 235

15 Trifluorometanosulfonato de 4-ciano-2-(trifluorometil)fenilo



Se obtuvo (72%) a partir de 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 5.

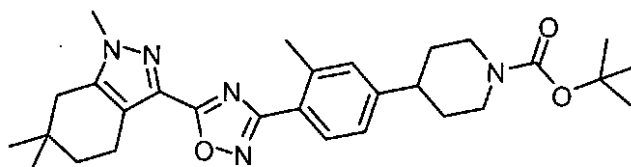
LRMS: sin señal

20

Tiempo de retención: 6,62 min (Método B)

PREPARACIÓN 236

4-(3-metil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo



25

Se obtuvo (7%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 206 siguiendo el Método General 2.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,42 (s, 9 H) 1,54 (m, 2 H)

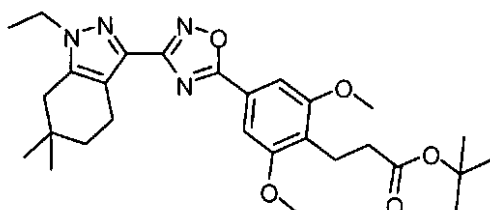
1,79 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,58 (s, 2 H) 2,78 (m, 5 H) 3,32 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H)

30

4,09 (m, 2 H) 7,28 (d, J=8,2, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,93 (d, J=8 Hz, 1 H).

PREPARACIÓN 237

3-(4-(3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,6-dimetoxifenil)propanoato de t-butilo



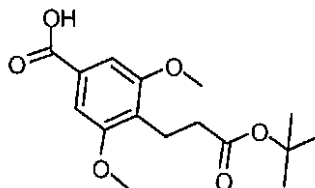
- 5 Se obtuvo (34%) a partir de la Preparación 178 y la Preparación 238 siguiendo el Método General 1.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,33 (t, $J=6,8$ Hz, 3 H) 1,37 (s, 9 H) 1,53 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 2,33 (t, $J=7,7$, 2 H) 2,47 (sa, 2 H) 2,71 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H) 2,86 (t, $J=7,4$, 2 H) 3,92 (s, 6 H) 4,11 (c, $J=7,4$ Hz, 2 H) 7,37 (s, 2 H).

10

PREPARACIÓN 238

ácido 4-(3-t-butoxi-3-oxopropil)-3,5-dimetoxibenzoico

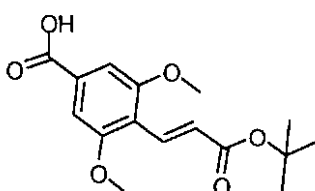


- 15 Se obtuvo (86% de rendimiento) a partir de la Preparación 239 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 102.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,25 (t, $J=7,7$ Hz, 2 H) 2,76 (t, $J=7,7$, 2 H) 3,74 (s, 6 H) 7,14 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 239

20 **ácido 4-(3-t-butoxi-3-oxoprop-1-enil)-3,5-dimetilbenzoico**

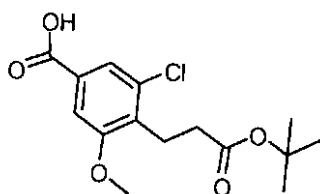


- Se obtuvo (44%) a partir de ácido 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoico y acrilato de t-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 6.

25 ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 3,91 (s, 6 H) 6,75 (d, $J=16,5$, 1 H) 7,22 (s, 2 H) 7,88 (d, $J=16,5$, 1 H).

PREPARACIÓN 240

ácido 4-(3-t-butoxi-3-oxopropil)-3-cloro-5-metoxibenzoico

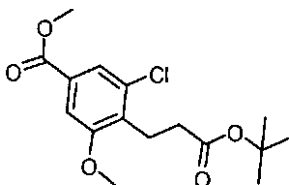


Se obtuvo (92%) a partir de la Preparación 241 siguiendo el Método General 3, usando LiOH a t.a.

5 ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,44 (m, 2 H) 3,12 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 7,45 (sa, 1 H), 7,73 (sa, 1 H).

PREPARACIÓN 241

4-(3-*t*-butoxi-3-oxopropil)-3-cloro-5-metoxibenzoato de metilo

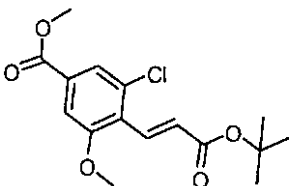


10 Se obtuvo (77%) a partir de la Preparación 242 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 102 usando Pt/C 5%.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,42 (m, 2 H) 3,09 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 7,40 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H).

15 PREPARACIÓN 242

4-(3-*t*-butoxi-3-oxoprop-1-enil)-3-cloro-5-metoxibenzoato de metilo

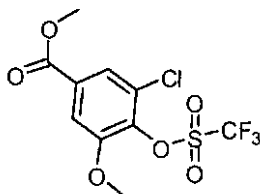


Se obtuvo (51%) a partir de la Preparación 243 y acrilato de *t*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 6.

20 ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,42 (m, 2 H) 3,09 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 7,40 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H).

PREPARACIÓN 243

3-cloro-5-metoxi-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo



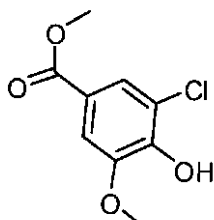
25

Se obtuvo (93% de rendimiento) a partir de la Preparación 244 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 5.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 244

5 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo

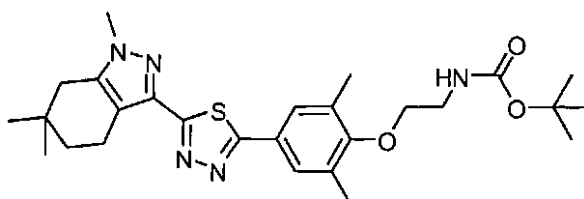


A una suspensión de ácido 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoico (0,2 g, 0,99 mmol) en MeOH (1,6 mL) se añadió ácido sulfúrico (0,02 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 10 h. Después, el disolvente se separó, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (98%).

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

15 PREPARACIÓN 245

2-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenoxi)etilcarbamato de t-butilo

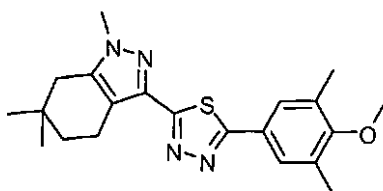


Una solución de la Preparación 246 (0,97 g, 2,53 mmol) en HBr 47% (10 mL) se calentó a 120°C durante 16 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el intermedio fenólico como un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto final (88%) a partir de este intermedio y 2-hidroxietilcarbamato de t-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 209, usando DEAD a t.a.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,40 (s, 9 H) 1,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,30 (s, 6 H) 2,77 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,32 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,80 (t, J=5,5 Hz, 2 H) 4,06 (m, 2 H) 7,11 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 7,68 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 246

30 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol

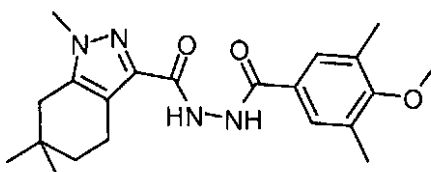


Una suspensión de la Preparación 247 (1 g, 2,6 mmol) y reactivo de Laweson (1,26 g, 3,12 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 120°C durante 6 h. Se añadió y la mezcla se extrajo con AcOEt, las orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en fase normal con DCM/MeOH de 0 a 5% para dar el compuesto del título como un sólido blanco (97%).

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 1,58 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,34 (s, 6 H) 2,35 (sa, 2 H) 2,93 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,78 (s, 2 H) 7,66 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 247

N'-(4-metoxi-3,5-dimetilbenzoil)-1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbohidrazida

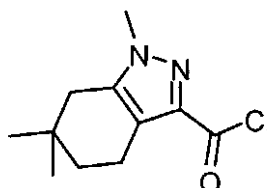


A una solución de la Preparación 249 (2,5 g, 12,87 mmol) en piridina (20 mL) se añadió la Preparación 248 (3,5 g, 15,44 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. La reacción bruta se vertió en una solución acuosa de HCl al 10% (25 mL) a 0°C y el producto se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal con DCM/MeOH de 0 a 2% dando el compuesto del título (57%).

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,50 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 2,33 (sa, 2 H) 2,78 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,73 (s, 6 H) 7,53 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 248

cloruro de 1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo



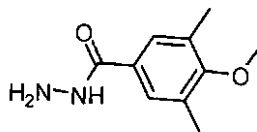
A la Preparación 14 (4 g, 19,2 mmol) se añadió cloruro de tionilo (15 mL, 206 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Se añadió tolueno y se separó el disolvente para dar el compuesto del título (83%).

LRMS: m/z 223 (M+14)⁺ (éster metílico)

Tiempo de retención: 5,92 min (Método B)

PREPARACIÓN 249

4-metoxi-3,5-dimetilbenzohidrazida



5

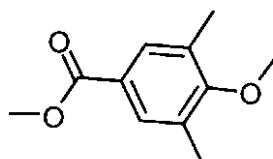
Una solución de la Preparación 250 (4,29 g, 22,1 mmol) en hidrato de hidrazina (16,1 mL, 331,3 mmol) se agitó a reflujo durante 1h y después el disolvente se separó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100%).

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,24 (s, 6 H) 3,66 (s, 3 H) 7,50 (s, 2 H).

10

PREPARACIÓN 250

4-metoxi-3,5-dimetilbenzoato de metilo



15

A una suspensión de ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico (4 g, 22,2 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió ácido sulfúrico (1 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 día. Se añadió agua y se extrajo con AcOEt, se reunieron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en fase normal con 5% de MeOH/DCM para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (99%).

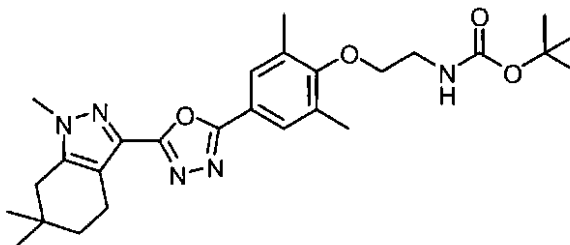
20

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (s, 6 H) 3,74 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 7,71 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 251

2-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)etilcarbamato de t-butilo

25



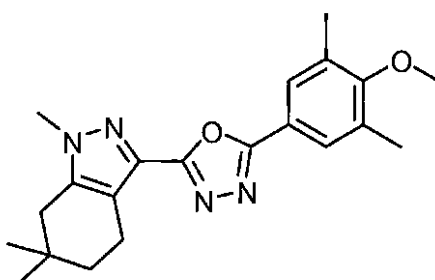
30

El intermedio fenólico se obtuvo a partir de la Preparación 252 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 210. Después se obtuvo el compuesto del título (14%) a partir de este intermedio y 2-hidroxietilcarbamato de t-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 209, usando DEAD a t.a.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,40 (s, 9 H) 1,53 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H) 2,31 (sa, 6 H) 2,74 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H) 3,32 (sa, 2 H) 3,80 (m, 5 H) 4,06 (m, 2 H) 4,06 (m, 2 H) 7,10 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H) 7,73 (s, 2 H).

5 PREPARACIÓN 252

2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol

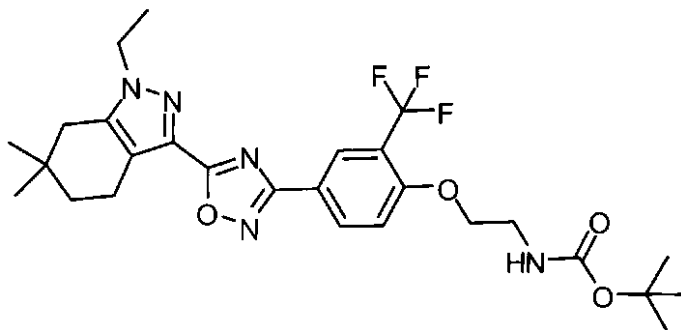


Una solución de la Preparación 247 (0,6 g, 1,56 mmol) en POCl_3 se calentó a reflujo durante 20 min, el disolvente se separó y el residuo se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El producto se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (94%).

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,06 (s, 6 H) 1,59 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 2,34 (s, 6 H) 2,38 (sa, 2 H) 2,88 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 7,84 (s, 2 H).

PREPARACIÓN 253

2-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)etilcarbamato de t-butilo



Se obtuvo (63%) a partir de la Preparación 254 y 2-hidroxietilcarbamato de t-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 209.

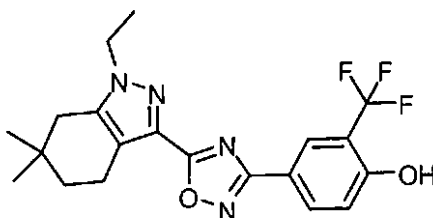
LRMS: m/z 550 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,90 min (Método B)

^1H NMR (300 MHz, $\text{METANOL}-d_4$) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,36 - 1,50 (m, 12 H) 1,65 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,90 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 3,50 (t, $J=5,77$ Hz, 2 H) 4,11 - 4,32 (m, 4 H) 7,38 (d, $J=9,61$ Hz, 1 H) 8,26 - 8,38 (m, 2 H).

PREPARACIÓN 254

4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenol



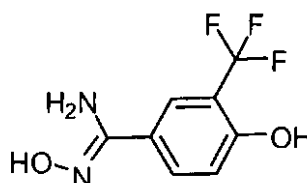
Se obtuvo (2%) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 255 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 407 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,53 min (Método B)

PREPARACIÓN 255

10 N',4-dihidroxi-3-(trifluorometil)bencimidamida



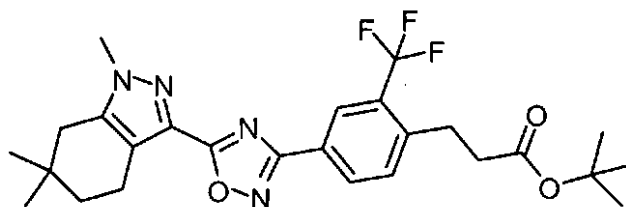
Se obtuvo (100%) a partir de 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 221 (M+1)⁺

15 Tiempo de retención: 1,67 min (Método B)

PREPARACIÓN 256

3-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de t-butilo



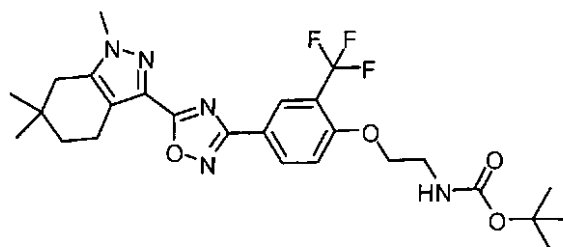
20 Se obtuvo (14%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 232 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 505 (M+1)⁺

25 Tiempo de retención: 8,13 min (Método B)

PREPARACIÓN 257

2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)etilcarbamato de t-butilo



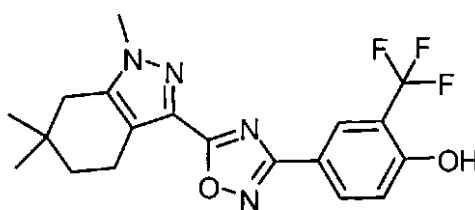
Se obtuvo (34%) a partir de la Preparación 258 y 2-hidroxietilcarbamato de *t*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 209.

LRMS: m/z 536 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,83 min (Método B)

PREPARACIÓN 258

2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol



10

Se obtuvo (4%) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 255 siguiendo el Método General 2.

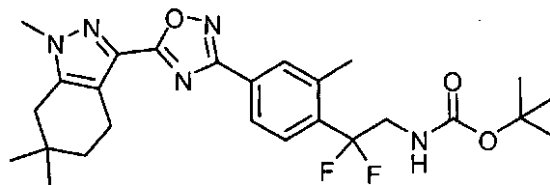
LRMS: m/z 393 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,33 min (Método B)

15

PREPARACIÓN 259

2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etilcarbamato de *t*-butilo



20 Se obtuvo (33%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 260 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 502 ($M+1$)⁺

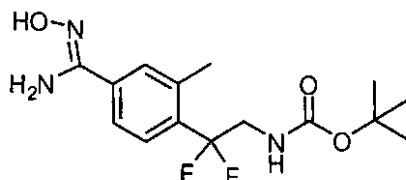
Tiempo de retención: 7,72 min (Método B)

25 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,57 (s, 9 H) 1,62 (t, $J=6,45$ Hz, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,50 - 2,62 (m, 3 H) 2,91 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 3,70 - 3,94 (m, 5 H) 7,58 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 2 H)

PREPARACIÓN 260

2,2-difluoro-2-(4-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)etilcarbamato de *t*-butilo

- 130 -



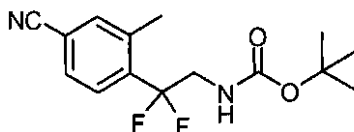
Se obtuvo (99%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 261 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 330 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 4,50 min (Método B)

PREPARACIÓN 261

2-(4-ciano-2-metilfenil)-2,2-difluoroetilcarbamato de *t*-butilo



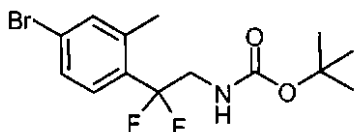
10 Se obtuvo (59% de rendimiento) a partir de la Preparación 262 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 49.

LRMS: m/z 297 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,27 min (Método B)

15 PREPARACIÓN 262

2-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2-difluoroetilcarbamato de *t*-butilo



Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 263 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23.

20 LRMS: m/z 351 (M+1)⁺

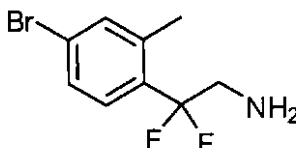
Tiempo de retención: 7,05 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,47 (s ancho, 3 H)

3,58 - 3,92 (m, 2 H) 7,12 - 7,46 (m, 3 H).

25 PREPARACIÓN 263

2-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2-difluoroetanamina



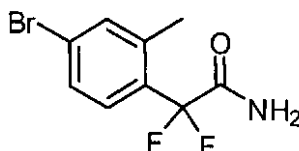
Se obtuvo (58%) a partir de la Preparación 264 siguiendo el Método General 7.

LRMS: m/z 251 (M+1)⁺

30 Tiempo de retención: 3,82 min (Método B)

PREPARACIÓN 264

2-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetamida



5 A la Preparación 265 se añadió NH₃ 7N en MeOH (20 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se separó y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal con hexano/AcOEt 1:1 para dar el compuesto del título (91%).

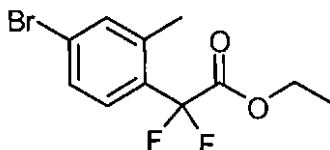
LRMS: m/z 265 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 5,68 min (Método B)

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 7,45 (d, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 2 H) 8,13 (s ancho, 1 H) 8,38 (s ancho, 1 H).

PREPARACIÓN 265

2-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo



15

Se suspendió en DMSO (10 mL) y se añadieron 4-bromo-1-yodo-2-metilbenceno (0,75 mL, 5,25 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,11 mL, 8,67 mmol) y la mezcla se agitó a 55°C durante 6 h. La reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo y el producto se extrajo con éter dietílico, se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el compuesto del título (92%).

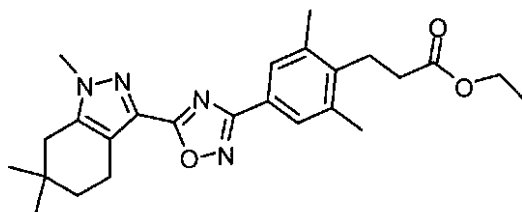
20

LRMS: m/z 294 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,05 min (Método B)

25 PREPARACIÓN 266

3-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de etilo



30 Se obtuvo (54%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 267 siguiendo el Método General 2.

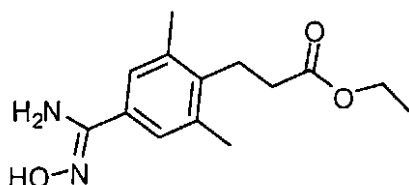
LRMS: m/z 437 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,87 min (Método B)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,28 (t, $J=7,14$ Hz, 3 H) 1,60 (t, $J=6,45$ Hz, 2 H) 2,40 (m, 8 H) 2,42 - 2,52 (m, 2 H) 2,90 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 2,96 - 3,11 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,18 (q, $J=7,14$ Hz, 2 H) 7,88 (s, 2 H).

5 PREPARACIÓN 267

3-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetilfenil)propanoato de etilo



Se obtuvo (77% de rendimiento) a partir de la Preparación 268 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8.

10

LRMS: m/z 265 ($M+1$)⁺

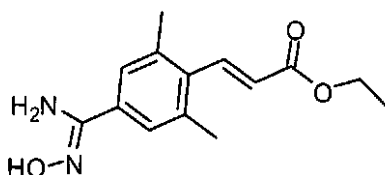
Tiempo de retención: 4,13 min (Método D)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,28 (t, $J=7,14$ Hz, 3 H) 2,35 (s, 6 H) 2,38 - 2,50 (m, 2 H) 2,84 - 3,12 (m, 2 H) 4,17 (q, $J=7,14$ Hz, 2 H) 4,85 (s ancho, 2 H) 7,27 (s, 2 H).

15

PREPARACIÓN 268

3-(4-((Z)-N'-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetilfenil)acrilato de etilo



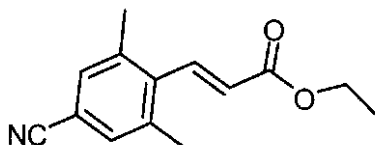
20 Se obtuvo (66%) a partir de la Preparación 269 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 263 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 4,20 min (Método D)

PREPARACIÓN 269

25 3-(4-ciano-2,6-dimetilfenil)acrilato de etilo



Se obtuvo (59%) a partir de la Preparación 5 y acrilato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 6.

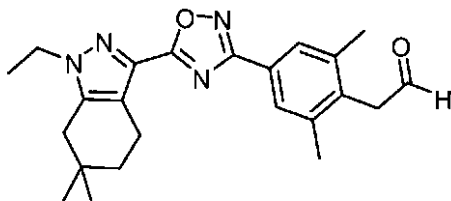
LRMS: m/z 230

30

Tiempo de retención: 6,50 min (Método B)

PREPARACIÓN 270

2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)acetaldehído



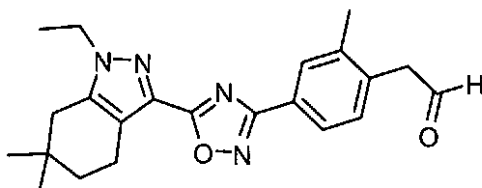
Se obtuvo (79%) a partir del Ejemplo 115 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 163.

LRMS: m/z 393 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,55 min (Método B)

PREPARACIÓN 271

2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)acetaldehído



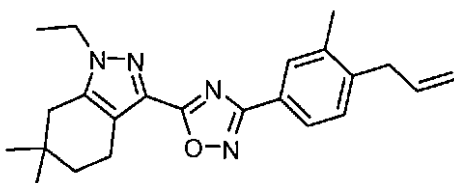
Se obtuvo (90%) a partir de la Preparación 272 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

LRMS: m/z 379 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,35 min (Método B)

PREPARACIÓN 272

3-(4-alil-3-metilfenil)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (44%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 273 siguiendo el Método General 2.

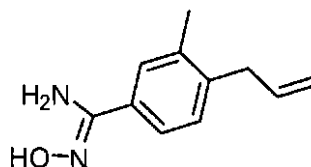
LRMS: m/z 377 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,17 min (Método B)

PREPARACIÓN 273

4-alil-N'-hidroxi-3-metilbencimidamida

- 134 -



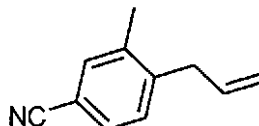
Se obtuvo (100%) a partir de la Preparación 274 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 191 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,45 min (Método B)

5 PREPARACIÓN 274

4-allyl-N'-hidroxi-3-metilbencimidamida



Se obtuvo (100%) a partir de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 146.

10 LRMS: sin señal

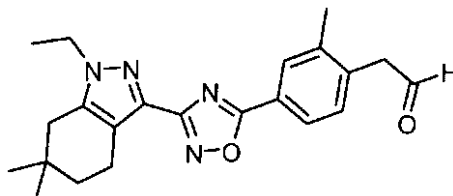
Tiempo de retención: 6,45 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,41 (d, *J*=6,25 Hz, 2 H) 4,99 (dq, *J*=17,05, 1,74 Hz, 1 H) 5,13 (dq, *J*=10,01, 1,48 Hz, 1 H) 5,69 - 6,12 (m, *J*=16,75, 10,21, 6,25, 6,25 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 2 H).

15

PREPARACIÓN 275

2-(4-(3-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilfenil)acetaldehído



20

Se obtuvo (88%) a partir de la Preparación 276 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

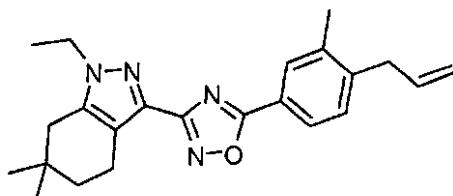
LRMS: m/z 379 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,40 min (Método B)

25

PREPARACIÓN 276

5-(4-allyl-3-metilfenil)-3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (8% de rendimiento) a partir de la Preparación 277 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 146.

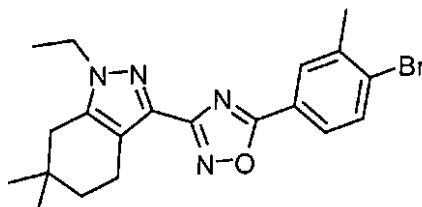
LRMS: m/z 377 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,08 min (Método B)

5

PREPARACIÓN 277

5-(4-Bromo-3-metilfenil)-3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



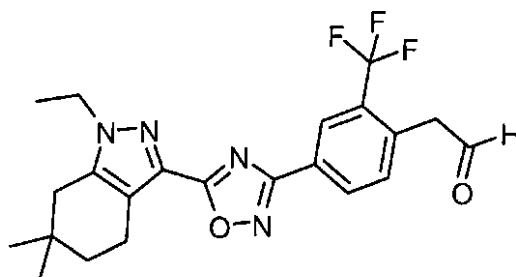
- 10 Se obtuvo (81%) a partir de la Preparación 178 y 4-bromo-3-metilbenzoico ácido siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 417 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,13 min (Método B)

- 15 PREPARACIÓN 278

2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)acetaldehído



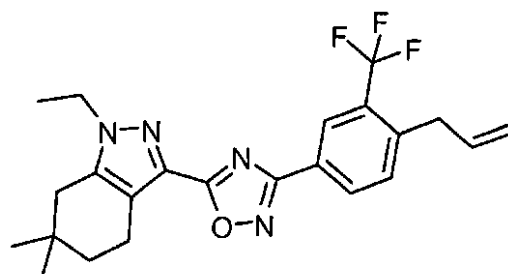
- 20 Se obtuvo (94%) a partir de la Preparación 279 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

LRMS: m/z 433 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,67 min (Método B)

PREPARACIÓN 279

- 25 **3-(4-alil-3-(trifluorometil)fenil)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol**



Se obtuvo (48%) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 280 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 431 (M+1)⁺

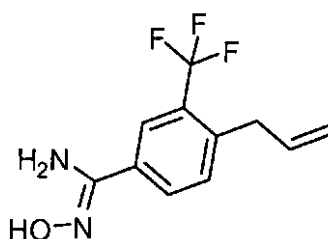
Tiempo de retención: 8,35 min (Método B)

5 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,46 (t, *J*=7,23 Hz, 3 H) 1,63 (t, *J*=6,25 Hz, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,91 (t, *J*=6,25 Hz, 2 H) 3,63 (d, *J*=6,64 Hz, 2 H) 4,19 (q, *J*=7,29 Hz, 2 H) 5,05 - 5,21 (m, *J*=3,27, 1,59, 1,59, 1,37 Hz, 2 H) 5,88 - 6,07 (m, *J*=16,80, 10,16, 6,64, 6,64 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 8,31 (dd, *J*=8,01, 1,37 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H).

10

PREPARACIÓN 280

4-alil-*N'*-hidroxi-3-(trifluorometil)bencimidamida



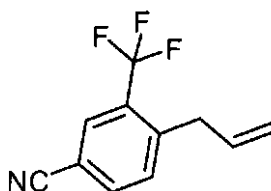
Se obtuvo (97%) a partir de la Preparación 281 siguiendo el Método General 1.

15 LRMS: m/z 245 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 5,05 min (Método B)

PREPARACIÓN 282

4-alil-3-(trifluorometil)benzonitrilo



20

Se obtuvo (85% de rendimiento) a partir de la Preparación 235 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 146.

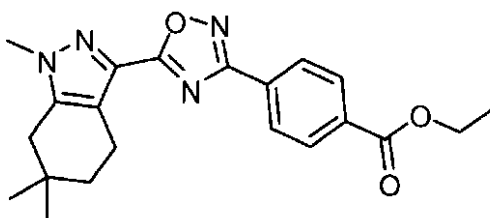
LRMS: sin señal

Tiempo de retención: 6,72 min (Método B)

25

PREPARACIÓN 282

4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de etilo



Se obtuvo (33%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 19 siguiendo el Método General 2.

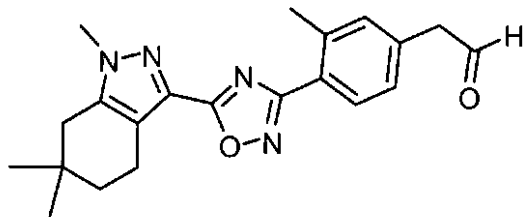
LRMS: m/z 381 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,82 min (Método B)

5

PREPARACIÓN 283

2-(3-metil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetaldehído



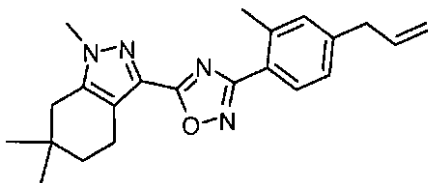
- 10 Se obtuvo (89%) a partir de la Preparación 284 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

LRMS: m/z 365 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,12 min (Método B)

15 PREPARACIÓN 284

3-(4-Alil-2-metilfenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



- 20 Se obtuvo (55%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 285 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 363 (M+1)⁺

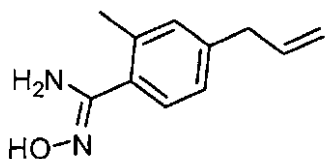
Tiempo de retención: 20,02 min (Método C)

- ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,52 - 1,74 (m, 2 H) 2,39 (s, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 2,90 (t, *J*=6,25 Hz, 2 H) 3,42 (d, *J*=6,64 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,87 - 5,30 (m, *J*=8,99, 1,66, 1,66, 1,37 Hz, 2 H) 5,75 - 6,16 (m, *J*=17,00, 10,26, 6,69, 6,69 Hz, 1 H) 7,02 - 7,23 (m, 2 H) 8,10 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H).

25

PREPARACIÓN 285

- 30 **(Z)-4-alil-N'-hidroxi-2-metilbencimidamida**



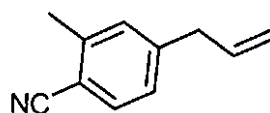
Se obtuvo (38%) a partir de la Preparación 286 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 191 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,27 min (Método B)

5 PREPARACIÓN 286

4-alil-2-metilbenzonitrilo



Se obtuvo (63%) a partir de 4-alil-1-bromo-2-metilbenceno siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 146.

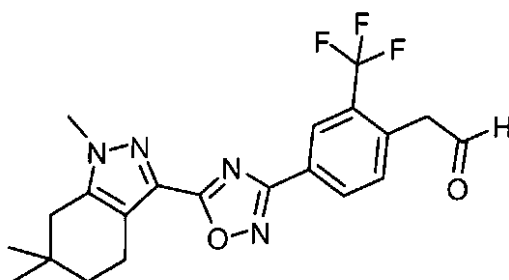
10 LRMS: sin señal

Tiempo de retención: 6,51 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,51 (s, 3 H) 3,39 (d, $J=6,64$ Hz, 2 H) 4,93 - 5,30 (m, 2 H) 5,75 - 6,08 (m, 1 H) 7,09 (dd, $J=7,62$, 0,98 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,51 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H).

15 PREPARACIÓN 287

2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetaldehído



Se obtuvo (100%) a partir de la Preparación 288 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

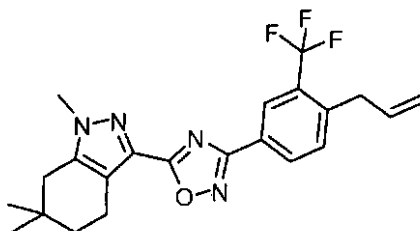
20

LRMS: m/z 419 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,45 min (Método B)

PREPARACIÓN 289

25 3-(4-alil-3-(trifluorometil)fenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (35%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 280 siguiendo el Método General 2, calentando a 100°C.

30

LRMS: m/z 417 ($M+1$)⁺

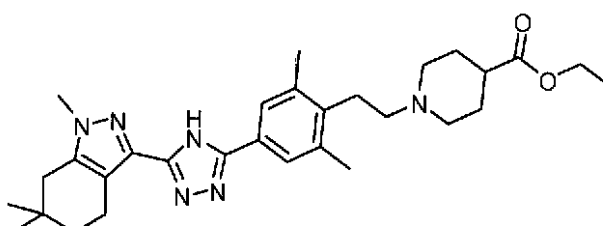
Tiempo de retención: 8,10 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,61 (t, *J*=6,45 Hz, 2 H) 2,40 (s, 2 H) 2,90 (t, *J*=5,91 Hz, 2 H) 3,63 (d, *J*=6,32 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 5,00 - 5,24 (m, 2 H) 5,84 - 6,11 (m, 1 H) 7,49 (d, *J*=7,97 Hz, 1 H) 8,31 (d, *J*=7,97 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H).

5

PREPARACIÓN 289

1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenetil)piperidina-4-carboxilato de etilo



10

A una solución de la Preparación 290 (0,167 g, 0,75 mmol) en etanol (1 mL), se añadieron tamiz molecular y trietilamina (1,3 mL, 9 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió la Preparación 292 (0,18 mg, 0,50 mmol) disuelta en etanol (2 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante una noche. El disolvente se separó, el producto

15

bruto se redisolvió en DCM y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en fase normal con DCM/MeOH para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (40%).

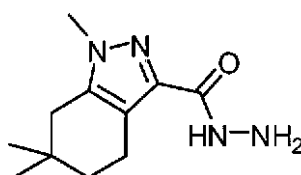
LRMS: *m/z* 519 (*M*+1)⁺

20

Tiempo de retención: 5,18 min (Método B)

PREPARACIÓN 290

1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbohidrazida



25

A una solución de la Preparación 292 (0,73 g, 3,28 mmol) en etanol (30 mL) se añadió hidrato de hidrazina (0,2 mL, 4,10 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120°C durante 1h. El disolvente se separó, el producto bruto se redisolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto se purificó de acuerdo con el Método General de Purificación para dar el compuesto del

30

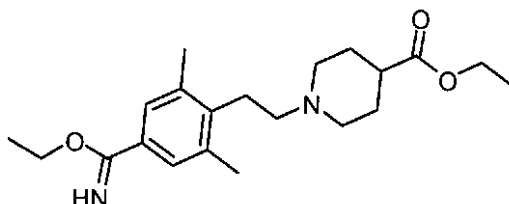
título (31%).

LRMS: *m/z* 223 (*M*+1)⁺

Tiempo de retención: 4,73 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,51 (t, *J*=6,25 Hz, 2 H) 2,31 (s, 2 H) 2,79 (t, *J*=6,45 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H).

PREPARACIÓN 291

1-(4-(etoxi(imino)metil)-2,6-dimetilfenetil)piperidina-4-carboxilato de etilo

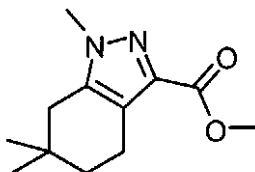
- 5 A la Preparación 293 (0,5 g, 1,59 mmol) se añadió una solución saturada de HCl en etanol (5 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante dos días. El disolvente se separó para dar el compuesto del título (78%).

LRMS: m/z 361 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,13 min (Método B)

10

PREPARACIÓN 292

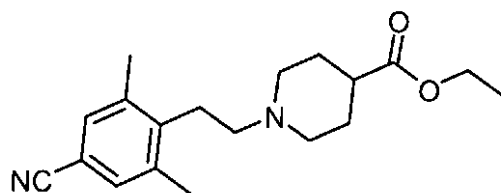
1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

- 15 A la Preparación 18 (1 g, 4,80 mmol), se añadió HCl 3N en metanol (20 mL, 60 mmol) y la solución se agitó durante una noche a 80°C. Después, el disolvente se separó, se añadió NaOH 2N y el producto se extrajo con AcOEt, se reunieron las capas orgánicas, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el compuesto del título (68%).

LRMS: m/z 223 (M+1)⁺

- 20 Tiempo de retención: 5,97 min (Método B)

PREPARACIÓN 293

1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

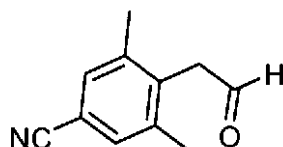
- 25 Se obtuvo (36%) a partir de la Preparación 294 (2 g, 11,55 mmol) y piperidina-4-carboxilato de etilo (2 g, 12,72 mmol) siguiendo el Método General 8.

LRMS: m/z 315 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,82 min (Método B)

- 30 PREPARACIÓN 294

3,5-dimetil-4-(2-oxoetil)benzocarbonitrilo



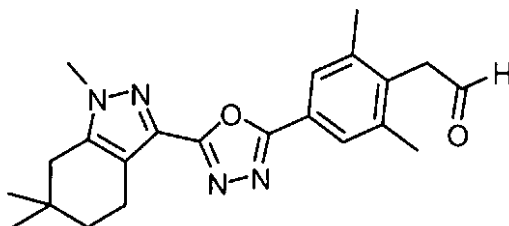
Se obtuvo (100%) a partir de la Preparación 146 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

LRMS: m/z 174 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 5,23 min (Método B)

PREPARACIÓN 295

2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetaldehído



10

Se obtuvo (29%) a partir de la Preparación 296 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

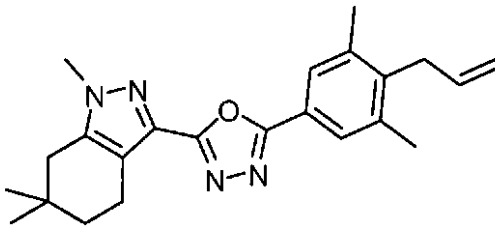
LRMS: m/z 379 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,78 min (Método B)

15

PREPARACIÓN 296

2-(4-Alil-3,5-dimetilfenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol



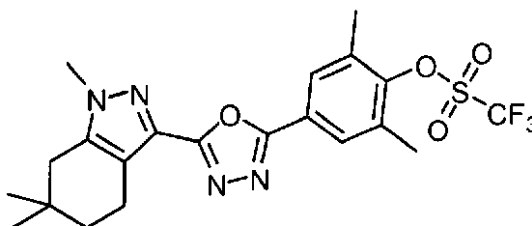
20 Se obtuvo (81% de rendimiento) a partir de la Preparación 297 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 146.

LRMS: m/z 377 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,75 min (Método B)

PREPARACIÓN 297

25 **trimetanosulfonato de 2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo**



Se obtuvo (87%) a partir de la Preparación 298 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 5, usando NaH en DMF.

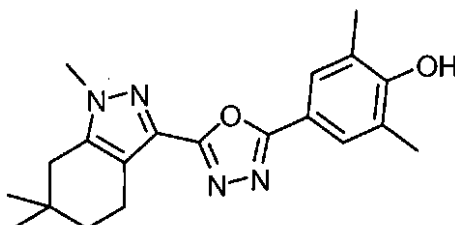
LRMS: m/z 485 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,73 min (Método B)

5

PREPARACIÓN 298

2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol



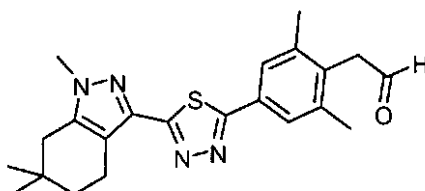
10 Se obtuvo (52% de rendimiento) a partir de la Preparación 252 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 210.

LRMS: m/z 353 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,68 min (Método B)

15 PREPARACIÓN 299

2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)acetaldehído



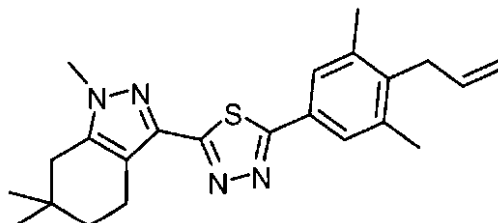
20 Se obtuvo (11%) a partir de la Preparación 300 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

LRMS: m/z 395 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,18 min (Método B)

PREPARACIÓN 300

25 **2-(4-Alil-3,5-dimetilfenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol**



Se obtuvo (82% de rendimiento) a partir de la Preparación 301 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 146.

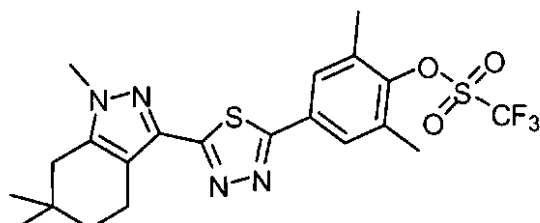
30

LRMS: m/z 393 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,92 min (Método B)

PREPARACIÓN 301

5 trimetanosulfonato de 2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilo



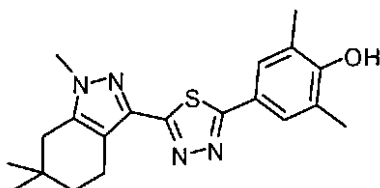
Se obtuvo (83%) a partir de la Preparación 302 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 5, usando NaH en DMF.

LRMS: m/z 501 (M+1)⁺

10 Tiempo de retención: 7,95 min (Método B)

PREPARACIÓN 302

2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol



15

A la Preparación 246 (1,41 g, 3,69 mmol), se añadió HBr 48% (10,43 mL, 92,1 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo con cierre hermético a 100°C durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de NaOH hasta pH 6-7 y el producto se extrajo con cloroformo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el compuesto del título (95%).

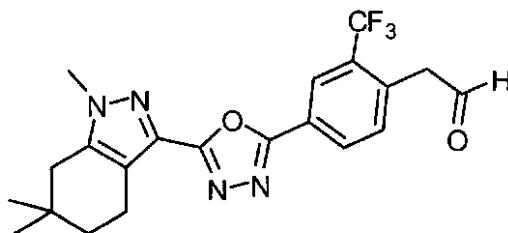
20

LRMS: m/z 369 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,07 min (Método B)

PREPARACIÓN 303

25 2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetaldehído



Se obtuvo (93%) a partir de la Preparación 304 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

30

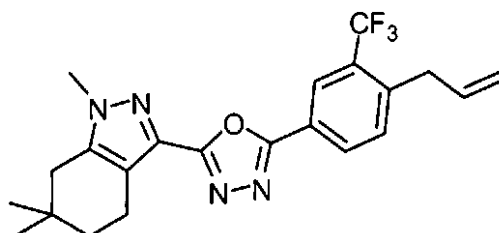
LRMS: m/z 419 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,90 min (Método B)

PREPARACIÓN 304

2-(4-alil-3-(trifluorometil)fenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-

5 1,3,4-oxadiazol



Se obtuvo (74% de rendimiento) a partir de la Preparación 305 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 146.

LRMS: m/z 417 ($M+1$)⁺

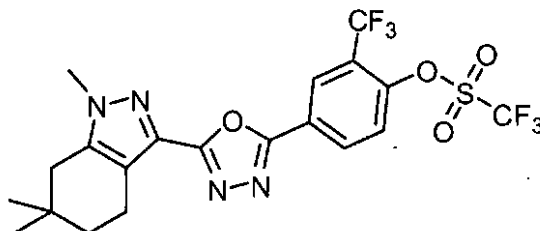
10 Tiempo de retención: 7,68 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,61 (t, $J=6,45$ Hz, 2 H) 2,40 (s, 2 H) 2,89 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 3,64 (d, $J=6,64$ Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,94 - 5,29 (m, 2 H) 5,66 - 6,12 (m, $J=16,80, 10,16, 6,64, 6,64$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 8,28 (dd, $J=8,21, 1,56$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H).

15

PREPARACIÓN 305

trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo



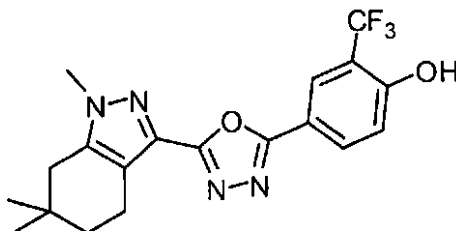
20 Se obtuvo (70%) a partir de la Preparación 306 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 5, usando NaH en DMF.

LRMS: m/z 525 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,63 min (Método B)

25 PREPARACIÓN 306

2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol



Se obtuvo (29% de rendimiento) a partir de la Preparación 307 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 210.

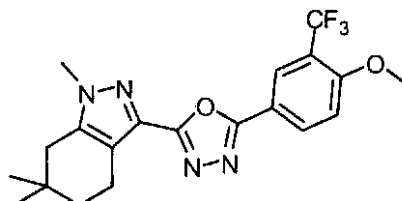
LRMS: m/z 393 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,85 min (Método B)

5

PREPARACIÓN 307

2-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol



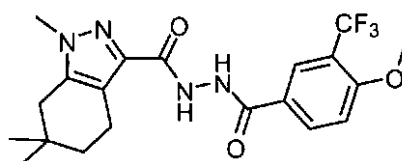
10 Se obtuvo (68% de rendimiento) a partir de la Preparación 308 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 252.

LRMS: m/z 407 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,22 min (Método B)

15 PREPARACIÓN 308

N'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil)-1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbohidrazida



Se obtuvo (91%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 309 siguiendo el

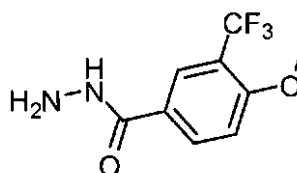
20 Método General 5.

LRMS: m/z 425 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,25 min (Método B)

PREPARACIÓN 309

25 **4-metoxi-3-(trifluorometil)benzohidrazida**



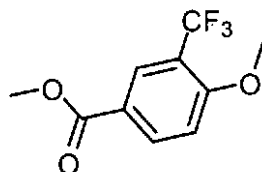
Se obtuvo (89% de rendimiento) a partir de la Preparación 310 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 249.

LRMS: m/z 235 (M+1)⁺

30 Tiempo de retención: 4,48 min (Método B)

PREPARACIÓN 310

4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



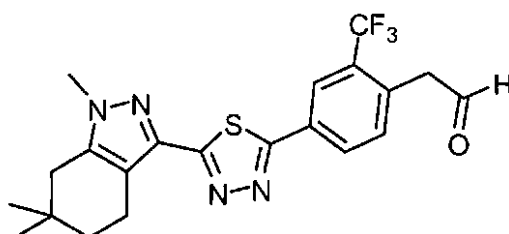
Se obtuvo (97%) a partir de ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoico siguiendo el
5 procedimiento descrito en la Preparación 250.

LRMS: sin señal

Tiempo de retención: 6,18 min (Método B)

PREPARACIÓN 311

10 **2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)acetaldehído**



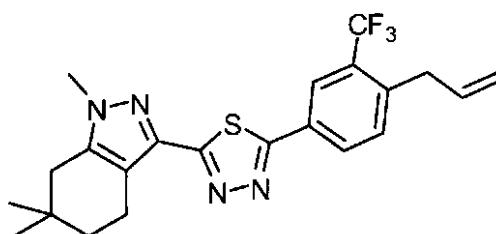
Se obtuvo (91%) a partir de la Preparación 312 siguiendo el procedimiento descrito en
el Ejemplo 87 seguido por el procedimiento descrito en la Preparación 163.

15 LRMS: m/z 435 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,32 min (Método B)

PREPARACIÓN 312

20 **2-(4-ali-3-(trifluorometil)fenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol**



Se obtuvo (60% de rendimiento) a partir de la Preparación 313 siguiendo el
procedimiento descrito en la Preparación 146.

LRMS: m/z 433 (M+1)⁺

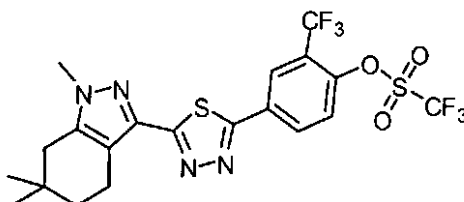
25 Tiempo de retención: 20,00 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,60 (t, J=6,25 Hz, 2 H) 2,38 (s, 2 H) 2,94 (t, J=6,45 Hz, 2 H) 3,62 (d, J=6,64 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,95 - 5,27 (m, 2 H) 5,82 - 6,27 (m, 1 H) 7,49 (d, J=7,82 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J=8,01, 1,76 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=1,56 Hz, 1 H).

30

PREPARACIÓN 313

trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilo



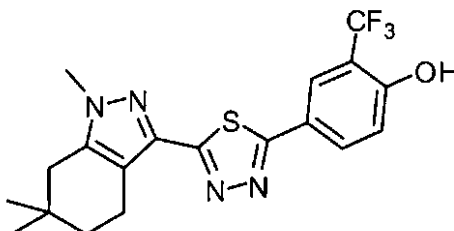
- 5 Se obtuvo (100%) a partir de la Preparación 314 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 5, usando NaH en DMF.

LRMS: m/z 541 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,87 min (Método B)

10 PREPARACIÓN 314

2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol



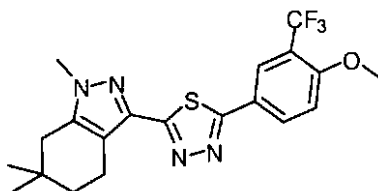
- Una mezcla de la Preparación 315 (0,2 g, 0,47 mmol) e hidrocloreto de piridina (0,55 g, 4,73 mmol) se calentó a 200°C en un tubo con cierre hermético durante 6 h. Se añadió AcOEt y la mezcla se lavó con HCl 1N y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite (95%).

LRMS: m/z 409 (M+1)⁺

- 20 Tiempo de retención: 7,18 min (Método B)

PREPARACIÓN 315

2-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol



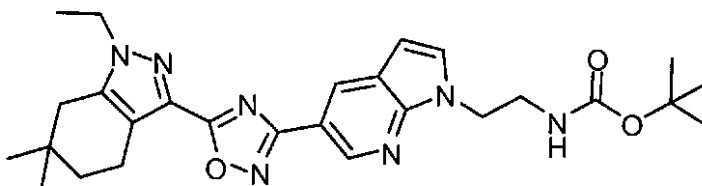
- 25 Se obtuvo (63% de rendimiento) a partir de la Preparación 308 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 246.

LRMS: m/z 423 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,53 min (Método B)

PREPARACIÓN 316

2-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etilcarbamato de t-butilo

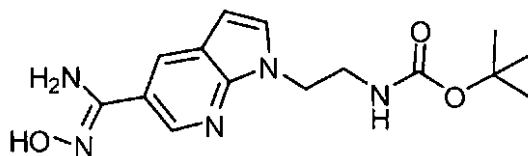


- 5 Se obtuvo (49%) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 317 siguiendo el Método General 2.

¹H NMR (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,39 (s, 9 H) 1,46 (t, 3 H) 2,41 (s, 2 H) 2,92 (t, *J*=5,7 Hz, 2 H) 3,59 (c, *J*=5,7 Hz, 2 H) 4,19 (c, *J*=7,1 Hz, 2 H) 4,46 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 5,00 (sa, 1 H) 6,55 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 317

2-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etilcarbamato de t-butilo

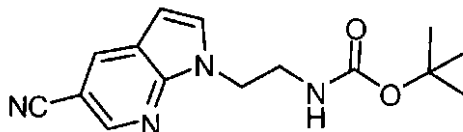


- 15 Se obtuvo (69%) a partir de la Preparación 318 siguiendo el Método General 1.

¹H NMR (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (s, 9 H) 3,39 (s, 2 H) 4,77 (s, 3 H) 6,48 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H).

20 PREPARACIÓN 318

2-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etilcarbamato de t-butilo

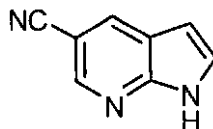


Se obtuvo (48%) a partir de la Preparación 319 y 2-bromoetilcarbamato de t-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 139.

- 25 ¹H NMR (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (s, 9 H) 3,23 (sa, 2 H) 4,33 (t, *J*=5,7 Hz, 3 H) 6,63 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 6,94 (t, *J*=5,2 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 319

- 30 **1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo**

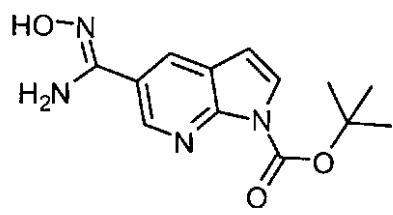


Se obtuvo (85%) a partir de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 49, bajo calentamiento convencional (110°C) usando NMP como disolvente.

¹H NMR (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6,61 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 12,30 (sa, 1 H).

PREPARACIÓN 320

5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de *t*-butilo

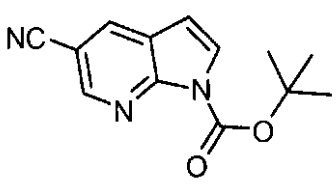


Se obtuvo (60%) a partir de la Preparación 321 siguiendo el Método General 1, calentando a 55°C en etanol.

¹H NMR (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 5,77 (sa, 2 H) 6,50 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 321

5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de *t*-butilo

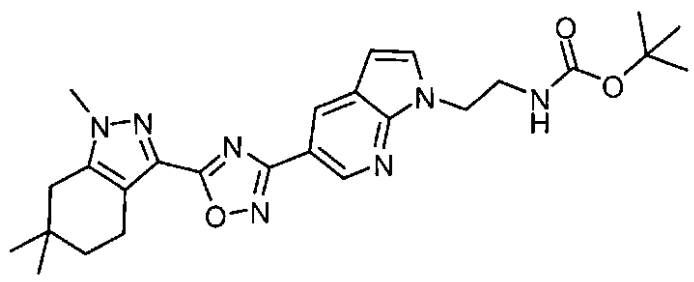


A una suspensión de la Preparación 319 (1,22 g, 8,52 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se añadieron 4-DMAP (1,14 g, 9,37 mmol) y Boc2O (2,05 g, 9,37 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1h. Después de eso, el disolvente se separó y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal usando hexano/AcOEt de 20% a 70% para dar el compuesto del título como un sólido blanco (98%).

¹H NMR (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,62 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) (sa, 9 6.78 H).

PREPARACIÓN 322

2-(5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etilcarbamato de *t*-butilo

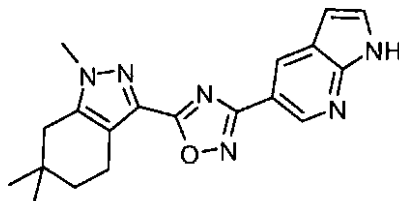


Se obtuvo (22%) a partir de la Preparación 323 y 2-bromoetilcarbamato de t-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 139.

^1H NMR (250 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,31 (s, 9 H) 1,57 (t, $J=6$ Hz, 2 H) 2,83 (t, $J=6$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,34 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 6,98 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H).

PREPARACIÓN 323

3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol

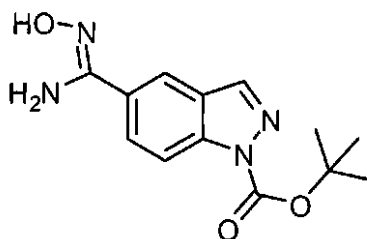


Se obtuvo (79%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 320 siguiendo el Método General 2.

^1H NMR (250 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,55 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 2,83 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,63 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 12,06 (sa, 1 H).

PREPARACIÓN 324

5-(N'-hidroxicarbamimidol)-1H-indazol-1-carboxilato de t-butilo



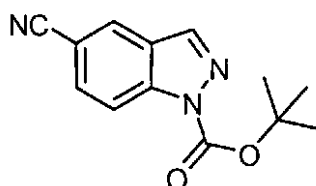
Se obtuvo (22%) a partir de la Preparación 325 siguiendo el Método General 1, usando trietilamina como base y agitando a t.a.

LRMS: m/z 277 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 3,92 min (Método B)

PREPARACIÓN 325

5-ciano-1H-indazol-1-carboxilato de t-butilo



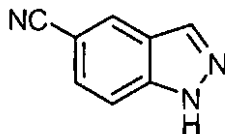
Se obtuvo (82% de rendimiento) a partir de la Preparación 326 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 321.

LRMS: m/z 244 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 5,98 min (Método B)

PREPARACIÓN 326

1H-indazol-5-carbonitrilo



5

A una mezcla de 1H-indazol-5-amina (2 g, 15 mmol) y hielo (15 g), se añadió HCl concentrado (3,5 mL). Después se añadió NaNO₂ (1,04 g, 15,1 mmol) disuelto en agua (3 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución se neutralizó con Na₂CO₃ hasta pH 7 y se añadió lentamente a una mezcla de NaCN (2,44 g, 49,8 mmol) y CuCN (1,67 g, 18,6 mmol) en agua (11 mL) y AcOEt (25 mL). La agitación se mantuvo a 0°C durante 30 min y después a t.a. durante 2 h 30 min. La suspensión se filtró a través de Celite, las capas se separaron y la fracción acuosa se lavó con AcOEt, las fracciones orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en fase normal usando AcOEt para dar el compuesto del título (45%).

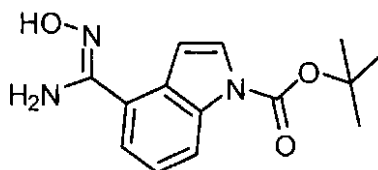
15

LRMS: m/z 144 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,23 min (Método B)

PREPARACIÓN 327

4-(N'-hidroxicarbamimidóil)-1H-indol-1-carboxilato de t-butilo



Se obtuvo (85%) a partir de la Preparación 328 siguiendo el Método General 1, usando trietilamina como base y agitando a temperatura ambiente.

LRMS: m/z 276 (M+1)⁺

25

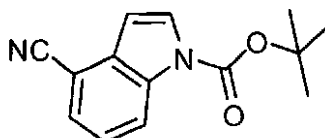
Tiempo de retención: 4,43 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 (s, 9 H) 5,85 (s, 2 H) 7,11 (d, J=3,85 Hz, 1 H) 7,35 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=3,85 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 9,74 (s, 1 H).

30

PREPARACIÓN 328

4-ciano-1H-indol-1-carboxilato de t-butilo



Se obtuvo (98%) a partir de 1H-indol-4-carbonitrilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 321.

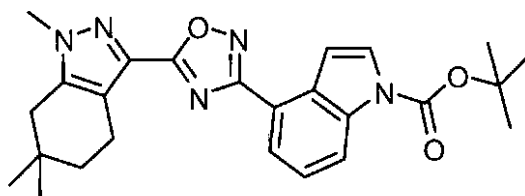
LRMS: m/z 243 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,95 min (Método B)

- 5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,65 (s, 9 H) 6,85 (d, *J*=3,85 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J*=7,97 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=7,69 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=3,85 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H).

PREPARACIÓN 329

- 10 **4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-carboxilato de *t*-butilo**



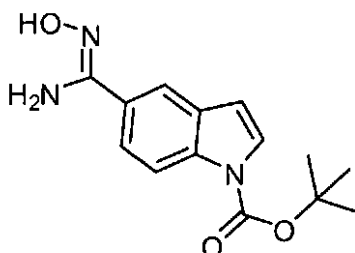
Se obtuvo (10%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 327 siguiendo el Método General 2.

- 15 LRMS: m/z 448 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,25 min (Método B)

PREPARACIÓN 330

5-(N'-hidroxicarbamimidol)-1H-indol-1-carboxilato de *t*-butilo



20

Se obtuvo (75%) a partir de la Preparación 331 siguiendo el Método General 1, usando trietilamina como base y agitando a t.a.

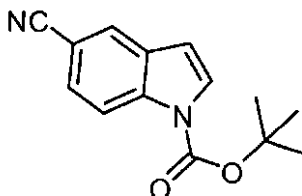
LRMS: m/z 276 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,32 min (Método B)

25

PREPARACIÓN 331

5-ciano-1H-indol-1-carboxilato de *t*-butilo



30

Se obtuvo (96%) a partir de 1H-indol-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 321.

LRMS: m/z 243 ($M+1$)⁺

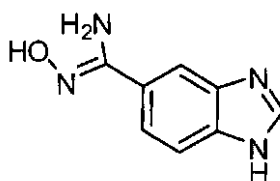
Tiempo de retención: 6,87 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 (s, 9 H) 6,86 (d, $J=3,85$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=3,57$ Hz, 1 H) 8,09 - 8,34 (m, 2 H).

5

PREPARACIÓN 332

N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboximidamida



Se obtuvo (100%) a partir de la Preparación 333 siguiendo el Método General 1, usando hidroxilamina acuosa sin base.

10

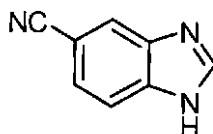
LRMS: m/z 177 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 0,52 min (Método B)

PREPARACIÓN 333

1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

15



Una suspensión de 3,4-diaminobenzonitrilo (0,6 g, 4,37 mmol) en ortoformiato de trietilo (10 mL) y dos gotas de ácido fórmico se agitó a 80°C durante 2 h 30 min. El disolvente se separó y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal usando DCM/MeOH de 0 a 10% y usando hidróxido de amonio como aditivo para dar el compuesto del título (34%).

20

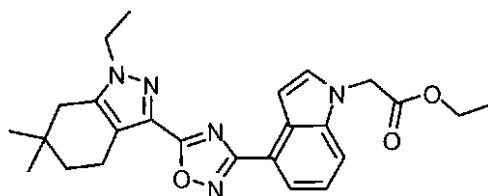
LRMS: m/z 144 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 2,95 min (Método B)

PREPARACIÓN 334

2-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acetato de etilo

25



Se obtuvo (78%) a partir del Ejemplo 190 y 2-bromoacetato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 139, usando Cs₂CO₃ como base y calentando a 80°C.

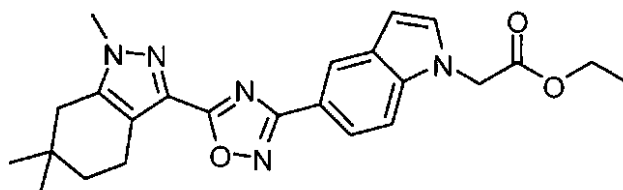
30

LRMS: m/z 448 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,60 min (Método B)

PREPARACIÓN 335

2-(5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acetato de etilo



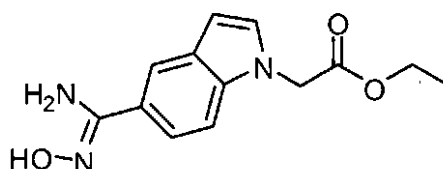
Se obtuvo (5%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 336 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 434 ($M+1$)⁺

10 Tiempo de retención: 7,45 min (Método B)

PREPARACIÓN 336

2-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-1H-indol-1-il)acetato de etilo



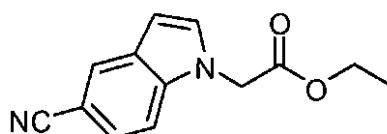
15 Se obtuvo (34%) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 337 siguiendo el Método General 1.

LRMS: m/z 262 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,00 min (Método B)

20 PREPARACIÓN 337

2-(5-ciano-1H-indol-1-il)acetato de etilo



Se obtuvo (98%) a partir de 1H-indol-5-carbonitrilo y 2-bromoacetato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 334.

25 LRMS: m/z 229 ($M+1$)⁺

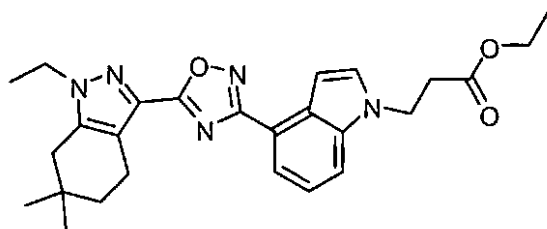
Tiempo de retención: 5,65 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (t, $J=7,23$ Hz, 3 H) 4,23 (q, $J=7,29$ Hz, 2 H) 4,87 (s, 2 H) 6,64 (dd, $J=3,13$, 0,78 Hz, 1 H) 7,21 (d, $J=3,13$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,60$ Hz, 1 H) 7,45 (dd, $J=8,60$, 1,56 Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H).

30

PREPARACIÓN 338

3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)propanoato de etilo



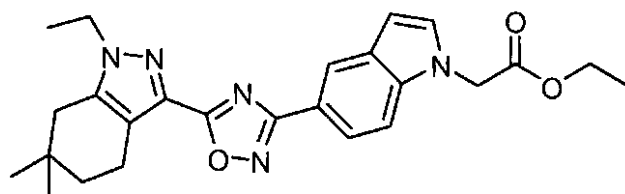
Se obtuvo (70%) a partir del Ejemplo 190 y 3-bromopropanoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 334, calentando a 130°C en microondas.

LRMS: m/z 462 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,75 min (Método B)

PREPARACIÓN 339

2-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acetato de etilo



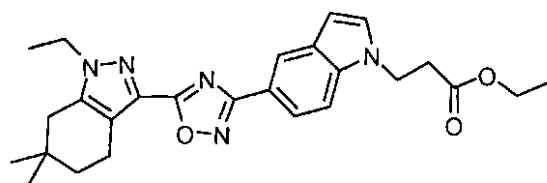
Se obtuvo (15%) a partir del Ejemplo 192 y 2-bromoacetato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 334.

LRMS: m/z 449 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,55 min (Método B)

PREPARACIÓN 340

3-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)propanoato de etilo



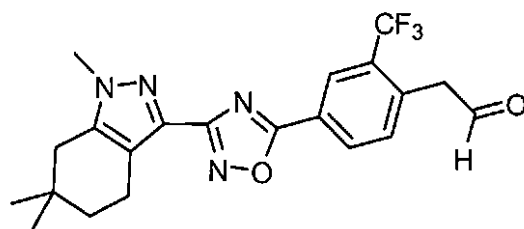
Se obtuvo (14%) a partir del Ejemplo 192 y 3-bromopropanoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 338.

LRMS: m/z 462 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,70 min (Método B)

PREPARACIÓN 3421

2-(2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)acetaldehído



Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 342 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 163.

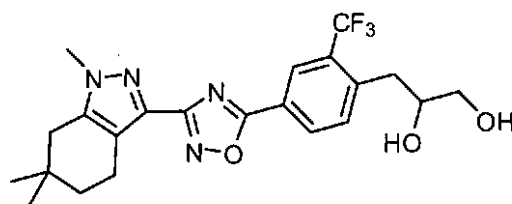
LRMS: m/z 419 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 7,36 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,60 (t, *J*=6,45 Hz, 2 H) 2,39 (s, 2 H) 2,83 (t, *J*=6,45 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 7,51 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H) 8,43 (dd, *J*=8,21, 1,56 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,80 (s, 1 H).

10 PREPARACIÓN 342

3-(2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)propano-1,2-diol



Se obtuvo (93% de rendimiento) a partir de la Preparación 343 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 87.

15

LRMS: m/z 451 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,13 min (Método B)

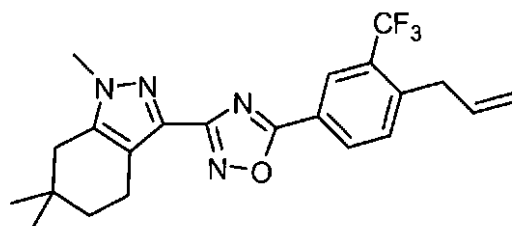
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*D*) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,8 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H) 3,0 (m, 1 H) 3,1 (m, 1 H) 3,6 (m, *J*=7,6, 7,6 Hz, 1 H) 3,8 (m, 1 H) 3,9 (s, 3 H) 4,0 (m, 1 H) 7,7 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,4 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H).

20

PREPARACIÓN 343

5-(4-alil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol

25



Se obtuvo (78%) a partir de la Preparación 344 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 146, calentando a 60°C durante 3,5 h.

LRMS: m/z 417 (M+1)⁺

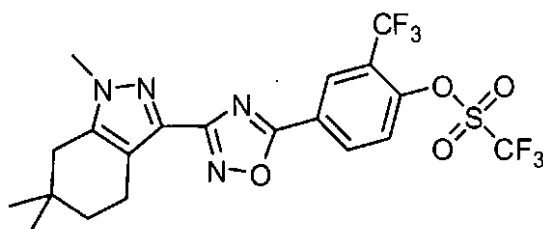
Tiempo de retención: 8,02 min (Método B)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,5 (s, 6 H) 1,6 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H) 2,4 (m, 2 H) 2,8 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H) 3,6 (d, $J=6,3$ Hz, 2 H) 3,9 (s, 3 H) 5,2 (m, 2 H) 6,0 (m, 1 H) 7,5 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H) 8,4 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H).

5

PREPARACIÓN 344

trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo



- 10 Se obtuvo (81% de rendimiento) a partir de la Preparación 345 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 314.

LRMS: m/z 525 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,92 min (Método B)

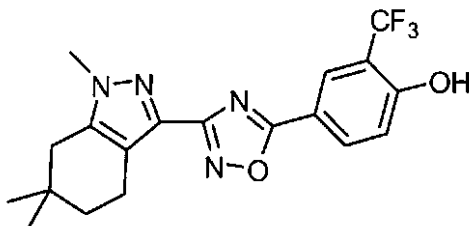
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H)

- 15 2,8 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H) 3,9 (s, 3 H) 7,7 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 8,6 (dd, $J=8,8$, 2,1 Hz, 1 H) 8,7 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H).

PREPARACIÓN 345

2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol

20



Se obtuvo (41%) a partir de la Preparación 346 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 210, agitando durante 150 h a 0°C.

LRMS: m/z 393 ($M+1$)⁺

25

Tiempo de retención: 7,33 min (Método B)

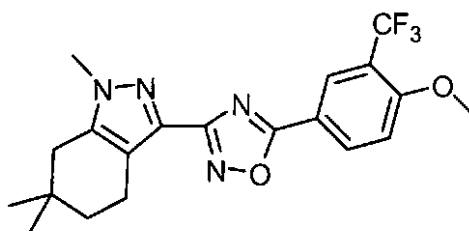
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H)

2,4 (s, 2 H) 2,8 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 7,2 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,2 (dd, $J=8,6$, 2,0 Hz, 1 H) 8,4 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H).

30

PREPARACIÓN 346

5-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (72%) a partir de la Preparación 347 y ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoico siguiendo el Método General 2, usando NMP como disolvente.

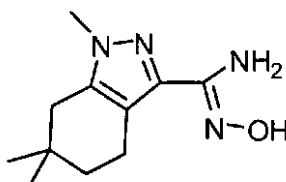
LRMS: m/z 407 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,60 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,8 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 4,0 (s, 3 H) 7,1 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,4 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H).

10 PREPARACIÓN 347

N'-hidroxi-1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboximidamida



Se obtuvo (99%) a partir de la Preparación 348 siguiendo el Método General 1, usando trietilamina como base.

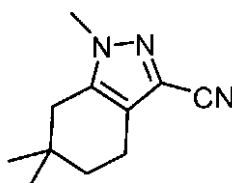
15 LRMS: m/z 223 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,80 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 2,3 (s, 2 H) 2,6 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 3,7 (s, 3 H) 5,2 (s, 2 H) 8,0 (s, 1 H).

20 PREPARACIÓN 348

1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo



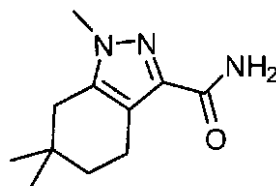
Se obtuvo (74% de rendimiento) a partir de la Preparación 349 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 179.

25 LRMS: m/z 190 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,03 min (Método B)

PREPARACIÓN 349

1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida



A NH_3 0,5M en dioxano (100 mL) se añadió la Preparación 248 y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó, el producto bruto se redisolvió en AcOEt y se lavó con NaOH 2N y la capa orgánica se
5 secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (88%).

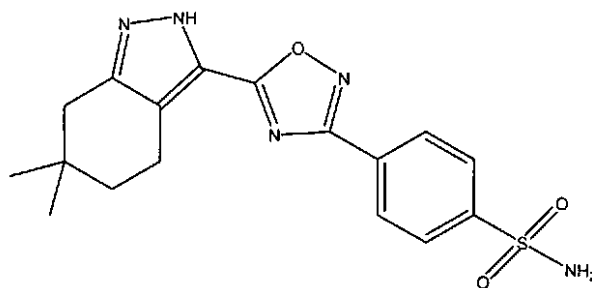
LRMS: m/z 208 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,07 min (Método B)

10 EJEMPLOS

EJEMPLO 1

4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida



15 Se obtuvo (10% de rendimiento) a partir de la Preparación 16 y la Preparación 2 siguiendo el Método General 2.

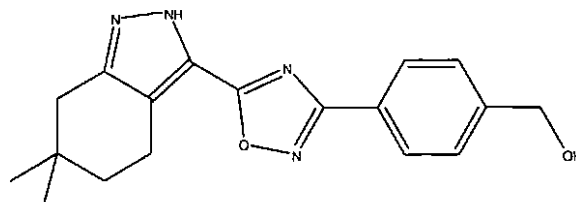
LRMS: m/z 374 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 15,33 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,5 (s,
20 2 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 8,0 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 8,3 (d, J = 8,6
Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H)

EJEMPLO 2

(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol
25



Se obtuvo (19% de rendimiento) a partir de la Preparación 16 y la Preparación 1 siguiendo el Método General 2.

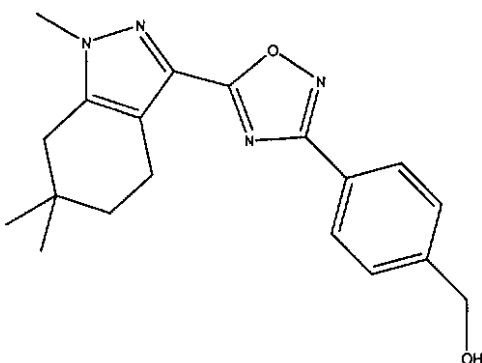
LRMS: m/z 325 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 16,04 min (Método C)

^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,8 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 4,6 (s, 2 H) 7,5 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H) 8,0 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H)

5 EJEMPLO 3

(4-(5-(1,6,6-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol



Se obtuvo (19% de rendimiento) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 1 siguiendo el Método General 2.

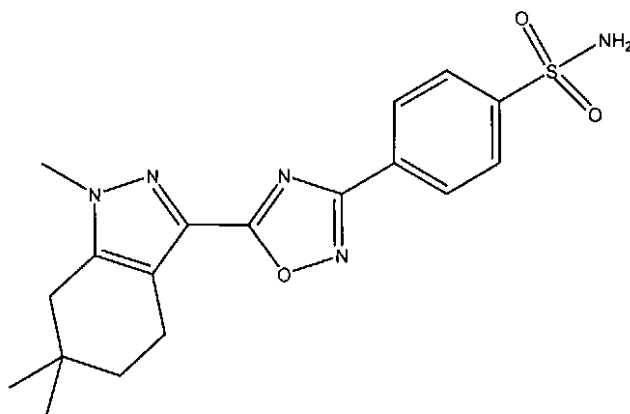
LRMS: m/z 339 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 16,83 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,61 (t, 2 H) 2,40 (t, 2 H) 2,91 (t, $J = 6,26$ Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,78 (s, 2 H) 7,49 (d, $J = 8,61$ Hz, 2 H) 8,21 (d, $J = 8,22$ Hz, 2 H)

15 EJEMPLO 4

4-(5-(1,6,6-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida



20 Una mezcla del Ejemplo 1 (25 mg, 0,07 mmol), carbonato potásico (5 mg, 0,04 mmol) y yoduro de metilo (5 ml, 0,08 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General. Rendimiento = 11%.

LRMS: m/z 388 ($M+1$) $^+$

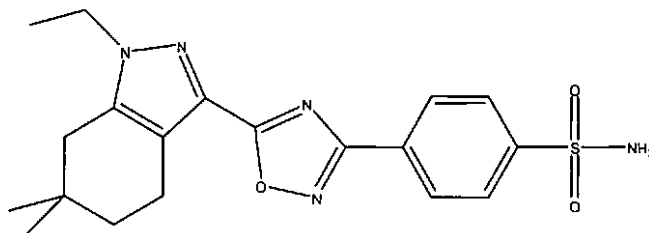
25 Tiempo de retención: 16,10 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,61 (t, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,91 (t,

2 H) 3,88 (s, 3 H) 8,04 (d, $J = 8,22$ Hz, 2 H) 8,37 (d, $J = 8,61$ Hz, 2 H)

EJEMPLO 5

4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida



5

Se obtuvo (41% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 2 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 402 ($M+1$)⁺

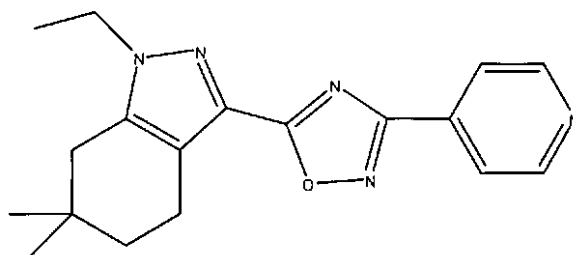
Tiempo de retención: 17,15 min (Método C)

10 ¹H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,36 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H) 1,57 (t, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,83 (t, 2 H) 4,17 (c, 2 H) 8,03 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 8,27 (d, $J = 8,20$ Hz, 2 H)

EJEMPLO 6

5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol

15



Se obtuvo (55% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 104 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 324 ($M+1$)⁺

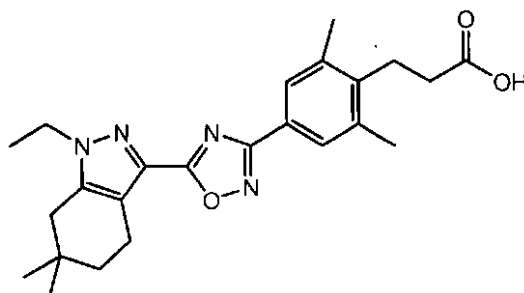
20 Tiempo de retención: 18,29 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,6 (m, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,9 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H) 4,2 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H) 8,1 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 8,8 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H).

EJEMPLO 7

Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoico

25



Se obtuvo (83% de rendimiento) a partir de la Preparación 105 siguiendo el Método General 3. El producto ácido deseado se disolvió de nuevo en dioxano, se añadió NaOH 2 N y la mezcla se agitó a 40°C durante una noche. El dioxano se concentró, se añadió éter dietílico y el sólido formado se filtró para dar el compuesto del título en

5 forma de una sal de sodio (83% de rendimiento).

LRMS: m/z 423 (M+1)⁺

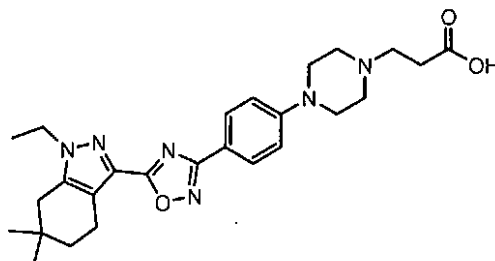
Tiempo de retención: 19,85 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,4 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,6 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 2,4 (m, 6 H) 2,5 (m, J = 2,0 Hz, 4 H) 2,9 (m, 4 H) 4,2 (c, J = 7,3

10 Hz, 2 H) 7,7 (s, 1 H) 12,3 (s, 1 H)

EJEMPLO 8

Ácido 3-(4-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico



15 Se obtuvo (83% de rendimiento) a partir de la Preparación 106 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 479 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,34 min (Método C)

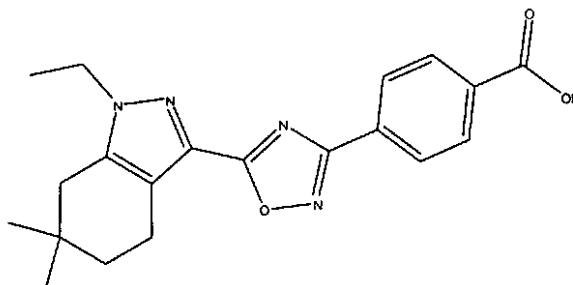
¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (m, J = 3,9 Hz, 6 H) 1,2 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,6 (c, 2 H) 2,4 (t, J = 7,0 Hz, 2 H) 2,6 (m, 2 H) 2,6 (t, J = 7,0 Hz, 2 H) 2,8 (c, J = 7,4 Hz, 2 H) 3,2 (m, J = 6,5, 6,5 Hz, 2 H) 3,3 (m, 8 H) 7,1 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,9 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

20

EJEMPLO 9

Ácido 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

25



Se obtuvo (66% de rendimiento) a partir de la Preparación 20 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 367 (M+1)⁺

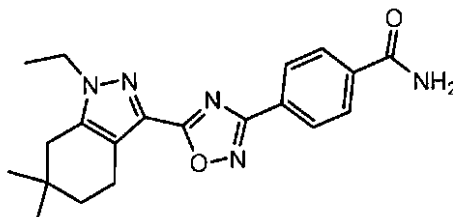
30 Tiempo de retención: 18,70 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,01 (s, 6H), 1,32-1,37 (t, 3H), 1,54-1,58

(t, 2H), 2,79-2,83 (t, 2H), 4,12-4,18 (c, 2H), 8,11-8,14 (d, 2H), 8,17-8,20 (d, 2H)

EJEMPLO 10

4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



5

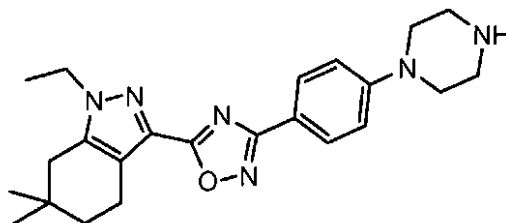
Se obtuvo (72% de rendimiento) a partir del Ejemplo 9 siguiendo el Método General 5.

LRMS: m/z 366 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,82 min (Método C)

EJEMPLO 11

5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol



La Preparación 21 (20 mg, 0,04 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (148 µl, 1,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h.

15 Los disolventes se concentraron y el residuo se cristalizó en éter dietílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal del ácido trifluoroacético (rendimiento = 86%).

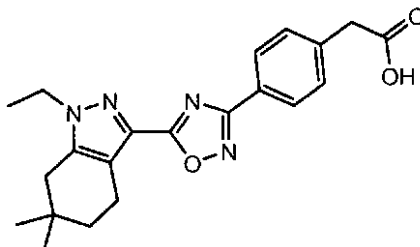
LRMS: m/z 407 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,68 min (Método C)

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,3-1,37 (t, 3 H) 1,51-1,6 (m, 2 H) 2,73-2,84 (m, 2 H) 3,15-3,24 (m, 6 H) 3,44-3,55 (m, 4 H) 4,11-4,24 (c, 2 H) 7,1 (d, 2 H) 7,9 (d, 2 H)

EJEMPLO 12

Ácido 2-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético



Se obtuvo (77% de rendimiento) a partir de la Preparación 24 siguiendo el Método General 3.

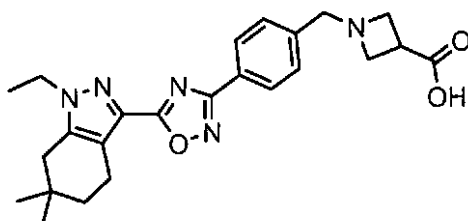
LRMS: m/z 381 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,11 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,43 (m, 3 H) 1,65 (m, 2 H) 2,50 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 3,58 (m, 2 H) 4,19 (m, 2 H) 7,48 (m, 2 H) 8,04 (m, 2 H)

5 EJEMPLO 13

Ácido 1-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidina-3-carboxílico



Una mezcla de la Preparación 27 (34 mg, 0,1 mmol), ácido azetidina-3-carboxílico (12 mg, 0,12 mmol) y ácido acético (0,9 mmol) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió NaBH₃CN (6 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General. Rendimiento = 47%.

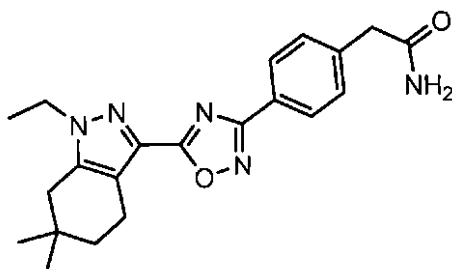
15 LRMS: m/z 436 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,21 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,24 - 1,34 (m, 2 H) 1,43 (t, 3 H) 1,58 - 1,71 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 4,06 - 4,25 (m, 4 H) 4,35 (s, 2 H) 7,63 (d, 2 H) 8,21 (d, 2 H)

20 EJEMPLO 14

2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



Se obtuvo (57% de rendimiento) a partir del Ejemplo 12 siguiendo el Método General 5.

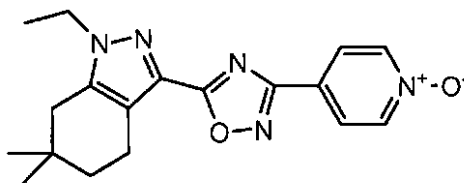
25 LRMS: m/z 380 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,76 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,47 (t, 2 H) 1,54 - 1,68 (m, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,91 (t, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 4,19 (c, 3 H) 7,43 (d, 2 H) 8,23 (d, 2 H)

EJEMPLO 15

30 **1-Óxido de 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina**



A una solución del Ejemplo 6 (260 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se le añadió en porciones mCPBA (350 mg, 2,03 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, dos veces con una solución al 4% de NaHCO₃ y una vez con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite obtenido se mezcló con éter dietílico. Precipitó un sólido como el compuesto del título. Rendimiento = 66%.

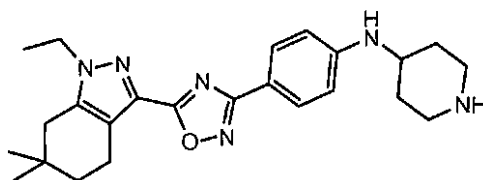
LRMS: m/z 339 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,50 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (s, 6H) 1,35 (t, J = 7,14 Hz, 3H) 1,56 (t, J = 6,18 Hz, 2H) 2,44 - 2,56 (m, 2H) 2,80 (t, J = 6,32 Hz, 2H) 4,16 (d, J = 7,14 Hz, 2H) 8,01 (d, J = 7,14 Hz, 2H) 8,38 (d, J = 7,14 Hz, 2H)

EJEMPLO 16

N-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidin-4-amina



Se obtuvo a partir de la Preparación 29 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 11.

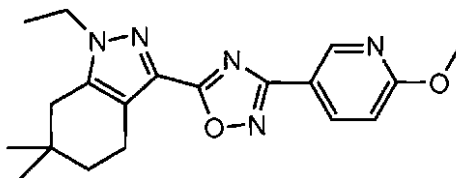
LRMS: m/z 421 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,19 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (c, 3 H) 1,6 (t, 2 H) 1,66-1,68 (m, 4 H) 2,05-2,19 (m, 2 H) 2,4 (s, 1 H) 2,73-2,81 (m, 2 H) 2,86-2,92 (m, 2 H) 3,2 (d, 2 H) 3,44-3,52 (m, 1 H) 3,86-3,96 (m, 1 H) 4,2 (t, 2 H) 6,6 (d, 2 H) 8,0 (d, 2 H)

EJEMPLO 17

5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (41% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 32 siguiendo el Método General 2.

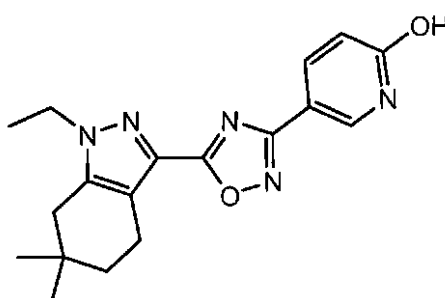
LRMS: m/z 354 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 20,10 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 - 1,13 (m, 6 H) 1,45 (t, 3 H) 1,69 (m, 2 H) 2,34 - 2,47 (s, 2 H) 2,89 (t, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 4,18 (c, 2 H) 6,84 (d, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 8,97 - 9,06 (m, 1 H)

5 EJEMPLO 18

5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol



A una mezcla del Ejemplo 17 (100 mg, 0,28 mmol) e hidruro sódico (127 mg, 0,85 mmol) en acetonitrilo (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota TMSCl (107 μ l, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 65°C. Se añadió agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de MeOH en DCM (de 0 a 5%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 52%.

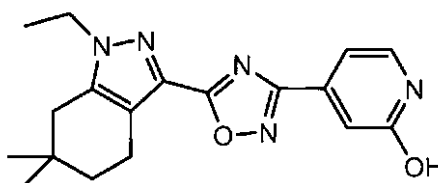
LRMS: m/z 340 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,95 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,65 (m, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,87 (t, 2 H) 4,18 (c, J = 7,3 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 9,61 Hz, 1 H) 8,17 (dd, J = 9,61, 2,47 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 2,47 Hz, 1 H)

EJEMPLO 19

4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol



25 A una solución del Ejemplo 15 (130 mg, 0,38 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se le
añadieron trietilamina (0,16 ml, 1,15 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,53 ml, 5,75
mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se vertió sobre una
solución al 4% de NaHCO₃, hielo y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se
secó y se concentró. El producto en bruto se purificó de acuerdo con el Método de
30 Purificación General para dar el compuesto del título (rendimiento = 27%).

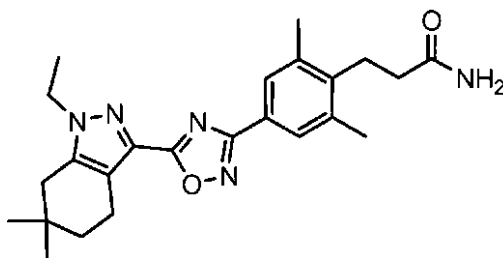
LRMS: m/z 340 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,92 min (Método C)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,10 (m, 6 H) 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,62 - 1,68 (m, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,89 (t, 2 H) 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H) 7,01 (m, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 2 H)

EJEMPLO 20

- 5 **3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanamida**



Se obtuvo (77% de rendimiento) a partir del Ejemplo 7 siguiendo el Método General 5.

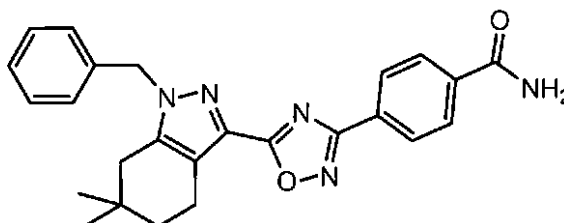
LRMS: m/z 422 ($M+1$)⁺

- 10 Tiempo de retención: 18,52 min (Método C)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,07 (s, 6H), 1,43-1,47 (t, 3H), 1,60-1,64 (t, 2H), 2,27-2,44 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,89-2,93 (t, 2H), 3,03-3,09 (m, 4H), 4,15-4,22 (c, 2H), 7,88 (s, 1H).

EJEMPLO 21

- 15 **4-(5-(1-Bencil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



Se obtuvo (50% de rendimiento) a partir de la Preparación 33 siguiendo el Método General 5.

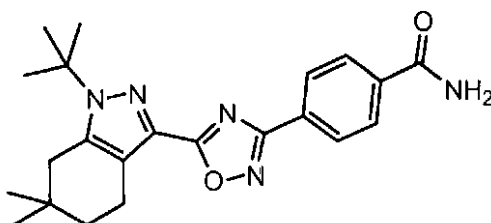
- 20 LRMS: m/z 428 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,61 min (Método C)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 2,3 (s, 2 H) 2,9 (t, 2 H) 5,4 (s, 2 H) 5,61-5,76 (m, 1 H) 6,07-6,22 (m, 1 H) 7,1 (d, 2 H) 7,31-7,36 (m, 3 H) 7,9 (d, 2 H) 8,3 (d, 2 H)

- 25 EJEMPLO 22

4-(5-(1-terc-Butil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



Se obtuvo (67% de rendimiento) a partir de la Preparación 43 siguiendo el Método General 5.

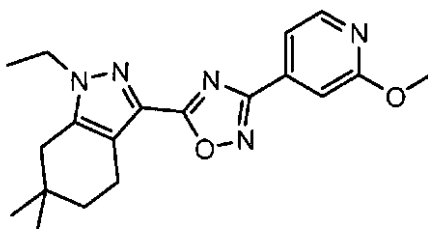
LRMS: m/z 394 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,33 min (Método C)

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (s, 2 H) 1,69-1,79 (s, 9 H)
2,66-2,74 (m, 2 H) 2,92-2,99 (m, 2 H) 5,68-5,75 (m, 1 H) 6,07-6,22 (m, 1 H) 7,9
(d, 2 H) 8,3 (d, 2 H)

EJEMPLO 23

- 10 **5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol**



Se obtuvo (51% de rendimiento) a partir del Ejemplo 19 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 50.

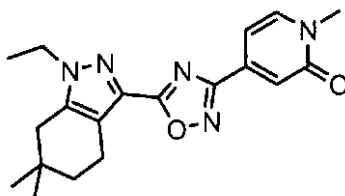
LRMS: m/z 354 (M+1)⁺

- 15 Tiempo de retención: 19,77 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,60 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,84 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,3 (m, 1 H)

EJEMPLO 24

- 20 **4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona**



Se obtuvo (19% de rendimiento) a partir del Ejemplo 19 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 50.

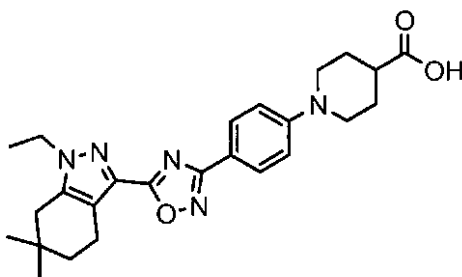
- 25 LRMS: m/z 354 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,51 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,45 (m, 3 H) 1,65 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,85 (m, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 4,2 (m, 2 H) 7,01 (d, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,82 (d, 1 H)

- 30 EJEMPLO 25

Ácido 1-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidina-4-carboxílico



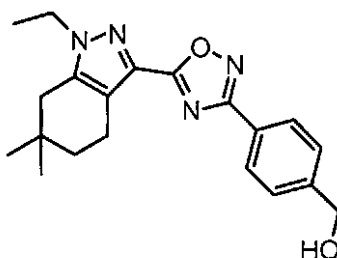
Se obtuvo (81%) a partir de la Preparación 107 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 450 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,15 min (Método C)

5 EJEMPLO 26

(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol



Se obtuvo (63% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 1 siguiendo el Método General 2.

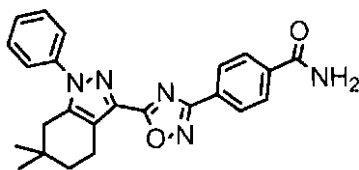
LRMS: m/z 353 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,02 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,6 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,5 (d, J = 1,6 Hz, 2 H) 2,8 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 4,2 (c, J = 7,3 Hz, 2 H) 4,6 (s, 2 H) 5,4 (s, 1 H) 7,5 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 8,0 (d, J = 8,2 Hz, 2 H)

EJEMPLO 27

4-(5-(6,6-Dimetil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



20 Se obtuvo (61% de rendimiento) a partir de la Preparación 45 siguiendo el Método General 5.

LRMS: m/z 414 (M+1)⁺

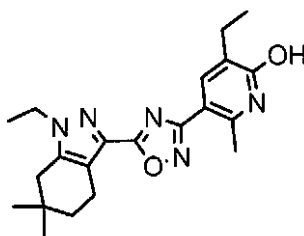
Tiempo de retención: 19,14 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6H) 1,70 (m, 2H) 2,55 (m, 2H) 3,02 (s, 2H) 7,36-7,57 (m, 5H) 7,94-7,96 (m, 2H), 8,31-8,34 (m, 2H)

EJEMPLO 28

3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-ol

- 170 -



Se obtuvo (75% de rendimiento) a partir de la Preparación 47 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

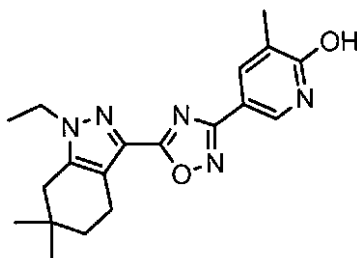
LRMS: m/z 382 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 18,69 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,23 (t, 3 H) 1,43 (t, 3 H) 1,65 (t, 2 H) 2,47 - 2,53 (m, 2 H) 2,58 (c, 2 H) 2,65 - 2,74 (m, 3 H) 2,88 (t, 2 H) 4,19 (c, 2 H) 7,98 - 8,09 (m, 1 H)

EJEMPLO 29

10 **5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilpiridin-2-ol**



Se obtuvo (62% de rendimiento) a partir de la Preparación 53 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

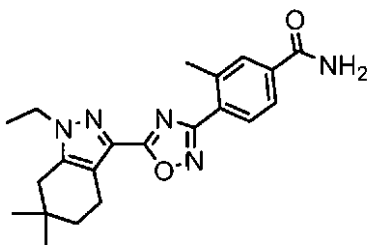
15 LRMS: m/z 354 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,28 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,46 (t, J = 7,28 Hz, 3 H) 1,6 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,41 (s, 2 H) 2,88 (t, 2 H) 4,18 (c, J = 7,28 Hz, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)

20 EJEMPLO 30

4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbenzamida



Se obtuvo (75% de rendimiento) a partir de la Preparación 57 siguiendo el Método

25 General 5.

LRMS: m/z 380 ($M+1$)⁺

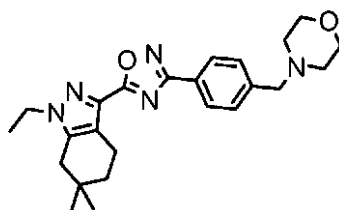
Tiempo de retención: 17,55 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,41 - 1,52 (m, 2 H) 1,54 - 1,69

(m, 2,06 Hz, 3 H) 2,42 (s, 2 H) 2,75 (s, 3 H) 2,84 - 2,97 (m, 2 H) 4,11 - 4,27 (m, 2 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 1 H) 8,20 - 8,31 (m, 1 H)

EJEMPLO 31

4-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)morfolina



Se obtuvo (37% de rendimiento) a partir de la Preparación 27 y morfolina siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 13.

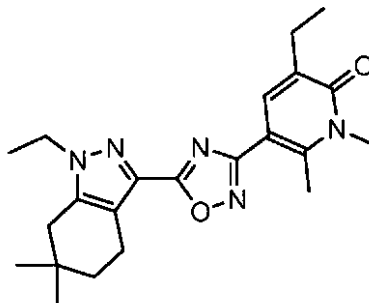
LRMS: m/z 422 (M+1)⁺

10 Tiempo de retención: 12,77 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,6 (m, 2 H) 2,4 (m, 4 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (s, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 4,2 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 7,5 (d, J = 8,0 Hz, 2 H) 8,0 (d, J = 8,0 Hz, 2 H)

EJEMPLO 32

15 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona



Se obtuvo (87% de rendimiento) a partir del Ejemplo 28 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 50 usando Cs₂CO₃ como base y DMF como disolvente.

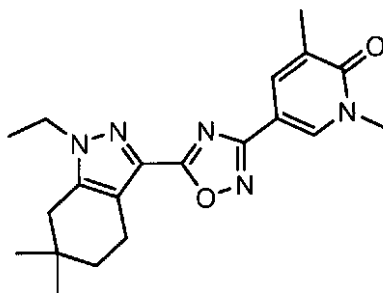
LRMS: m/z 396 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,06 min (Método C)

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,19 - 1,26 (m, 3 H) 1,47 (t, J = 7,28 Hz, 2 H) 1,62 (t, J = 6,45 Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,61 (c, J = 7,42 Hz, 2 H)
25 2,77 (s, 2 H) 2,88 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,19 (c, J = 7,14 Hz, 2 H) 7,84 (s, 1 H)

EJEMPLO 33

5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona



Se obtuvo (76% de rendimiento) a partir del Ejemplo 29 siguiendo el procedimiento experimental descrito para la Preparación 50 usando Cs_2CO_3 como base y DMF como disolvente.

5 LRMS: m/z 368 ($M+1$)⁺

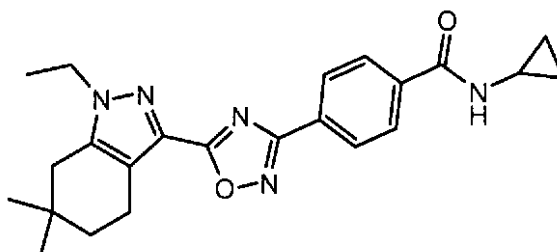
Tiempo de retención: 18,06 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,46 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H) 1,62 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,42 (s, 2 H) 2,89 (t, $J = 6,45$ Hz, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 4,19 (c, $J = 7,42$ Hz, 2 H) 7,91 - 7,96 (m, 1 H) 8,24 - 8,28 (m, 1 H)

10

EJEMPLO 34

N-Ciclopropil-4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



15 Se obtuvo (45% de rendimiento) a partir del Ejemplo 9 y ciclopropilamina siguiendo el Método General 5.

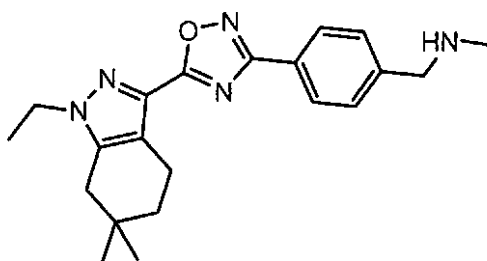
LRMS: m/z 406 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,43 min (Método C)

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,66 (m, 2 H) 0,92 (m, 2 H) 1,08 (s, 6 H) 1,43 - 1,50 (m, 3 H) 1,61 - 1,67 (m, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,85 - 2,97 (m, 3 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 7,86 (d, $J = 8,24$ Hz, 2 H) 8,28 (d, $J = 8,24$ Hz, 2 H)

EJEMPLO 35

1-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-metilmetanamina



25

Se obtuvo (34% de rendimiento) a partir de la Preparación 27 y metilamina siguiendo el

procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 13.

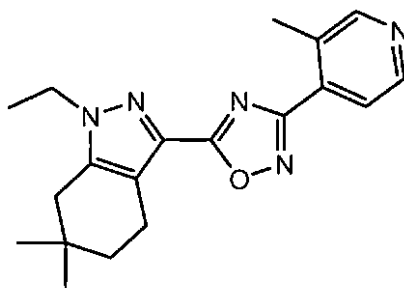
LRMS: m/z 366 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,21 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,4 (m, 3 H) 1,6 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,6 (m, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 3,4 (s, 3 H) 4,2 (m, 4 H) 7,7 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 8,1 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 9,2 (s, 2 H)

EJEMPLO 36

5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (9% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 61 siguiendo el Método General 2.

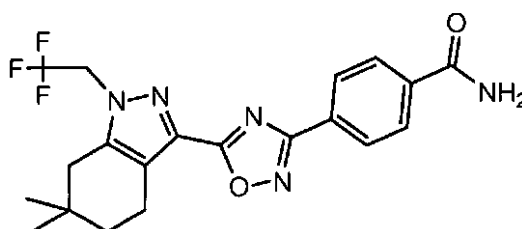
LRMS: m/z 338 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,09 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,47 (t, J = 7,28 Hz, 3 H) 1,63 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,91 (t, J = 6,18 Hz, 2 H) 4,18 (c, J = 7,14 Hz, 2 H) 8,06 (d, J = 4,94 Hz, 1 H) 8,58 - 8,65 (m, 2 H)

EJEMPLO 37

4-(5-(6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



Se obtuvo (9% de rendimiento) a partir de la Preparación 63 siguiendo el Método General 5.

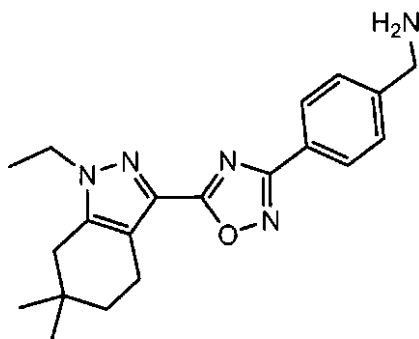
LRMS: m/z 420 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,51 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6H) 1,65 (m, 2H) 2,45 (s, 2H) 2,92-2,95 (m, 2H) 4,73-4,76 (m, 2H) 7,93-7,96 (m, 2H) 8,30-8,33 (m, 3H)

EJEMPLO 38

(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina



A una solución de la Preparación 27 (200 mg, 0,57 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió hidrocloreto de hidroxilamina (40,g, 0,58 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con HCl 0,1 N, una solución al 4% de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El sólido obtenido se disolvió en AcOH (6 ml) y se añadió polvo de cinc (80 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche en una atmósfera de argón. Se añadió metanol y la mezcla se filtró sobre Decalite. El filtrado se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaOH 2 N, agua y salmuera, después se secó y se concentró. El aceite obtenido se disolvió de nuevo en HCl 4 M en dioxano y se agitó a ta durante una noche. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para producir el compuesto final en forma de la sal hidrocloreto. Rendimiento = 51%.

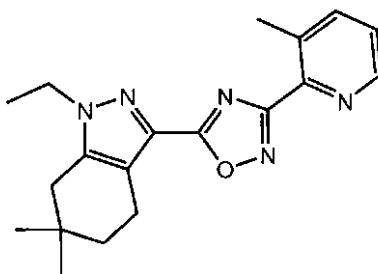
LRMS: m/z 352 (M+1)⁺

15 Tiempo de retención: 12,58 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,6 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,5 (m, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 4,2 (d, J = 7,3 Hz, 4 H) 7,7 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 8,1 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 8,4 (s, 3 H)

EJEMPLO 39

20 **5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol**



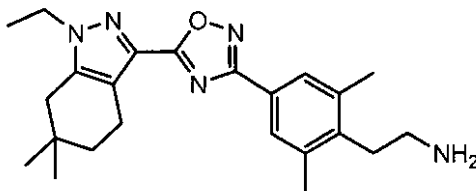
Se obtuvo (33% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 65 siguiendo el Método General 2.

25 LRMS: m/z 338 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,57 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,03 - 1,15 (m, 6 H) 1,39 - 1,50 (m, 3 H) 1,60 - 1,73 (m, 2 H) 2,48 - 2,58 (m, 2 H) 2,83 - 3,00 (m, 5 H) 4,17 - 4,29 (m, 2 H) 7,98 - 8,12 (m, 1 H) 8,51 - 8,63 (m, 1 H) 8,74 - 8,89 (m, 1 H)

EJEMPLO 40

2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)etanamina

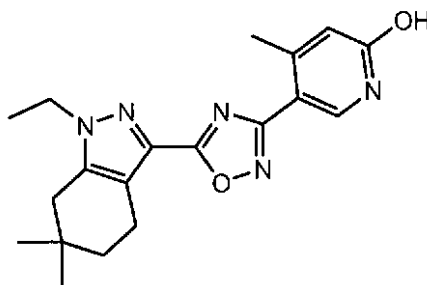
- 5 Se obtuvo (35% de rendimiento) a partir del Ejemplo 7 siguiendo el Método General 6.

LRMS: m/z 394 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,38 min (Método C)

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,4 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,6 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 3,0 (m, 2 H) 4,2 (c, J = 7,4 Hz, 2 H) 7,7 (s, 2 H) 8,1 (s, 3 H)

EJEMPLO 41

5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metilpiridin-2-ol

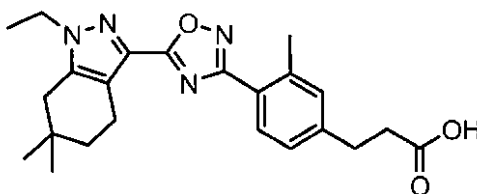
- 15 La Preparación 66 se disolvió en TFA y la mezcla se agitó a 45°C durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en NaOH 1 N y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 89%.

- 20 LRMS: m/z 354 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,60 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 - 1,03 (s, 6 H) 1,34 (t, 3 H) 1,54 (t, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 2,5 (m, 2 H) 2,76 (t, 2 H) 4,15 (c, 2 H) 6,36 (m, 1 H) 8,09 (m, 1 H)

- 25 EJEMPLO 42

Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanoico

Se obtuvo (92% de rendimiento) a partir de la Preparación 110 siguiendo el Método

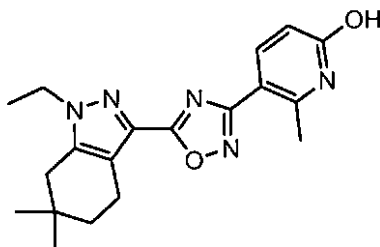
General 3.

LRMS: m/z 409 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,11 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, J = 10,6 Hz, 6 H) 1,4 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,6 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,5 (m, J = 30,1 Hz, 2 H) 2,6 (m, 4 H) 2,8 (m, 4 H) 3,2 (s, 1 H) 4,2 (c, J = 6,8 Hz, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,9 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 12,2 (s, 1 H)

EJEMPLO 43 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-ol



10 Se obtuvo (65% de rendimiento) a partir de la Preparación 70 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

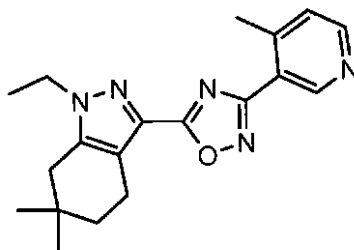
LRMS: m/z 354 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,44 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,46 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 1,62 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 2,88 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 4,18 (c, J = 7,42 Hz, 2 H) 6,55 (d, J = 9,61 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 9,61 Hz, 1 H)

EJEMPLO 44

5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol



20

Se obtuvo (7% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 74 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 338 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,28 min (Método C)

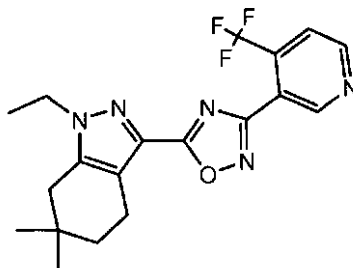
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,43 - 1,51 (m, 3 H) 1,61 - 1,66 (m, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 2,90 - 2,94 (m, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 2 H) 7,27 - 7,28 (m, 1 H) 8,58 (d, J = 4,94 Hz, 1 H) 9,31 (s, 1 H)

EJEMPLO 45

5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

30

- 177 -



Se obtuvo (33% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 75 siguiendo el Método General 2.

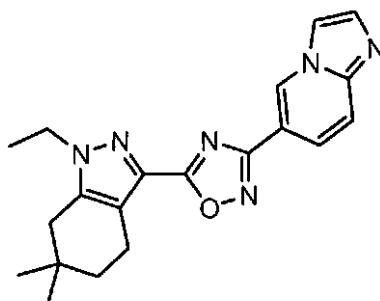
LRMS: m/z 392 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 18,88 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,43 - 1,51 (m, 3 H) 1,61 - 1,65 (m, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,88 (t, J = 6,18 Hz, 2 H) 4,19 (c, 2 H) 7,74 (d, J = 5,22 Hz, 1 H) 8,96 (d, J = 5,22 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H)

EJEMPLO 46

10 **5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridín-6-il)-1,2,4-oxadiazol**



Se obtuvo (33% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 76 siguiendo el Método General 2.

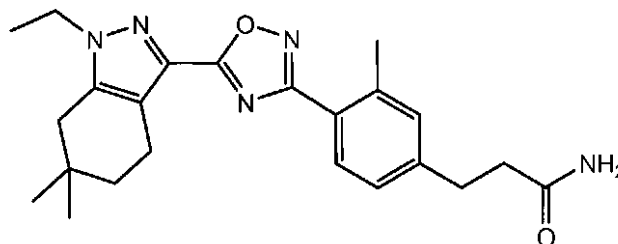
15 LRMS: m/z 363 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,38 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,48 (t, J = 7,28 Hz, 3 H) 1,63 - 1,68 (m, 2 H) 2,43 (s, 2 H) 2,92 (t, 2 H) 4,20 (c, J = 7,42 Hz, 2 H) 7,67 - 7,75 (m, 3 H) 7,90 (d, 1 H) 9,15 (s, 1 H)

20 EJEMPLO 47

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanamida



Se obtuvo (73% de rendimiento) a partir del Ejemplo 42 siguiendo el Método General 5.

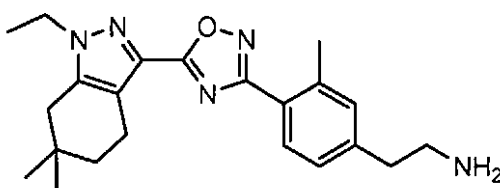
25 LRMS: m/z 408 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,86 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,6 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,6 (m, 2 H) 2,7 (s, 3 H) 2,9 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H) 3,0 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H) 4,2 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H) 5,3 (s, 2 H) 7,2 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H) 8,1 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H)

5 EJEMPLO 48

2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)etanamina



Se obtuvo (26% de rendimiento) a partir del Ejemplo 42 siguiendo el Método General 6.

10 LRMS: m/z 380 ($M+1$)⁺

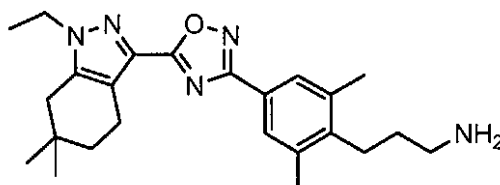
Tiempo de retención: 13,16 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,3 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H) 1,5 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H) 2,5 (s, $J = 2,0$ Hz, 3 H) 2,6 (s, 2 H) 2,8 (t, 2 H) 2,9 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H) 3,1 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H) 4,1 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H) 7,3 (d, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,9 (s, 3 H) 7,9 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H)

15

EJEMPLO 49

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propan-1-amina



20 Se obtuvo (65% de rendimiento) a partir del Ejemplo 7 siguiendo el Método General 7.

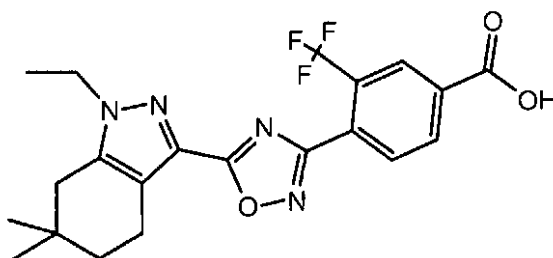
LRMS: m/z 408 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,64 min (Método C)

EJEMPLO 50

Ácido 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)benzoico

25



Se obtuvo (93% de rendimiento) a partir de la Preparación 78 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 435 ($M+1$)⁺

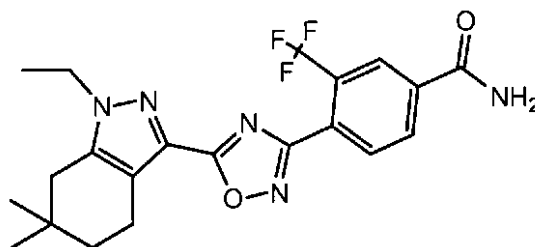
30

Tiempo de retención: 19,02 min (Método C)

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (m, 3 H) 1,6 (t, J = 6,5 Hz, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,9 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,2 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 8,1 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 8,4 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

EJEMPLO 51

- 5 **4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida**



Se obtuvo (60% de rendimiento) a partir del Ejemplo 50 siguiendo el Método General 5.

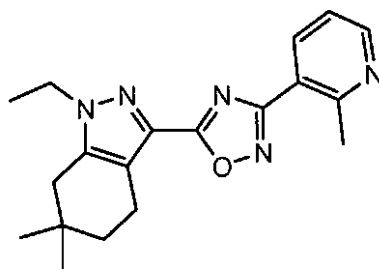
LRMS: m/z 434 ($M+1$)⁺

- 10 Tiempo de retención: 17,54 min (Método C)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,08 (s, 6H) 1,45-1,50 (m, 2H) 1,60-1,65 (t, 3H) 2,42 (s, 2H) 2,87-2,91 (m, 2H) 4,16-4,20 (c, 2H) 8,06-8,10 (m, 2H) 8,32 (s, 1H)

EJEMPLO 52

- 15 **5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**



Se obtuvo (49% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 84 siguiendo el Método General 2.

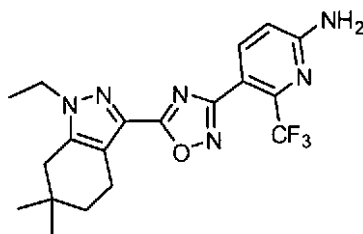
- 20 LRMS: m/z 338 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,05 min (Método C)

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,39 - 1,48 (m, 3 H) 1,60 - 1,69 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,85 - 2,94 (m, 5 H) 4,14 - 4,25 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,54 - 8,62 (m, 1 H)

- 25 EJEMPLO 53

5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se obtuvo (21% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 86 siguiendo el Método General 2.

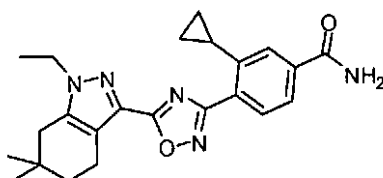
LRMS: m/z 407 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 17,83 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (s, 6 H) 1,30 - 1,37 (m, 3 H) 1,53 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 2,45 - 2,49 (m, 2 H) 2,72 (t, J = 5,36 Hz, 2 H) 4,14 (c, J = 7,23 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 7,84 (d, J = 8,51 Hz, 1 H)

EJEMPLO 54

10 **3-Ciclopropil-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida**



Se obtuvo (13% de rendimiento) a partir de la Preparación 89 siguiendo el Método General 5.

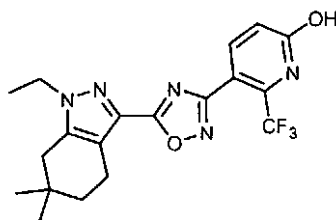
15 LRMS: m/z 406 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,97 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,78-0,92 (m, 4H), 1,07 (s, 6H), 1,44-1,49 (t, 3H), 1,60-1,64 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,88-2,92 (t, 2H), 4,15-4,22 (c, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,63-7,65 (d, 1H), 8,12-8,15 (d, 1H)

20 EJEMPLO 55

5-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-ol



A una solución del Ejemplo 53 (50 mg, 0,12 mmol) en ácido sulfúrico (262 µl, 4,92 mmol) a 0°C se le añadió gota a gota nitrito sódico (7,6 mg, 0,11 mol) en agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. Se añadió hidróxido sódico hasta alcanzar un valor de pH neutro y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de DCM/MeOH. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 80%.

30

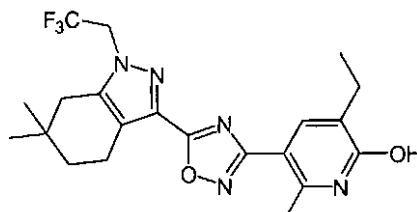
LRMS: m/z 407 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,05 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,46 (t, 3 H) 1,62 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 2,87 (t, J = 6,18 Hz, 2 H) 4,18 (c, J = 7,14 Hz, 2 H) 6,99 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 9,06 Hz, 1 H)

EJEMPLO 56

5-(5-(6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2-ol



Se obtuvo (70% de rendimiento) a partir de la Preparación 96 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

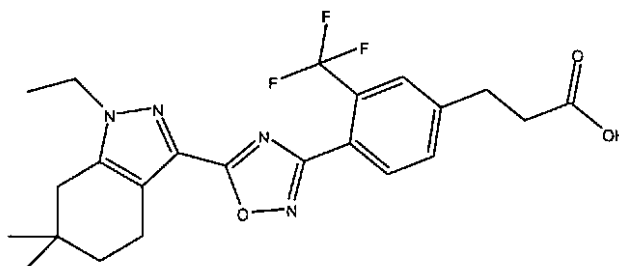
LRMS: m/z 436 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,60 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,08 (s, 6H), 1,24-1,28 (t, 3H), 1,63-1,67 (t, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,58-2,64 (c, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,89-2,93 (t, 2H), 4,70-4,78 (m, 2H), 8,04 (s, 1H)

EJEMPLO 57

Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoico



Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir de la Preparación 111 siguiendo el Método General 4.

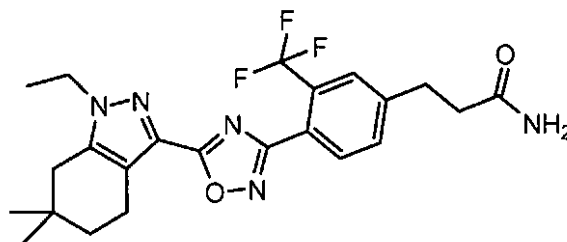
LRMS: m/z 463 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,76 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,4 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,5 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,8 (m, 8 H) 4,2 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 7,8 (m, J = 19,7, 8,0 Hz, 3 H) 12,2 (s, 1 H)

EJEMPLO 58

3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanamida



Se obtuvo (79% de rendimiento) a partir del Ejemplo 57 siguiendo el Método General 5.

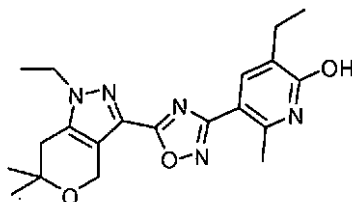
LRMS: m/z 462 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,65 min (Método C)

- 5 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃); δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,4 (m, 3 H) 1,6 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,6 (t, J = 7,4 Hz, 2 H) 2,9 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 3,1 (t, J = 7,4 Hz, 2 H) 4,2 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 5,4 (s, 2 H) 7,5 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 7,8 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

EJEMPLO 59

- 10 **3-Etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-ol**



Se obtuvo (8% de rendimiento) a partir de la Preparación 97 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

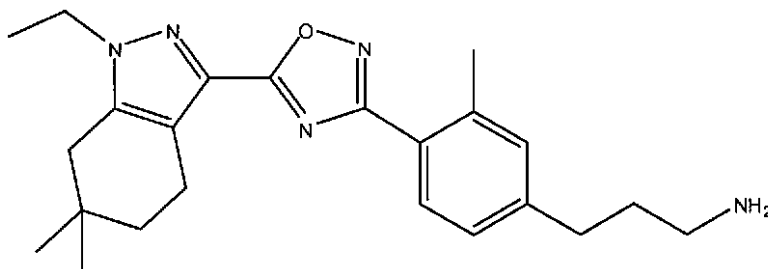
- 15 LRMS: m/z 384 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 15,08 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19-1,28 (m, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,47-1,51 (t, 3H), 2,53-2,64 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 4,17-4,25 (c, 2H), 4,97 (s, 2H), 8,04 (s, 2H)

EJEMPLO 60

- 20 **3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propan-1-amina**



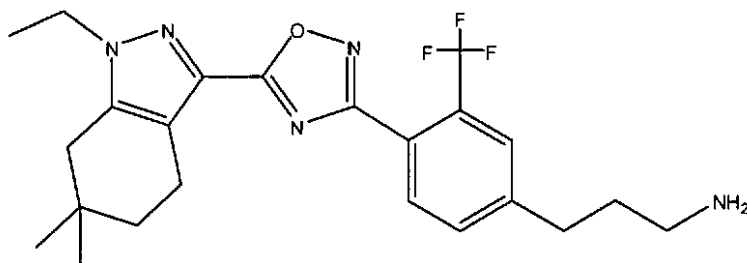
Se obtuvo (59% de rendimiento) a partir del Ejemplo 47 siguiendo el Método General 7.

LRMS: m/z 394 ($M+1$)⁺

- 25 Tiempo de retención: 13,78 min (Método C)

EJEMPLO 61

- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina**



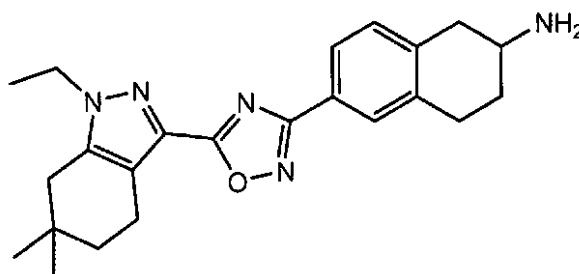
Se obtuvo (50% de rendimiento) a partir del Ejemplo 58 siguiendo el Método General 7.

LRMS: m/z 448 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,79 min (Método C)

5 EJEMPLO 62

6-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina



Una mezcla de la Preparación 116 (612 mg, 1,06 mmol) en HCl 4 M en dioxano (4 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadieron agua y éter dietílico y las capas se separaron. La capa acuosa se ajustó a un valor de pH básico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto deseado (73% de rendimiento).

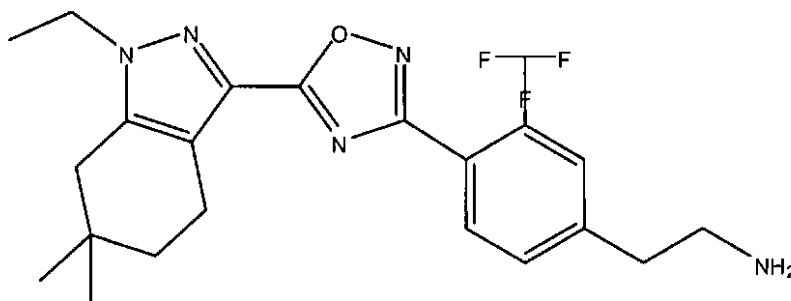
LRMS: m/z 391 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 12,62 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (m, 6 H) 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 1,6 (m, 2 H) 2,0 (m, 4 H) 2,8 (m, 2 H) 3,0 (m, 3 H) 3,2 (m, J = 17,2 Hz, 2 H) 3,5 (m, 2 H) 4,2 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 7,4 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H) 8,4 (s, 3 H)

EJEMPLO 63

20 **2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)etanamina**



Se obtuvo (11% de rendimiento) a partir del Ejemplo 57 siguiendo el Método General 6.

LRMS: m/z 434 ($M+1$)⁺

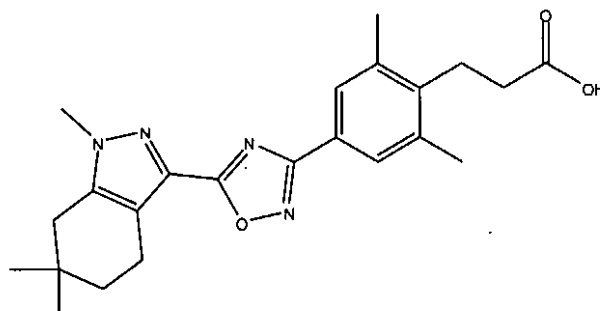
25 Tiempo de retención: 13,18 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,3 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,5 (t, J

= 6,3 Hz, 2 H) 2,5 (m, J = 2,0 Hz, 2 H) 2,7 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 3,1 (d, J = 7,4 Hz, 2 H) 3,2 (d, J = 7,4 Hz, 2 H) 4,2 (m, 2 H) 7,8 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,9 (d, J = 7,8 Hz, 2 H)

EJEMPLO 64

- 5 **Ácido 3-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico**

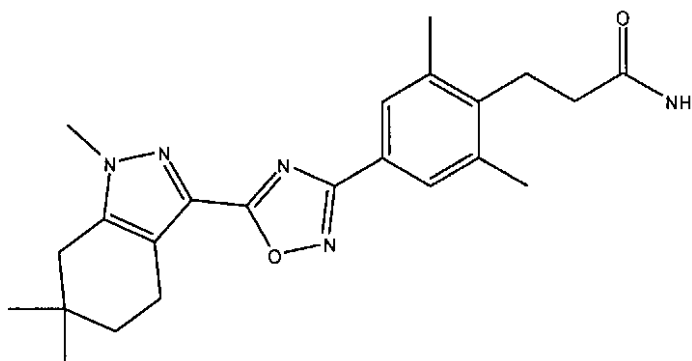


Se obtuvo (76% de rendimiento) a partir de la Preparación 121 siguiendo el Método General 4.

- 10 LRMS: m/z 409 ($M+1$)⁺
 Tiempo de retención: 19,08 min (Método C)
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,5 (d, J = 2,0 Hz, 2 H) 2,8 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 7,7 (s, 2 H)

15 EJEMPLO 65

- 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida**

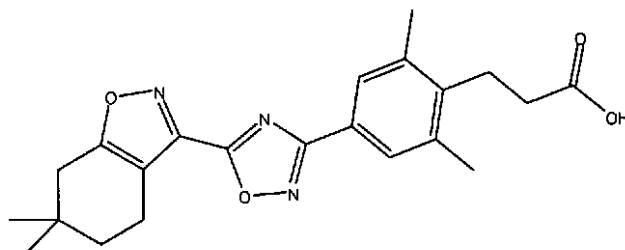


Se obtuvo (100% de rendimiento) a partir del Ejemplo 64 siguiendo el Método General

- 20 5.
 LRMS: m/z 408 ($M+1$)⁺
 Tiempo de retención: 17,66 min (Método C)
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,2 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,4 (s, 2 H) 2,8 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 6,8 (s, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,7 (s, 2 H)

EJEMPLO 66

- Ácido 3-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoico**



Se obtuvo (69% de rendimiento) a partir de la Preparación 122 siguiendo el Método General 4.

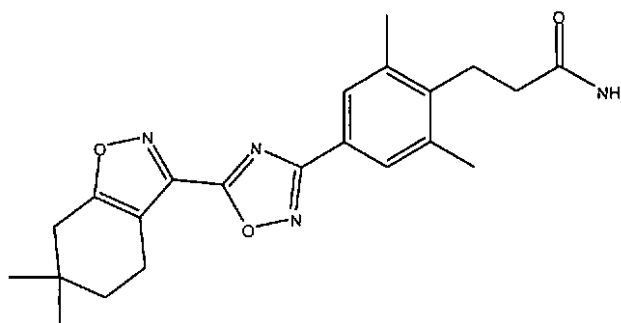
LRMS: m/z 396 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 19,76 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 2,5 (s, J = 1,8 Hz, 2 H) 2,6 (s, 2 H) 2,8 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,3 (s, 6 H) 7,7 (s, 2 H) 12,3 (s, 1 H)

EJEMPLO 67

10 **3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanamida**



Se obtuvo (97% de rendimiento) a partir del Ejemplo 66 siguiendo el Método General 5.

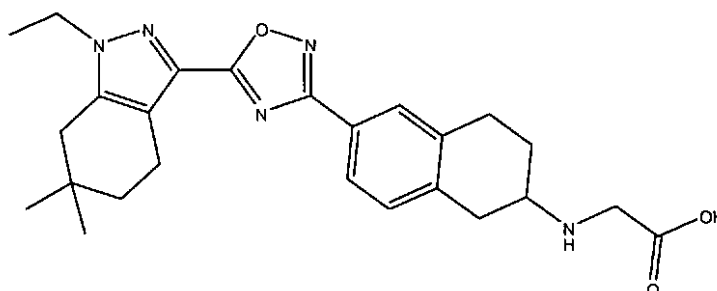
LRMS: m/z 395 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 18,55 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,2 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,6 (s, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 6,8 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,7 (s, 2 H)

EJEMPLO 68

20 **Ácido 2-(6-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)etanoico**



Se obtuvo (10% de rendimiento) a partir del Ejemplo 62 y ácido 2-oxoacético siguiendo el Método General 8.

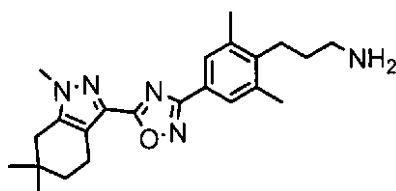
LRMS: m/z 450 ($M+1$)⁺

25 Tiempo de retención: 15,61 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,8 (s, 6 H) 1,1 (t, 3 H) 1,3 (c, $J = 5,7$ Hz, 2 H) 1,5 (m, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,6 (m, 5 H) 2,7 (m, 2 H) 3,0 (s, 2 H) 3,9 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H) 7,1 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H) 7,6 (m, 2 H)

EJEMPLO 69

- 5 **3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propan-1-amina**



Se obtuvo (27% de rendimiento) a partir del Ejemplo 65 siguiendo el Método General 7.

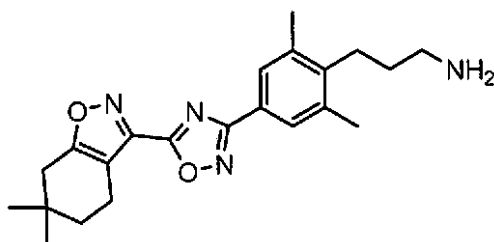
LRMS: m/z 394 ($M+1$) $^+$

- 10 Tiempo de retención: 13,45 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,7 (m, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 7,7 (s, 2 H) 7,9 (m, 3 H).

EJEMPLO 70

- 15 **3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propan-1-amina**



Se obtuvo (21% de rendimiento) a partir del Ejemplo 67 siguiendo el Método General 7.

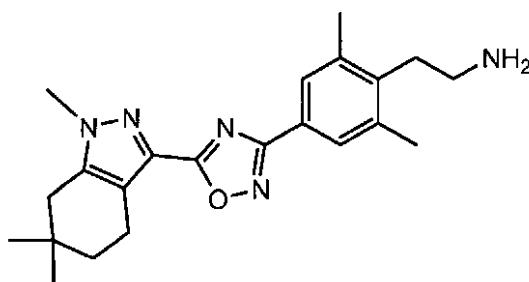
LRMS: m/z 381 ($M+1$) $^+$

- 20 Tiempo de retención: 14,28 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,7 (s, 2 H) 2,7 (m, 2 H) 2,8 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 7,8 (s, 2 H) 8,0 (s, 3 H)

EJEMPLO 71

- 25 **2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanamina**



Se obtuvo (23% de rendimiento) a partir del Ejemplo 64 siguiendo el Método General 6.

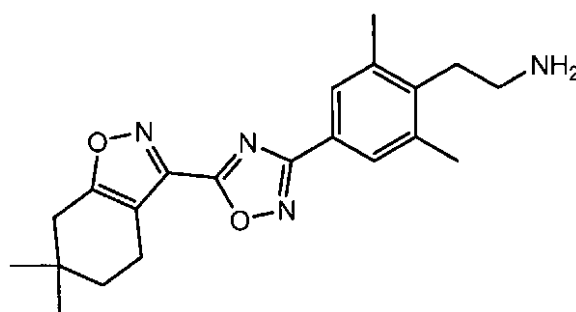
LRMS: m/z 380 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,75 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 3,0 (m, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 7,7 (s, 2 H) 8,1 (s, 3 H)

5 EJEMPLO 72

2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)etanamina



Se obtuvo (43% de rendimiento) a partir del Ejemplo 66 siguiendo el Método General 6.

10

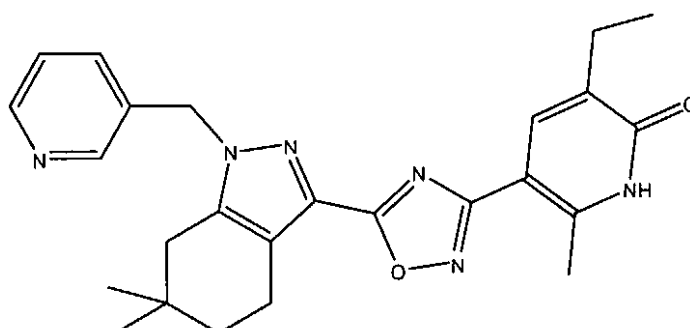
LRMS: m/z 367 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,54 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,4 (s, J = 8,2 Hz, 6 H) 2,7 (s, 2 H) 2,8 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 7,8 (s, 2 H) 8,1 (s, 3 H)

15 EJEMPLO 73

5-(5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona



Se obtuvo (8% de rendimiento) a partir de la Preparación 125 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

20

LRMS: m/z 445 ($M+1$)⁺

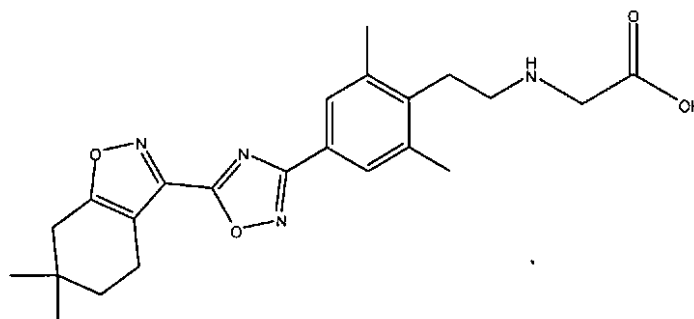
Tiempo de retención: 16,64 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,3 (t, 3 H) 1,6 (m, 2 H) 2,3 (s, 2 H) 2,6 (c, J = 7,4 Hz, 2 H) 2,8 (s, 3 H) 2,9 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 5,4 (s, 2 H) 7,3 (dd, 1 H) 7,5 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H) 8,1 (s, 1 H) 8,6 (m, 2 H) 11,9 (s, 1 H)

25

EJEMPLO 74

Ácido 2-(dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)etanoico



Se obtuvo (20% de rendimiento) a partir de la Preparación 128 siguiendo el Método General 3.

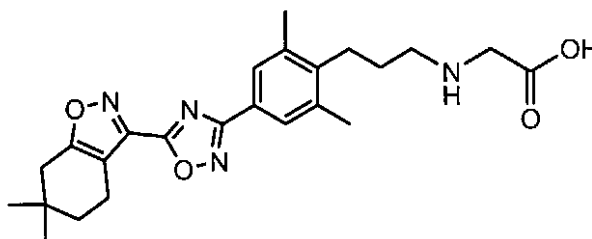
LRMS: m/z 425 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 16,48 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,6 (s, 2 H) 2,8 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,8 (d, J = 16,4 Hz, 2 H) 3,0 (d, J = 9,8 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 7,7 (s, 2 H)

EJEMPLO 75

10 **Ácido 2-(3-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propilamino)etanoico**



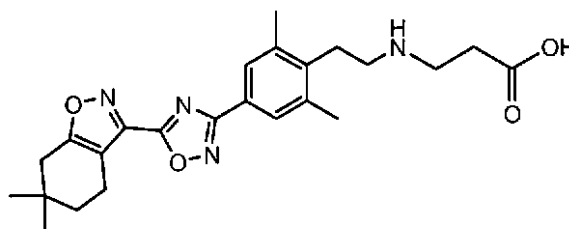
Se obtuvo (15% de rendimiento) a partir de la Preparación 129 siguiendo el Método General 3.

15 LRMS: m/z 439 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,16 min (Método C)

EJEMPLO 76

Ácido 3-(dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)propanoico



20

Se obtuvo (42% de rendimiento) a partir de la Preparación 130 siguiendo el Método General 3.

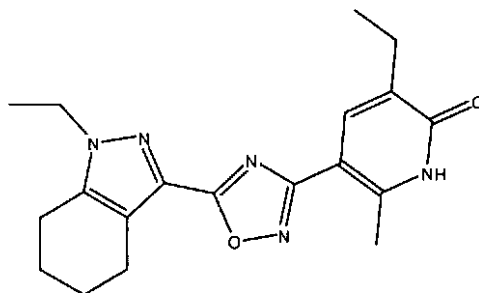
LRMS: m/z 439 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,99 min (Método C)

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (m, J = 6,7 Hz, 2 H) 2,6 (s, 2 H) 2,8 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,0 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 7,7 (s, 2 H)

EJEMPLO 77

3-Etil-5-(5-(1-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona



- 5 Se obtuvo (63% de rendimiento) a partir de la Preparación 131 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

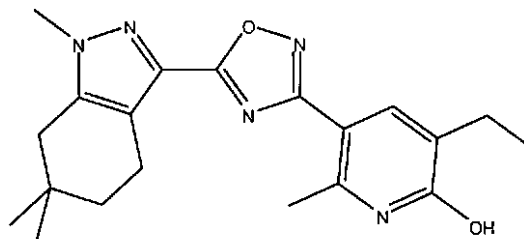
LRMS: m/z 433 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,98 min (Método C)

- 10 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,3 (t, 3 H) 1,5 (t, 3 H) 1,9 (m, 4 H) 2,6 (m, 4 H) 2,8 (m, 3 H) 2,9 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H) 4,2 (c, $J = 7,4$ Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 12,0 (s, 1 H)

EJEMPLO 78

3-Etil-6-metil-5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol



15

- Se obtuvo (26% de rendimiento) a partir de la Preparación 135 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

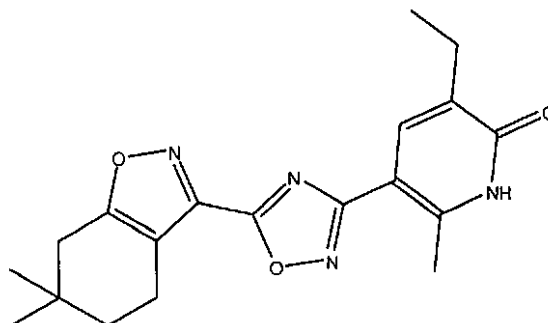
LRMS: m/z 368 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,40 min (Método C)

- 20 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,2 (m, 5 H) 2,4 (s, 2 H) 2,6 (m, 2 H) 2,7 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,9 (s, 3 H) 8,0 (s, 1 H) 10,4 (s, 1 H)

EJEMPLO 79

5-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona



25

Se obtuvo (80% de rendimiento) a partir de la Preparación 136 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

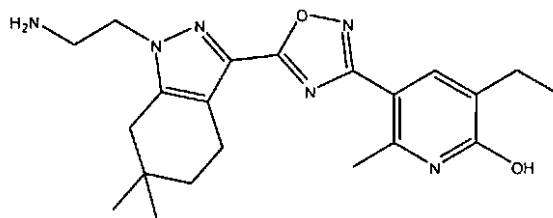
LRMS: m/z 355 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,34 min (Método C)

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,3 (t, J = 7,5 Hz, 3 H) 1,7 (m, 2 H) 2,6 (m, 4 H) 2,8 (s, 3 H) 2,8 (m, 2 H) 8,0 (s, 1 H) 12,4 (s, 1 H)

EJEMPLO 80

5-(5-(1-(2-Aminoetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2-ol



10

Se obtuvo (82% de rendimiento) a partir de la Preparación 137 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

LRMS: m/z 397 (M+1)⁺

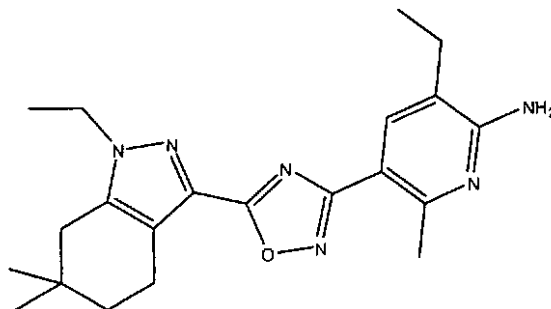
Tiempo de retención: 11,07 min (Método C)

- 15 ¹H RMN (300 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,2 (t, J = 7,5 Hz, 3 H) 1,7 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,6 (m, 4 H) 2,7 (s, 3 H) 2,9 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 3,5 (m, 2 H) 4,4 (m, 2 H) 8,0 (s, 1 H)

EJEMPLO 81

3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-amina

20



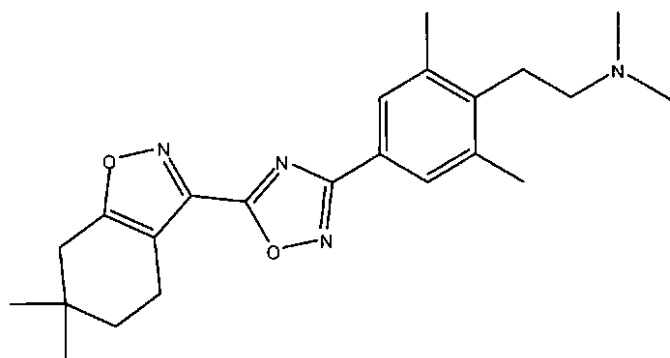
Se obtuvo (28% de rendimiento) a partir de la Preparación 140 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 41.

LRMS: m/z 381 (M+1)⁺

- 25 Tiempo de retención: 13,75 min (Método C)

EJEMPLO 82

2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetiletanamina



Se obtuvo (40% de rendimiento) a partir del Ejemplo 72 y formaldehído siguiendo el Método General 8.

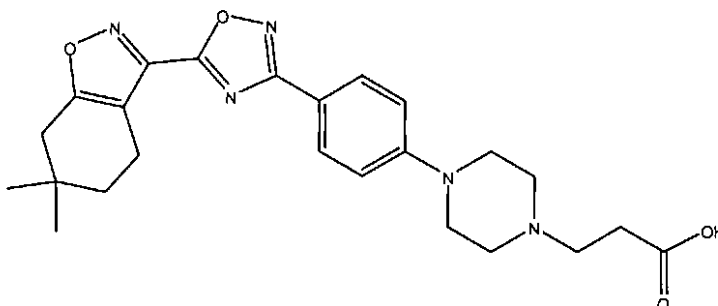
LRMS: m/z 395 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 13,72 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H) 2,6 (s, 2 H) 2,7 (m, $J = 9,4$ Hz, 2 H) 2,8 (s, 6 H) 3,1 (m, 2 H) 6,5 (s, 1 H) 7,7 (s, 2 H)

EJEMPLO 83

10 **Ácido 3-(4-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico**



Se obtuvo (47% de rendimiento) a partir de la Preparación 147 siguiendo el Método General 3.

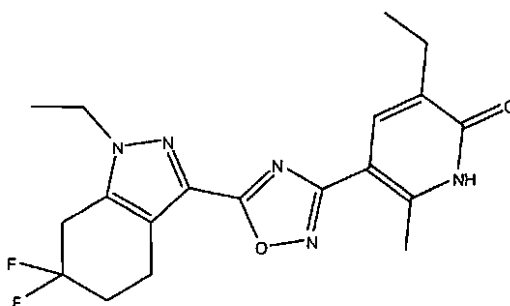
15 LRMS: m/z 452 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,28 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 2,4 (m, $J = 7,0$, 7,0 Hz, 2 H) 2,6 (m, 2 H) 2,6 (s, 2 H) 2,8 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 3,3 (s, 8 H) 7,1 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H) 7,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H)

20 EJEMPLO 84

3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona



Se obtuvo (30% de rendimiento) a partir de la Preparación 148 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

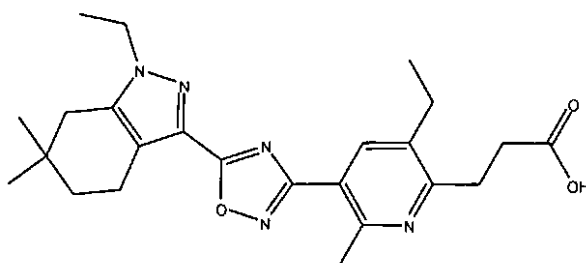
LRMS: m/z 390 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,66 min (Método C)

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,3 (m, 3 H) 1,5 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,3 (m, 2 H) 2,6 (c, J = 7,3 Hz, 2 H) 2,8 (s, 3 H) 3,2 (m, 4 H) 4,2 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 12,3 (s, 1 H)

EJEMPLO 85

- 10 **Ácido 3-(3-etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-il)propanoico**



Se obtuvo (96% de rendimiento) a partir de la Preparación 154 siguiendo el Método General 3.

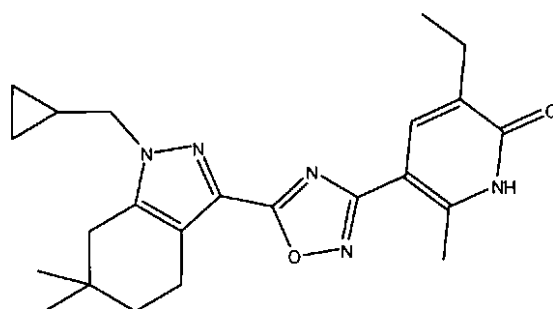
LRMS: m/z 438 (M+1)⁺

- 15 Tiempo de retención: 18,79 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,3 (m, 3 H) 1,5 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,7 (m, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 2,9 (m, 7 H) 3,2 (m, 2 H) 4,2 (m, 2 H) 8,4 (s, 1 H)

EJEMPLO 86

- 20 **5-(5-(1-(Ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona**



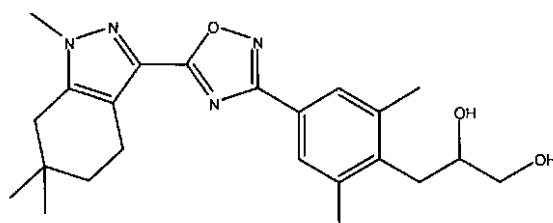
Se obtuvo (30% de rendimiento) a partir de la Preparación 159 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 18.

- 25 LRMS: m/z 408 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,41 min (Método C)

- 30 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,4 (m, 2 H) 0,6 (m, 2 H) 1,1 (s, 6 H) 1,3 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,3 (m, 1 H) 1,6 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,6 (c, J = 7,6 Hz, 2 H) 2,8 (s, 3 H) 2,9 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 4,0 (d, J = 6,9 Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 12,3 (s, 1 H)

EJEMPLO 87

3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propano-1,2-diol

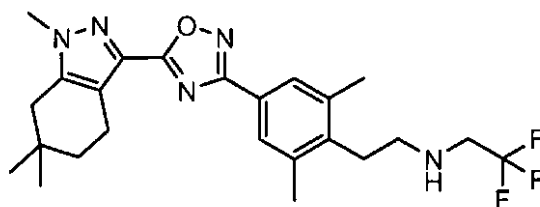
- 5 A una solución de la Preparación 162 (1,7 g, 4,5 mmol) en una mezcla de THF/terc-butanol (35 ml/5 ml) se le añadieron 1-óxido de 4-metilmorfolina (1,07 g, 9,1 mmol) y óxido de osmio (VIII) (555 μ l, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. Después, se añadió una solución al 40% de Na₂SO₃ y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1,72 g del compuesto del título (92% de rendimiento).

LRMS: m/z 411 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,80 min (Método C)

EJEMPLO 88

- 15 **N-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)-2,2,2-trifluoroetanamina**



Se obtuvo (82% de rendimiento) a partir de la Preparación 163 y 2,2,2-trifluoroetanamina siguiendo el Método General 8.

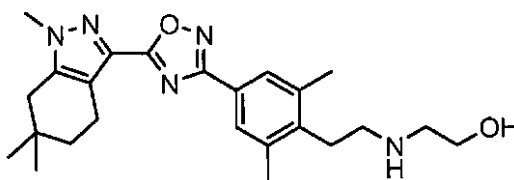
- 20 LRMS: m/z 462 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,74 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (m, 2 H) 2,5 (m, 8 H) 3,8 (s, 3 H) 7,7 (s, 2 H)

EJEMPLO 89

- 25 **2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)etanol**



Se obtuvo (48% de rendimiento) a partir de la Preparación 163 y 2-aminoetanol siguiendo el Método General 8.

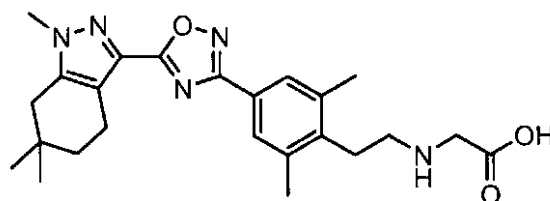
- 30 LRMS: m/z 424 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,86 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,1 (m, 4 H) 3,7 (s, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 5,3 (s, 1 H) 7,7 (s, 2 H)

5 EJEMPLO 90

Ácido 2-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)etanoico



Se obtuvo (25% de rendimiento) a partir de la Preparación 163 y ácido 2-aminoacético siguiendo el Método General 8.

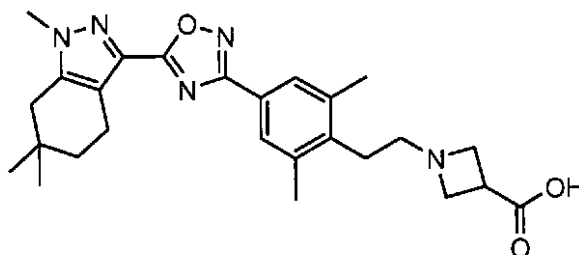
LRMS: m/z 438 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 15,57 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,8 (m, $J = 5,9, 5,9$ Hz, 2 H) 3,0 (m, $J = 15,3$ Hz, 2 H) 3,1 (m, $J = 10,6$ Hz, 2 H) 3,7 (dd, $J = 14,5, 4,7$ Hz, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 3,9 (s, 2 H) 7,7 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

15 EJEMPLO 91

Ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico



Se obtuvo (74% de rendimiento) a partir de la Preparación 163 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el Método General 8.

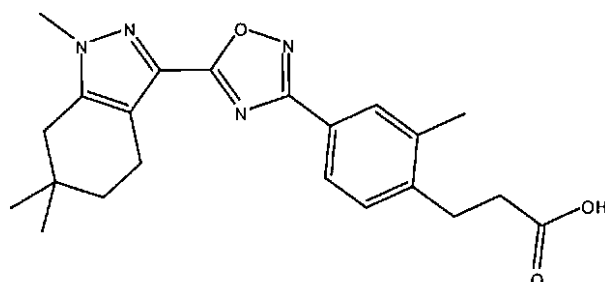
LRMS: m/z 464 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 14,72 min (Método C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,4 (s, 2 H) 2,8 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,2 (m, 2 H) 3,6 (m, 1 H) 3,8 (s, 3 H) 4,2 (m, 4 H) 7,7 (s, 2 H)

25 EJEMPLO 92

Ácido 3-(2-metil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico



Se obtuvo (20% de rendimiento) a partir de la Preparación 164 siguiendo el Método General 3.

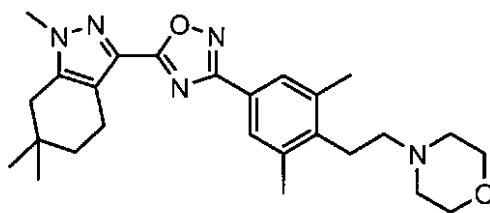
LRMS: m/z 395 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 18,71 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (s, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,5 (m, 4 H) 2,8 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 7,4 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,8 (m, J = 10,2 Hz, 2 H)

EJEMPLO 93

10 **4-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)morfolina**



Se obtuvo (87% de rendimiento) a partir de la Preparación 163 y morfolina siguiendo el Método General 8.

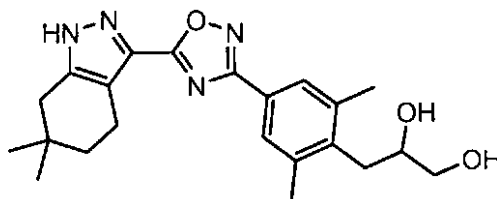
15 LRMS: m/z 450 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,20 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,5 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (t, J = 5,7 Hz, 2 H) 3,2 (m, 4 H) 3,6 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,0 (m, 4 H) 7,7 (s, 2 H) 11,6 (s, 1 H)

20 EJEMPLO 94

3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol



25 Se obtuvo (68% de rendimiento) a partir de la Preparación 168 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 87.

LRMS: m/z 397 ($M+1$)⁺

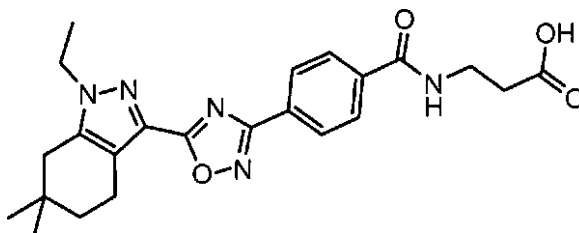
Tiempo de retención: 17,12 min (Método C)

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,4 (s,

6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 1 H) 4,7 (m, 2 H) 7,7 (s, 2 H)

EJEMPLO 95

Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilamido)propanoico



5

Se obtuvo (47% de rendimiento) a partir de la Preparación 170 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 438 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,19 min (Método C)

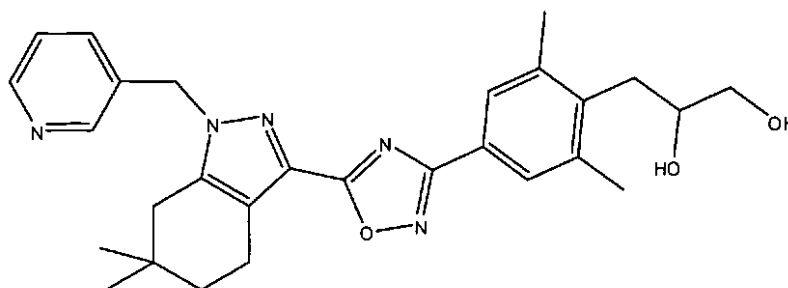
10

¹H RMN (300 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,6 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,5 (s, 2 H) 2,6 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 2,9 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 3,7 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 4,2 (c, J = 7,3 Hz, 2 H) 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 8,2 (d, J = 8,4 Hz, 2 H)

EJEMPLO 96

15

3-(4-(5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol



Se obtuvo (52% de rendimiento) a partir de la Preparación 171 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 87.

20

LRMS: m/z 488 ($M+1$)⁺

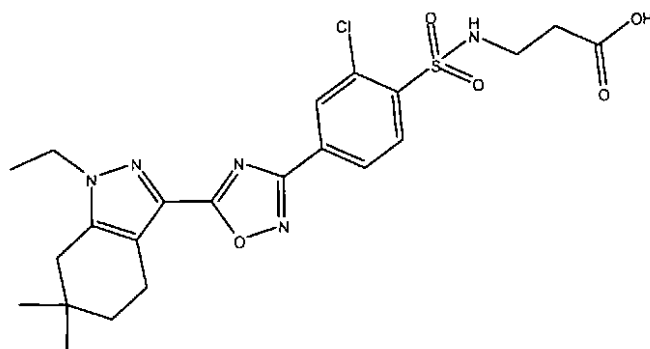
Tiempo de retención: 17,14 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,9 (m, 4 H) 3,6 (m, 1 H) 3,7 (m, 1 H) 4,0 (m, 1 H) 5,4 (s, 2 H) 7,3 (m, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,9 (s, 2 H) 8,5 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 8,6 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1 H)

25

EJEMPLO 97

Ácido 3-(2-cloro-4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilsulfonamido)propanoico



Se obtuvo (84% de rendimiento) a partir de la Preparación 173 siguiendo el Método General 4.

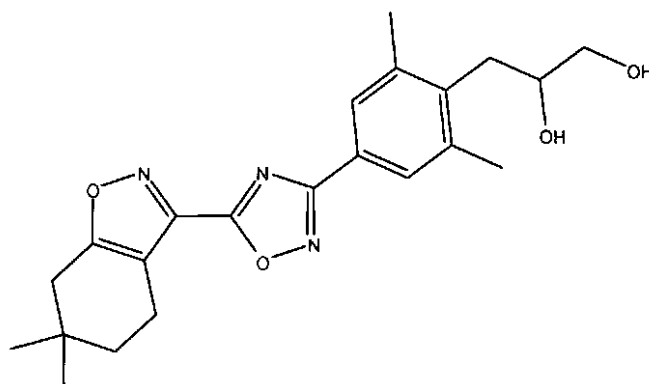
LRMS: m/z 423 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 5,08 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,4 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,6 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H) 2,4 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H) 2,6 (s, 2 H) 2,9 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 3,2 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H) 4,2 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H) 8,2 (m, 3 H)

EJEMPLO 98

10 **3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol**



Se obtuvo (52% de rendimiento) a partir de la Preparación 176 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 87.

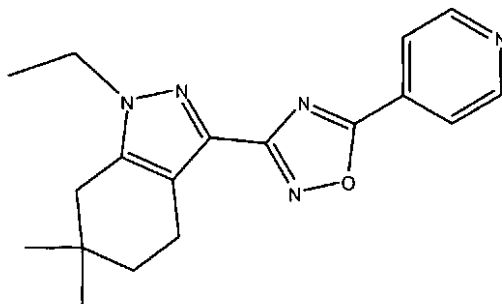
15 LRMS: m/z 398 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,47 min (Método B)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,6 (s, 2 H) 2,7 (m, 1 H) 2,8 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H) 2,9 (dd, $J = 13,6, 3,7$ Hz, 1 H) 3,4 (m, 2 H) 3,7 (m, 1 H) 4,7 (m, 2 H) 7,7 (s, 2 H)

20 EJEMPLO 99

3-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (72%) a partir de ácido isonicotínico y la Preparación 179 siguiendo el Método General 2.

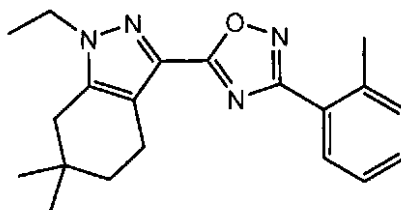
LRMS: m/z 324 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 17,77 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,3 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,5 (t, J = 6,5 Hz, 2 H) 2,5 (s, 2 H) 2,7 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,1 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 8,1 (dd, 2 H) 8,9 (dd, 2 H)

EJEMPLO 100

10 **5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-o-tolil-1,2,4-oxadiazol**



A una solución de la Preparación 181 (50 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y agua (1 ml) se le añadieron PdCl₂ (6 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (196 mg, 0,6 mmol) y se calentó a 120°C en condiciones de microondas durante 2 h. La reacción en
15 bruto se purificó siguiendo el Método de Purificación General para producir 17 mg del compuesto del título (42% de rendimiento).

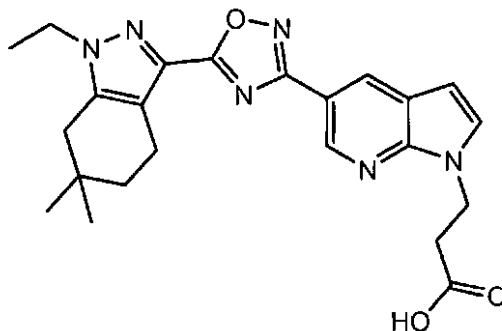
LRMS: m/z 337 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 20,82 min (Método C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,3 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,5 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,48 (s, 2 H) 2,8 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 4,1 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 8,0 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

EJEMPLO 101

Ácido 3-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)propanoico



25

Se obtuvo (82%) a partir de la Preparación 183 siguiendo el Método General 3.

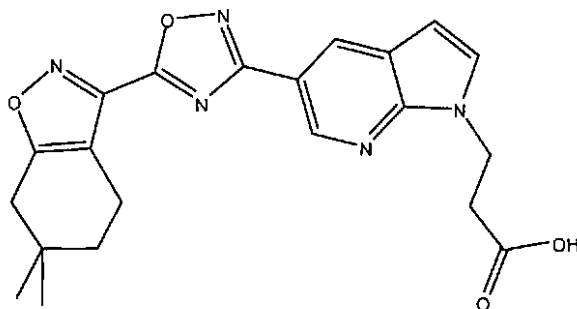
LRMS: m/z 435 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,68 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H) 1,6 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,9 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H) 3,0 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H) 4,2 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H) 4,6 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H) 6,5 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H) 7,3 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H)

EJEMPLO 102

Ácido 3-(5-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanoico



Se obtuvo (86%) a partir de la Preparación 186 siguiendo el Método General 3.

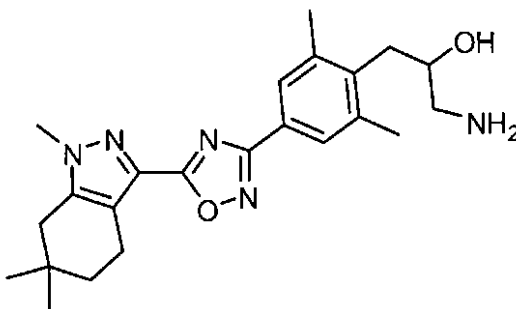
LRMS: m/z 408 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,68 min (Método C)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,7 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H) 2,6 (s, 2 H) 2,9 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H) 3,0 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H) 4,7 (t, $J = 6,5$ Hz, 1 H) 6,6 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H) 7,4 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H) 8,7 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) 9,1 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H)

EJEMPLO 103

1-amino-3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-2-ol



A una suspensión de Ejemplo 87 (200 mg, 0,49 mmol) en THF (7 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,17 mL, 0,98 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,042 mL, 0,54 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 2h. Después se añadió amoníaco 7N en metanol (1,7 mL, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó durante dos días a 75°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó de acuerdo con el Método de Purificación General. El sólido así obtenido se redisolvió en HCl 4M en dioxano (5 mL) y se agitó durante una noche a t.a.

Después el disolvente se separó y el producto se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título (36% de rendimiento) como sal hidrocioruro.

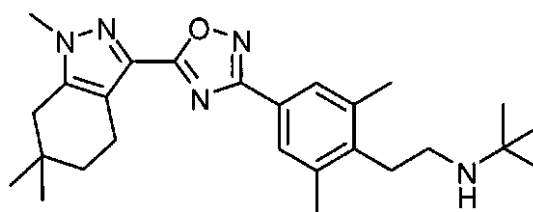
LRMS: m/z 410 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,29 min (Método C)

- 5 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,55 (t, $J=5,86$ Hz, 2 H) 2,41 (s, 6 H) 2,45 (s, 2H) 2,68 - 2,97 (m, 6 H) 3,82 (s, 3 H) 3,98 (s, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 7,72 (s, 2 H) 8,04 (s, 3 H).

EJEMPLO 104

- 10 **N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-metilpropan-2-amina**



Se obtuvo (95% de rendimiento) a partir de la Preparación 163 y 2-metilpropan-2-amina siguiendo el Método General 8.

- 15 LRMS: m/z 436 ($M+1$)⁺

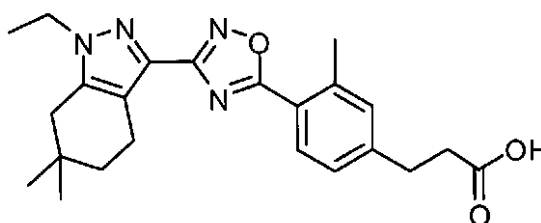
Tiempo de retención: 13,89 min (Método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,33 (s, 9 H) 1,55 (t, $J=5,95$ Hz, 2 H) 2,45 (s, 6 H) 2,50 (s, 2 H) 2,80 (t, $J=5,95$ Hz, 2 H) 2,86 - 2,96 (m, 2 H) 3,01 - 3,19 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,75 (s, 2 H) 9,10 (s, 2 H).

20

EJEMPLO 105

ácido 3-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilfenil}propanoico



- 25 Se obtuvo (95% de rendimiento) a partir de la Preparación 187 siguiendo el Método General 4.

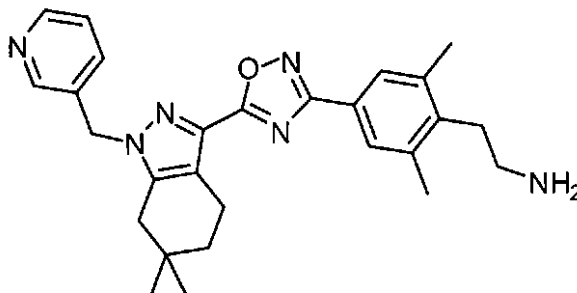
LRMS: m/z 409 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 19,51 min (Método C)

- 30 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,5 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 2,6 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H) 2,7 (s, 3 H) 2,7 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 2,9 (t, $J=7,4$ Hz, 4 H) 4,1 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 8,0 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 106

[2-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)etil)amina



Se obtuvo (26% de rendimiento) a partir de la Preparación 172 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 38.

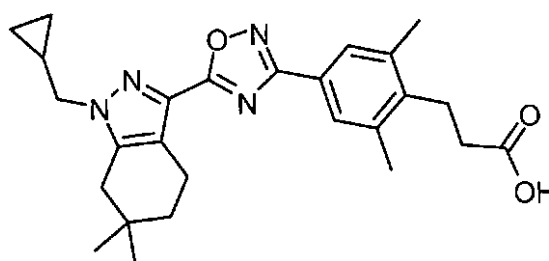
LRMS: m/z 457 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,36 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 1,04 - 1,20 (m, 2 H) 1,69 (t, *J*=4,94 Hz, 2 H) 2,53 - 2,65 (m, 2 H) 2,87 - 3,20 (m, 4 H) 3,34 (s ancho, 12 H) 5,69 (s, 2 H) 7,85 (s, 2 H) 8,06 - 8,15 (m, 1 H) 8,46 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 8,81 - 8,89 (m, 2 H).

EJEMPLO 107

ácido 3-(4-{5-[1-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico



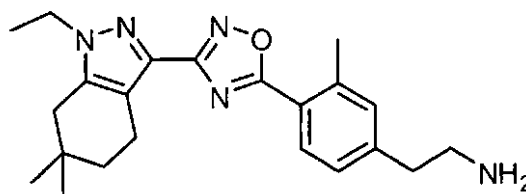
Se obtuvo (72% de rendimiento) a partir de la Preparación 190 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 449 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 20,55 min (Método C)

EJEMPLO 108

(2-(4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilfenil)etil)amina



Se obtuvo (22% de rendimiento) a partir de la Preparación 190 siguiendo el Método General 6.

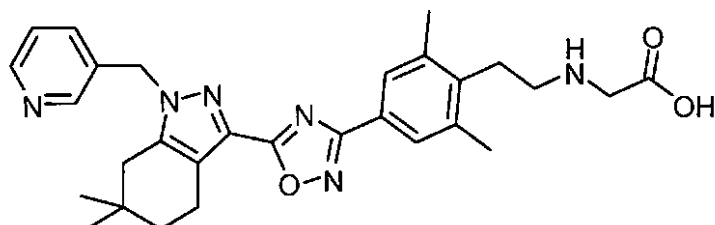
LRMS: m/z 380 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,21 min (Método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,5 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 2,5 (s, 3 H) 2,7 (s, 2 H) 2,7 (m, 2 H) 3,0 (m, $J=7,8$ Hz, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 4,1 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 8,0 (s, 3 H) 8,1 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 109

N-[2-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)etil]glicina



Se obtuvo (13% de rendimiento) a partir de la Preparación 191 siguiendo el Método General 3.

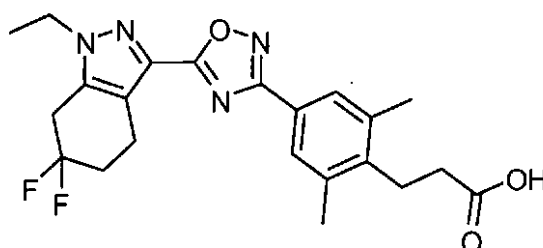
LRMS: m/z 515 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,90 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, $J=4,7$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,8 (t, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 3,6 (s, 2 H) 4,0 (s, 2 H) 5,6 (s, 2 H) 7,7 (s, 1 H) 7,7 (s, 2 H) 7,9 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H).

EJEMPLO 110

ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propanoico



Se obtuvo (82% de rendimiento) a partir de la Preparación 192 siguiendo el Método General 4.

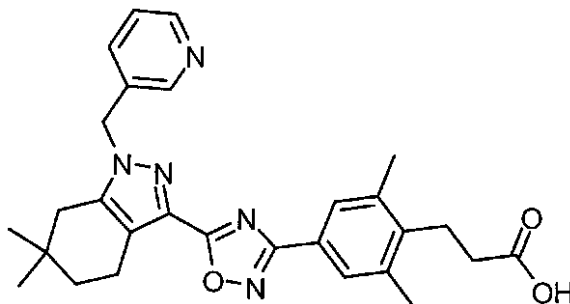
LRMS: m/z 431 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,68 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,51 (t, $J=7,28$ Hz, 3 H) 2,31 (tt, $J=13,70, 7,04$ Hz, 2 H) 2,43 (s, 6 H) 2,50 - 2,61 (m, 2 H) 2,99 - 3,30 (m, 6 H) 4,20 (q, $J=7,14$ Hz, 2 H) 7,88 (s, 2 H).

EJEMPLO 111

ácido 3-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico



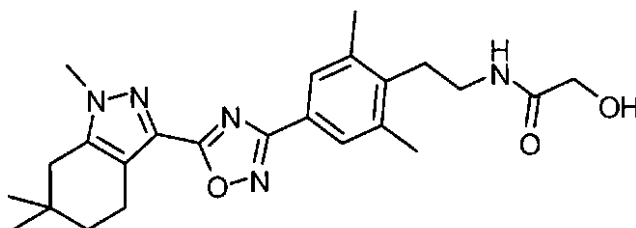
Se obtuvo (71% de rendimiento) a partir de la Preparación 193 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 486 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,64 min (Método C)

EJEMPLO 112

N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-hidroxiacetamida



Se obtuvo (28% de rendimiento) a partir del Ejemplo 71 y ácido 2-hidroxiacético siguiendo el Método General 5.

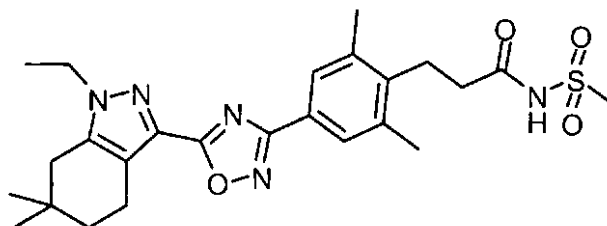
LRMS: m/z 438 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,97 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (t, $J=6,3$ Hz, 4 H) 3,2 (m, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 5,5 (s, 3 H) 7,7 (s, 2 H) 8,1 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 113

3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}-N-(metilsulfonil)propanamida



Se obtuvo (29% de rendimiento) a partir del Ejemplo 7 y metanosulfonamida siguiendo el Método General 5.

LRMS: m/z 500 ($M+1$)⁺

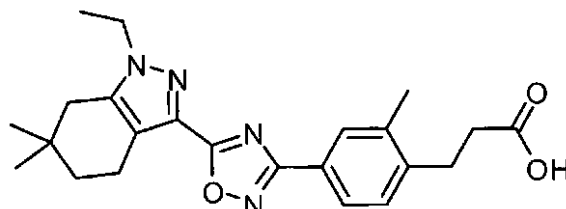
Tiempo de retención: 19,34 min (Método C)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 1,6 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,4 (s, 2 H) 2,5 (t, 2 H) 2,9 (t, 2 H) 3,1 (t, 2 H) 3,3 (s, 3 H) 4,2 (q, $J=7,4$ Hz, 2 H) 7,9 (s, 2 H).

5

EJEMPLO 114

ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}propanoico



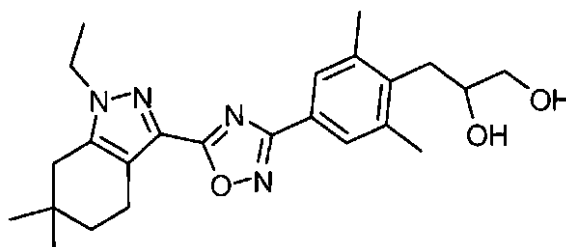
- 10 Se obtuvo (45% de rendimiento) a partir de la Preparación 194 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 409 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 19,43 min (Método C)

15 EJEMPLO 115

3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propano-1,2-diol



- 20 Se obtuvo (62% de rendimiento) a partir de la Preparación 195 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87.

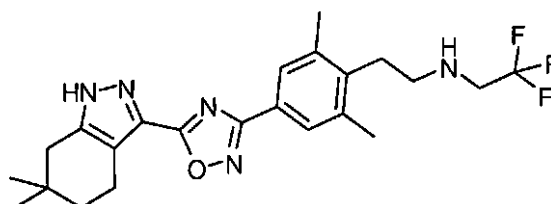
LRMS: m/z 425 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,65 min (Método C)

- 25 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,35 (t, $J=7,12$ Hz, 3 H) 1,56 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 2,40 (s, 6 H) 2,58 - 2,88 (m, 4 H) 3,34 - 3,44 (m, 2 H) 3,54 - 3,73 (m, 1 H) 4,15 (q, $J=7,12$ Hz, 2 H) 4,58 - 4,78 (m, 2 H) 7,69 (s, 2 H).

EJEMPLO 116

N-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)-2,2,2-trifluoroetanamina



Se obtuvo (37% de rendimiento) a partir de la Preparación 169 siguiendo el Método General 8.

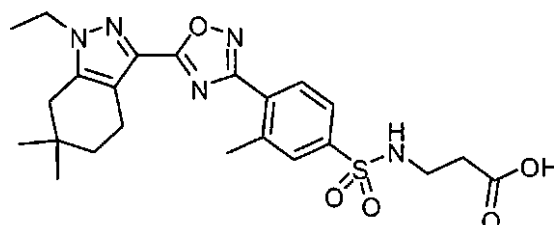
LRMS: m/z 448 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 19,06 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, $J=6,0$ Hz, 2 H) 2,4 (m, 8 H) 2,8 (t, $J=5,9$ Hz, 2 H) 3,1 (m, 4 H) 4,2 (m, 2 H) 7,8 (s, 2 H).

EJEMPLO 117

10 **N-({4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}sulfonil)-beta-alanina**



Se obtuvo (79% de rendimiento) a partir de la Preparación 196 siguiendo el Método General 4.

15 LRMS: m/z 488 ($M+1$)⁺

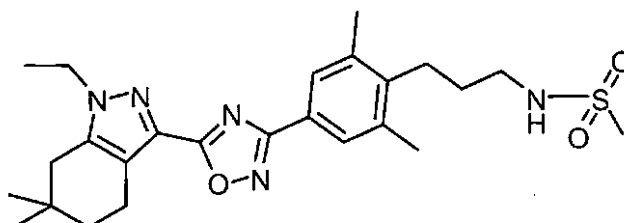
Tiempo de retención: 18,06 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,35 (t, $J=7,28$ Hz, 3 H) 1,56 (t, $J=5,36$ Hz, 2 H) 2,38 (t, $J=6,73$ Hz, 4 H) 2,69 (s, 3 H) 2,80 (t, $J=5,91$ Hz, 2 H) 2,93 - 3,07 (m, 2 H) 4,07 - 4,24 (m, 2 H) 7,77 - 7,90 (m, 2 H) 8,21 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 12,29 (s ancho, 1 H).

20

EJEMPLO 118

N-(3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propil)metanosulfonamida



25

A una solución del compuesto del título del Ejemplo 49 (42 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (50 μ L, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después, se añadió cloruro de metanosulfonilo (9,56 μ L, 0,12 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió más diclorometano y la capa

orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal usando hexano/AcOEt (de 1/1 a 1/2) y diclorometano/MeOH (95/5) para dar el compuesto del título (6,5% de rendimiento).

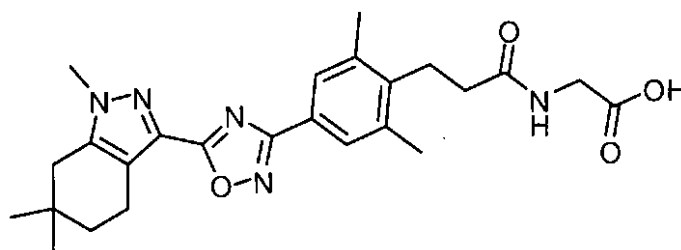
LRMS: m/z 486 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 19,52 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,3 (m, 3 H) 1,5 (t, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,4 (s, 2 H) 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H) 3,0 (s, 3 H) 3,3 (m, $J=7,0, 7,0, 7,0$ Hz, 2 H) 4,2 (q, 2 H) 7,9 (s, 2 H).

10 EJEMPLO 119

N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propanoil)glicina



Se obtuvo (66% de rendimiento) a partir de la Preparación 200 siguiendo el Método

15 General 4.

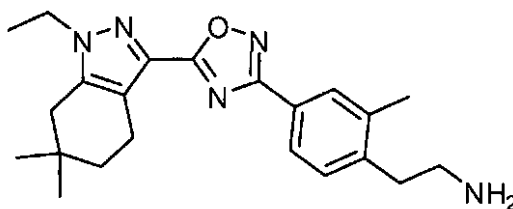
LRMS: m/z 466 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,81 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,55 (t, $J=5,87$ Hz, 2 H) 2,26 - 2,34 (m, 2 H) 2,39 (s, 6 H) 2,47 (s, 2 H) 2,80 (t, $J=5,67$ Hz, 2 H) 2,84 - 2,94 (m, 2 H) 3,76 (d, $J=5,87$ Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 7,70 (s, 2 H) 8,23 (t, $J=5,48$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 120

(2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}etil)amina



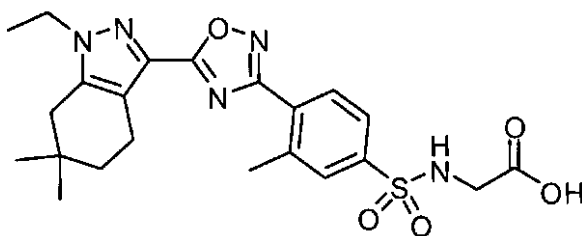
Se obtuvo (13% de rendimiento) a partir del Ejemplo 114 siguiendo el Método General 6.

LRMS: m/z 380 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,92 min (Método C)

EJEMPLO 121

N-({4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}sulfonyl)glicina



Se obtuvo (45% de rendimiento) a partir de la Preparación 201 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 474 (M+1)⁺

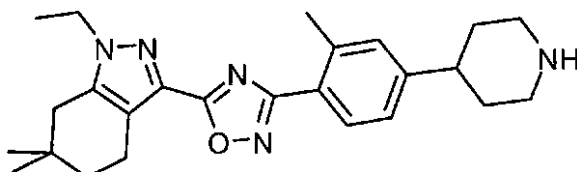
5 Tiempo de retención: 18,15 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,35 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 1,52 - 1,63 (m, 2 H) 2,45 - 2,55 (m, 2 H) 2,68 (s, 3 H) 2,77 - 2,86 (m, 2 H) 3,66 (d, *J*=6,04 Hz, 2 H) 4,09 - 4,26 (m, 2 H) 7,81 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 8,23 (t, *J*=6,18 Hz, 1 H).

10

EJEMPLO 122

1-etil-6,6-dimetil-3-[3-(2-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



15 Se obtuvo (81% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 205 siguiendo el Método General 4, calentando a 50°C.

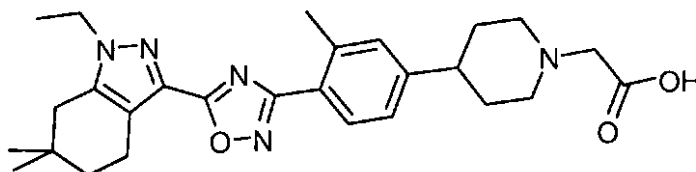
LRMS: m/z 420 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,47 min (Método C)

20 ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,34 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H) 1,55 (m, 2 H) 1,98-1,84 (m, 4 H) 2,60 (s, 3 H) 2,88-3,07 (m, 2 H) 2,97 (m, 4 H) 4,15 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H) 7,26 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H) 7,98 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H).

EJEMPLO 123

25 **ácido (4-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)acético**



El éster etílico se obtuvo a partir del Ejemplo 122 y 2-bromoacetato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 185 usando el carbonato de sodio a t.a.

Después, a una solución del intermedio así obtenido (30 mg, 0,06 mmol) en

30 THF/MeOH (4,5/1,2 mL) se añadió una solución de LiOH.H₂O (10 mg, 0,24 mmol) en agua (0,75 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1h. Después, el disolvente se

separó, el producto bruto se resuspendió en agua (4 mL) y se añadió HCl al 10% (0,4 mL) hasta pH 1-2, al que se observó la precipitación del producto deseado. El disolvente se separó a vacío y el sólido se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado como sal hidrocloreto (52%).

5 LRMS: m/z 478 (M+1)⁺

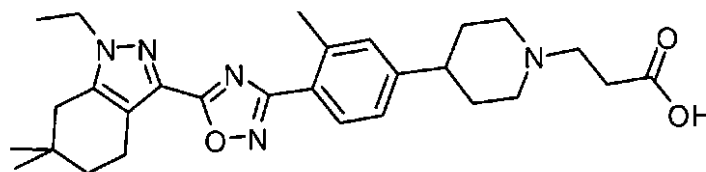
Tiempo de retención: 16,38 min (Método C)

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,55 (m, 2 H) 2,02-1,91 (m, 4 H) 2,59 (m, 2 H) 2,78 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,47 (d, J=11 Hz, 2 H) 3,81 (m, 2 H) 7,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,26 (d, J=7,7 Hz, 2 H) 7,97 (d, J=7,7 Hz, 1 H).

EJEMPLO 124

ácido 3-(4-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)propanoico

15



El éster etílico se obtuvo a partir del Ejemplo 122 y acrilato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 3. El producto final se obtuvo (33% de rendimiento) en forma de hidrocloreto a partir de este intermedio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 123.

20 LRMS: m/z 492 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,78 min (Método C)

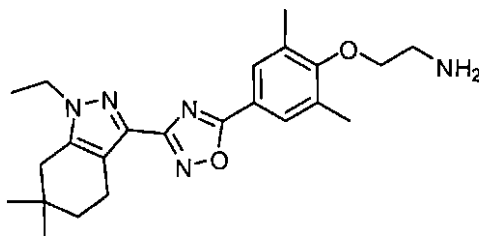
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,55 (m, 2 H) 1,94-1,11 (m, 4 H) 2,59 (m, 2 H) 2,66 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,47 (d, J=11 Hz, 2 H) 3,81 (m, 2 H) 7,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,26 (d, J=7,7 Hz, 2 H) 7,97 (d, J=7,7 Hz, 1 H).

25

EJEMPLO 125

(2-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimetilfenoxi}etil)amina

30



Se obtuvo (100% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 209 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 410 (M+1)⁺

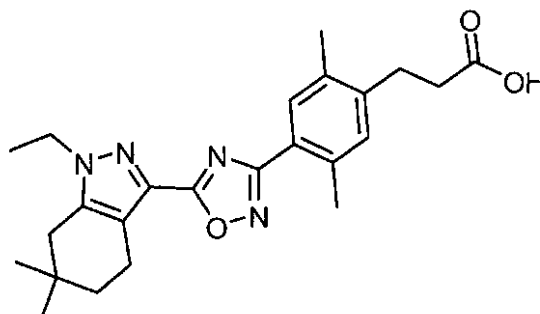
Tiempo de retención: 13,45 min (Método C)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,35 (m, 3 H) 1,55 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 2,40 (s, 6 H) 2,59 (s, 2 H) 2,66 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 3,30 (m, 2 H) 4,12 (m, 4 H) 7,91 (s, 2 H) 8,33 (s, 3 H).

5

EJEMPLO 126

ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,5-dimetilfenil}propanoico



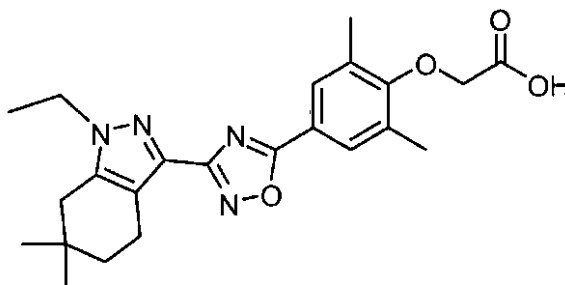
- 10 Se obtuvo (78% de rendimiento) como la sal de sodio a partir de la Preparación 212 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 423 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 19,77 min (Método C)

15 EJEMPLO 127

ácido 4-{3-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético



- 20 Se obtuvo (79% de rendimiento) como la sal de sodio a partir de la Preparación 218 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 425 ($M+1$) $^+$

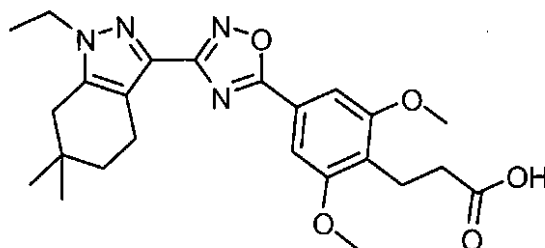
Tiempo de retención: 19,43 min (Método C)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,55 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 2,42 (m, 6 H) 2,53 (s, 2 H) 2,67 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 4,11 (m, 2 H)

- 25 4,16 (s, 2 H) 7,83 (s, 2 H).

EJEMPLO 128

ácido 3-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimetoxifenil}propanoico



El compuesto del título de la Preparación 237 (0,11 g, 0,21 mmol) se disolvió en ácido fórmico (0,35 mL, 9,34 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 24h. El disolvente se separó y el producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en fase normal usando 2% de MeOH en DCM, dando un sólido blanco que se disolvió en MeOH (1 mL), se añadió metóxido de sodio (0,010 g, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 65°C durante 2h. El disolvente se separó y el sólido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título como la sal de sodio (46%).

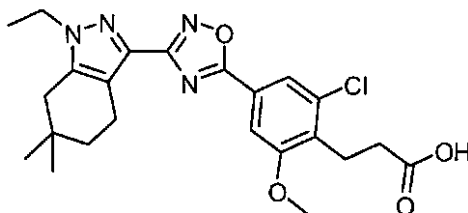
LRMS: m/z 455 ($M+1$)⁺

10 Tiempo de retención: 19,63 min (Método C)

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (s, 6 H) 1,44 (t, $J=6,8$ Hz, 3 H) 1,60 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 2,40 (s, 2 H) 2,56 (t, $J=8,2$ Hz, 2 H) 2,83 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 3,05 (t, $J=8,22$ Hz, 2 H) 3,91 (s, 6 H) 4,18 (c, $J=7,4$, 2 H) 7,44 (s, 2 H).

15 EJEMPLO 129

ácido 3-[2-cloro-4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-metoxifenil]propanoico



El éster *t*-butílico se obtuvo a partir de la Preparación 178 y la Preparación 240 siguiendo el Método General 2. Después se obtuvo el compuesto final (12% de rendimiento) como la sal de sodio a partir del intermedio previo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 128.

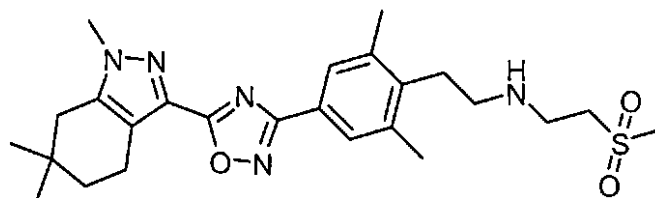
LRMS: m/z 459 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 20,43 min (Método C)

25 ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,33 (t, 3 H) 1,53 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 2,07 (m, 2 H) 2,47 (s, 2 H) 2,71 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,10 (c, $J=7,4$ Hz, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H).

EJEMPLO 130

30 **(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)[2-(metilsulfonil)etil]amina**



Se obtuvo (26% de rendimiento) a partir de la Preparación 163 y 2-(metilsulfonyl)etanamina siguiendo el Método General 8.

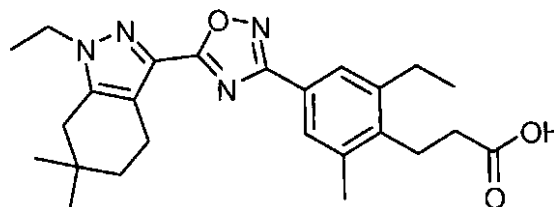
LRMS: m/z 486 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 13,01 min (Método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,55 (t, $J=6,44$ Hz, 2 H) 2,40 (s, 6 H) 2,47 (s, 2 H) 2,59 - 2,71 (m, 2 H) 2,75 - 2,86 (m, 4 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,25 (t, $J=6,83$ Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 7,70 (s, 2 H) 8,17 (s, 1 H)

10 EJEMPLO 131

ácido 3-{2-etil-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilfenil}propanoico



Se obtuvo (71% de rendimiento) como sal de sodio a partir de la Preparación 219 siguiendo el Método General 3.

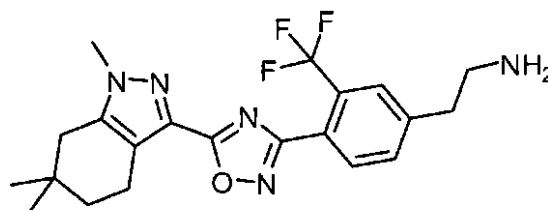
15

LRMS: m/z 437 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 20,30 min (Método C)

EJEMPLO 132

20 **(2-{3-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina**



Se obtuvo (25% de rendimiento) como sal hidrocioruro a partir del Ejemplo 204 siguiendo el Método General 6.

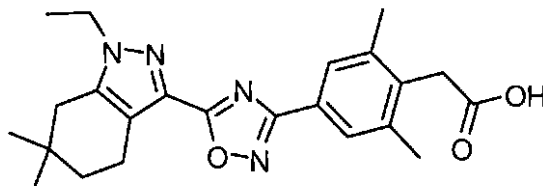
25 LRMS: m/z 420 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,72 min (Método C)

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,53 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H) 2,51 (s, 2 H) 2,69 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H) 3,12 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H) 3,22 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H) 3,81 (m, 3 H) 7,81 (m, 1 H) 7,92 (m, 2 H) 8,0 (m, 3 H).

30 EJEMPLO 133

ácido {4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acético



A una suspensión de la Preparación 195 (2,65 g, 6,79 mmol) en acetona/agua (26,5/13 mL) y AcOH (26,5 mL, 463 mmol) a 0°C se añadió lentamente KMnO₄ (3,22 g, 20,38 mmol) manteniendo la temperatura a 0°C. Después de dos días, la reacción se paró con K₂S₂O₈ en agua, se añadió AcOEt y la mezcla se filtró sobre Celite, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en fase normal con hexano/AcOEt (con 1% de AcOH) de 0 a 40%. El producto deseado se obtuvo (34%) como un sólido blanco.

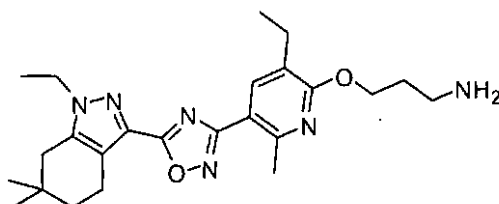
LRMS: m/z 409 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,53 min (Método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,36 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,56 (t, J=5,66 Hz, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 2,49 (s, 2 H) 2,68 - 2,89 (m, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,20 Hz, 2 H) 7,74 (s, 2 H) 12,36 (s, 1 H)

EJEMPLO 134

[3-({3-etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}oxi)propil]amina



Se obtuvo (25% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 227 siguiendo el Método General 4.

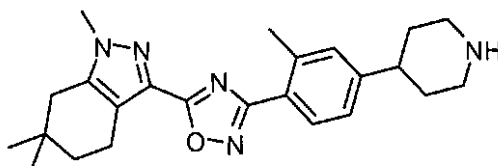
LRMS: m/z 439 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,60 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,2 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,4 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,6 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 2,1 (q, 2 H) 2,6 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 2,7 (s, 2 H) 2,8 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 3,0 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 3,6 (s, 3 H) 4,2 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 4,4 (t, J=5,6 Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H).

EJEMPLO 135

1,6,6-trimetil-3-[3-(2-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



Se obtuvo (96% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 236 siguiendo el Método General 4, calentando a 50°C.

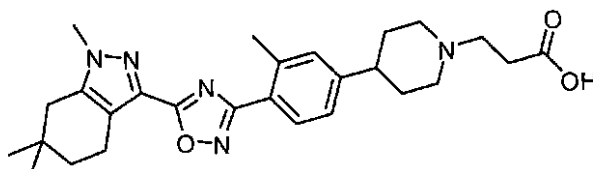
LRMS: m/z 406 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 12,60 min (Método C)

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,54 (m, 3 H) 2,04-1,83 (m, 4 H) 2,50 (s, 3 H) 2,60 (s, 2 H) 3,13-2,71 (m, 5 H) 3,39 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,27 (m, 2 H) 7,99 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,75 (sa, 1 H) 8,85 (sa, 1 H).

10 EJEMPLO 136

2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acetamida



El éster etílico se obtuvo a partir del Ejemplo 135 y acrilato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 3. El producto final se obtuvo (36% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir del intermedio previo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 123.

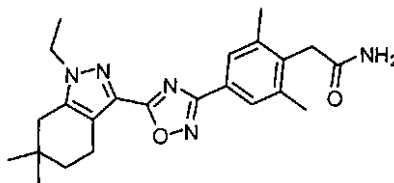
LRMS: m/z 478 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,83 min (Método C)

20 ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,56 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 2,03 (m, 4 H) 2,60 (s, 2 H) 3,48 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,29 (m, 2 H) 7,95 (d, J=7,9 Hz, 1 H).

EJEMPLO 137

25 **2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acetamida**



Se obtuvo (53% de rendimiento) a partir del Ejemplo 133 siguiendo el Método General 5.

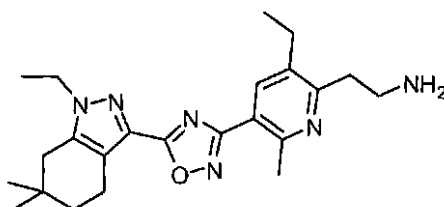
30 LRMS: m/z 408 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,86 min (Método C)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,36 (t, $J=7,35$ Hz, 3 H) 1,56 (t, $J=6,35$ Hz, 2 H) 2,35 (s, 6 H) 2,49 (s, 2 H) 2,81 (t, $J=6,35$ Hz, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 4,15 (q, $J=7,35$ Hz, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,71 (s, 2 H)

5 EJEMPLO 138

(2-{3-etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}etil)amina



Se obtuvo (12% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 228 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 38.

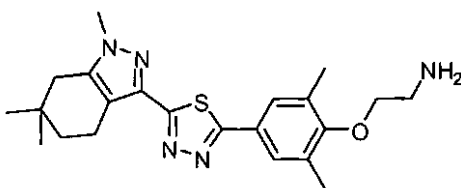
LRMS: m/z 409 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,39 min (Método C)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,2 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 1,4 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 1,6 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 2,5 (s, 2 H) 2,7 (m, $J=15,0, 7,6$ Hz, 4 H) 2,8 (s, 3 H) 3,2 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 4,2 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H) 8,2 (s, 1 H).

EJEMPLO 139

(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenoxi}etil)amina



Se obtuvo (67% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 245 siguiendo el Método General 4.

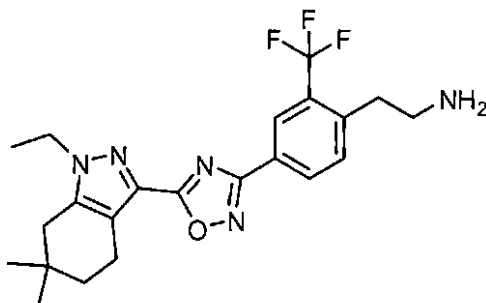
LRMS: m/z 412 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,17 min (Método C)

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,52 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H) 2,35 (s, 6 H) 2,77 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 3,32 (sa, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,00 (m, 4 H) 7,72 (s, 2 H) 8,31 (sa, 3 H).

EJEMPLO 140

{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}amina



Se obtuvo (22% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir del Ejemplo 205 siguiendo el Método General 6.

LRMS: m/z 434 ($M+1$)⁺

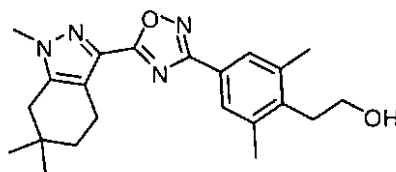
5 Tiempo de retención: 14,00 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,36 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 1,51 - 1,62 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,81 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 3,10 (m, 2 H) 3,14 - 3,23 (m, 2 H) 4,17 (q, $J=7,32$ Hz, 2 H) 7,80 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 3 H, NH₃⁺) 8,32 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H)

10

EJEMPLO 141

2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etanol



15 A una solución de la Preparación 163 (1,5 g, 3,96 mmol) en MeOH/dicloroetano (15/5 mL) se añadió NaBH₄ (0,45 g, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. Después, el disolvente se separó, el producto bruto se redisolvió en DCM y se lavó con agua, la capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título (97%) como un sólido blanco.

20 LRMS: m/z 381 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,74 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,9 (t, $J=6,0$ Hz, 2 H) 3,0 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H) 3,8 (m, $J=6,0, 6,0, 6,0$ Hz, 2 H) 3,9 (s, 3 H) 7,9 (s, 2 H).

25

EJEMPLOS 142 a 149

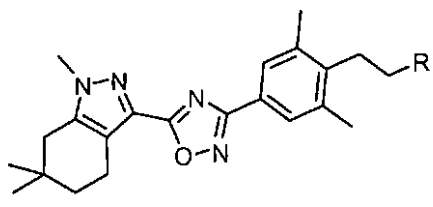
ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico

ácido [1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidin-4-il]acético

30

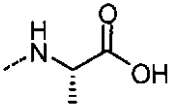
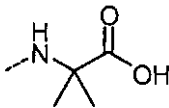
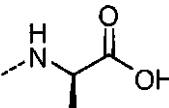
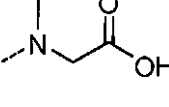
ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)pirrolidina-3-carboxílico

- ácido (3S)-1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)pirrolidina-3-carboxílico
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-L-alanina
- 5 N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-metilalanina
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-D-alanina
- ácido 2-((2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)(metil)amino)acético
- 10



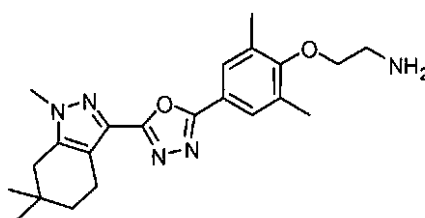
Los Ejemplos 142 a 149 se obtuvieron como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 163 y los aminoácidos correspondientes siguiendo el Método General 8.

Ejemplo	R	t _r (Método C) (min)	LRMS (M+1)	¹ H NMR δ ppm
142		13,47	492	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 1,9 (m, J=6,7 Hz, 1 H) 2,1 (m, J=13,0 Hz, 4 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,5 (m, 4 H) 2,8 (t, J=5,1 Hz, 2 H) 3,1 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 7,7 (s, 2 H)
143		13,06	506	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (m, 4 H) 1,9 (m, J=13,2 Hz, 3 H) 2,3 (d, J=6,0 Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,5 (m, 4 H) 2,8 (t, J=5,1 Hz, 2 H) 3,0 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 7,8 (s, 2 H)
144		13,73	478	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,2 (m, 2 H) 2,3 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,1 (m, J=8,2 Hz, 2 H) 3,2 (m, 2 H) 3,3 (m, 3 H) 3,8 (s, 3 H) 7,7 (s, 2 H)
145		13,70	478	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,5 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,3 (m, J=8,5 Hz, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,5 (s, 2 H) 2,5 (m, 3 H) 2,8 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 3,2 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 7,7 (s, 2 H)

146		15,60	452	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (s ancho, 6 H) 1,19 (d, J=5,47 Hz, 3 H) 1,55 (s ancho, 2 H) 2,39 (s ancho, 6 H) 2,61 - 2,96 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 7,71 (s.a., 2 H)
147		15,74	466	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,18 (t, J=7,03 Hz, 6 H) 1,55 (t, J=5,86 Hz, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 6 H) 2,80 (t, J=5,67 Hz, 2 H) 2,95 (dq, J=9,18, 8,92 Hz, 2 H) 3,59 (dq, J=8,40, 8,14 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,07 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 7,73 (s, 2 H)
148		15,62	452	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,49 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,55 (t, J=6,25 Hz, 2 H) 2,37 - 2,45 (s, 6 H) 2,80 (t, J=6,25 Hz, 2 H) 2,90 - 3,16 (m, 4 H) 3,57 (s, 3 H) 3,83 (s, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, J=7,42 Hz, 1 H) 7,75 (s, 2 H)
149		15,62	452	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,55 (t, J=5,87 Hz, 2 H) 2,41 (s, 6 H) 2,47 (s, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,73 - 2,84 (m, 4 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,36 (s, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 6,62 (s, 1 H) 7,71 (s, 2 H)

EJEMPLO 150

(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenoxi}etil)amina



5

Se obtuvo (89% de rendimiento) como sal hidrocioruro a partir de la Preparación 251 siguiendo el Método General 4.

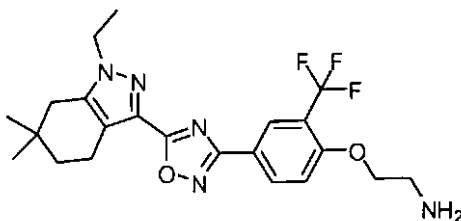
LRMS: m/z 396 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 10,70 min (Método C)

10 ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,37 (s, 6 H) 2,46 (sa, 2 H) 2,74 (t, J=5,5 Hz, 2 H) 3,25 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,02 (t, J=4,9 Hz, 2 H) 7,76 (s, 2 H) 8,21 (sa, 3 H).

EJEMPLO 151

{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}amina



Se obtuvo (89% de rendimiento) como sal hidrocioruro a partir de la Preparación 253 siguiendo el Método General 4.

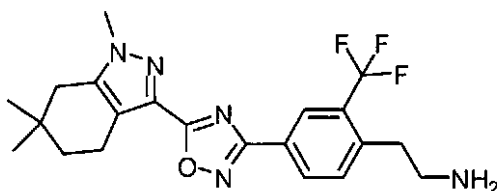
LRMS: m/z 450 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,48 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,43 (t, $J=7,28$ Hz, 3 H) 1,65 (t, $J=6,45$ Hz, 2 H) 2,51 (s, 2 H) 2,90 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 3,46 (t, 2 H) 4,20 (q, $J=7,14$ Hz, 2 H) 4,47 (t, $J=5,08$ Hz, 2 H) 7,45 (d, $J=9,61$ Hz, 1 H) 8,26 - 8,47 (m, 2 H).

EJEMPLO 152

(2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina



Se obtuvo (39% de rendimiento) como sal hidrocioruro a partir del Ejemplo 206 siguiendo el Método General 6.

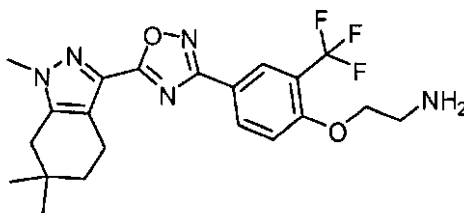
LRMS: m/z 420 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,80 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 - 1,03 (m, 6 H) 1,49 - 1,62 (t, $J=5,67$ Hz, 2 H) 2,48 (s, 2 H) 2,80 (t, $J=5,67$ Hz, 2 H) 3,12 (m, 2 H) 3,17 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,80 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 3 H, NH_3^+) 8,31 (s, 1 H) 8,34 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H)

EJEMPLO 153

(2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi}etil)amina



Se obtuvo (99% de rendimiento) como sal hidrocioruro a partir de la Preparación 257 siguiendo el Método General 6.

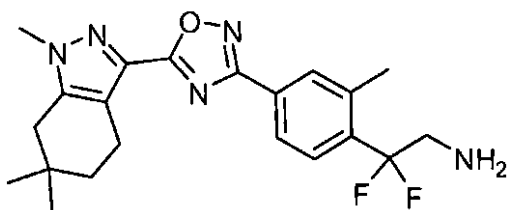
LRMS: m/z 436 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,07 min (Método C)

- 5 ¹H NMR (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,09 (s, 6 H) 1,64 (t, *J*=6,45 Hz, 2 H) 2,49 (s, 2 H) 2,90 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 3,46 (t, *J*=5,22 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,47 (t, *J*=5,22 Hz, 2 H) 7,45 (d, *J*=9,34 Hz, 1 H) 8,23 - 8,47 (m, 2 H)

EJEMPLO 154

- 10 (2,2-difluoro-2-{2-metil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina



Se obtuvo (87% de rendimiento) como sal hidrocioruro a partir de la Preparación 259 siguiendo el Método General 4.

- 15 LRMS: m/z 402 (M+1)⁺

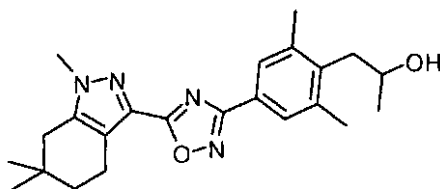
Tiempo de retención: 12,51 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,60 (t, *J*=6,04 Hz, 2 H) 2,40 - 2,70 (m, 5 H) 2,85 (t, *J*=6,04 Hz, 2 H) 3,65 - 4,01 (m, 5 H) 7,76 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,95 - 8,25 (m, 2 H) 8,75 (s ancho, 2 H)

20

EJEMPLO 155

1-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-2-ol



- 25 A una solución de la Preparación 163 (0,15 g, 0,4 mmol) a 0°C en THF (5 mL) se añadió lentamente, bajo atmósfera de Ar, MeMgBr 3M en éter dietílico (0,2 mL, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a t.a. y después la reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt, se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal con
- 30 hexano/AcOEt de 0 a 50% para dar el compuesto del título (27%).

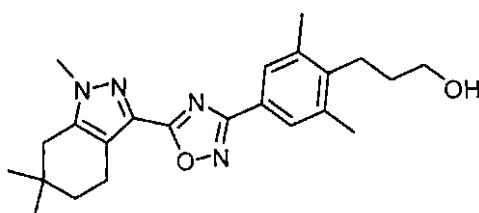
LRMS: m/z 395 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,65 min (Método C)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,3 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H) 1,6 (t, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 2,9 (m, 4 H) 3,9 (s, 3 H) 4,1 (m, 1 H) 7,9 (s, 2 H).

5 EJEMPLO 156

3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-1-ol



A una solución de la Preparación 266 (0,059 g, 0,14 mmol) en THF (1,9 mL) a -5°C se añadieron LiBH_4 2M en THF (0,68 mL, 1,35 mmol) y EtOH (0,25 mL), bajo atmósfera de Ar, y la reacción se agitó a t.a. durante 5h. Después, se añadió una solución saturada de NH_4Cl (2 mL) para inactivar la mezcla, la capa orgánica se extrajo y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal con hexano/AcOEt 6:4 para dar el compuesto del título (73%) como un sólido blanco.

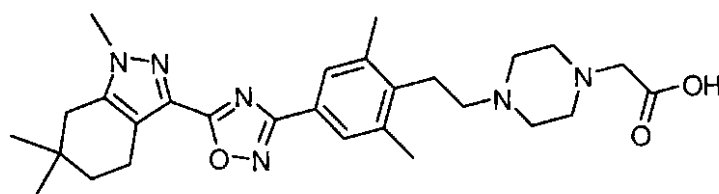
LRMS: m/z 395 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 19,33 min (Método C)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,08 (s, 6 H) 1,40 (t, $J=4,67$ Hz, 1 H) 1,52 - 1,65 (m, 4 H) 1,71 - 1,85 (m, 2 H) 2,41 (s, 6 H) 2,71 - 2,83 (m, 2 H) 2,91 (t, $J=6,04$ Hz, 2 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 7,88 (s, 1 H).

EJEMPLO 157

ácido [4-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperazin-1-il]acético



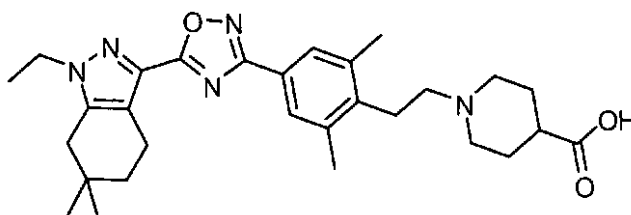
Se obtuvo (13% de rendimiento) a partir de la Preparación 163 y 2-(piperazin-1-il)acetato de etilo siguiendo el Método General 8 seguido de tratamiento básico con NaOH 2N.

LRMS: m/z 507 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 15,09 min (Método C)

EJEMPLO 158

ácido 1-(2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico



Se obtuvo (45% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 270 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

LRMS: m/z 506 ($M+1$)⁺

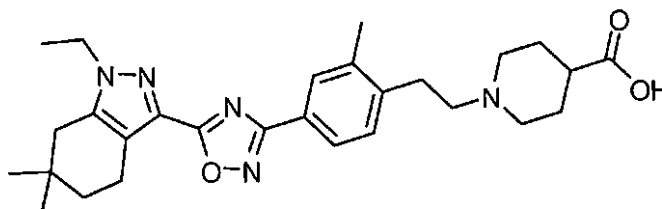
5 Tiempo de retención: 14,32 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,35 (t, $J=7,23$ Hz, 3 H) 1,56 (t, $J=6,35$ Hz, 2 H) 1,83 - 1,99 (m, 2 H) 2,10 (m, 3 H) 2,45 (s, 6 H) 2,80 (t, $J=6,35$ Hz, 2 H) 2,93 - 3,24 (m, 6 H) 3,57 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,15 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 7,64 - 7,86 (m, 2 H) 10,75 (s, 1 H).

10

EJEMPLO 159

ácido 1-(2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico



15 Se obtuvo (31% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 271 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

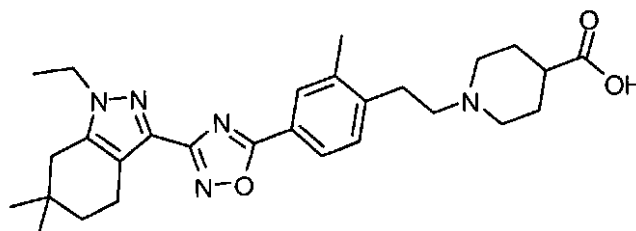
LRMS: m/z 492 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,84 min (Método C)

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (s, 6 H) 1,33 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H) 1,54 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 1,87 - 2,12 (m, 5 H) 2,42 (s, 3 H) 2,78 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 2,89 - 3,03 (m, 2 H) 3,16 (m, 4 H) 3,52 - 3,63 (m, 2 H) 4,13 (q, $J=7,20$ Hz, 2 H) 7,39 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 11,32 (s, 1 H, NH⁺) 12,56 (s, 1 H, COOH)

25 EJEMPLO 160

ácido 1-(2-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico



Se obtuvo (41% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 275 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

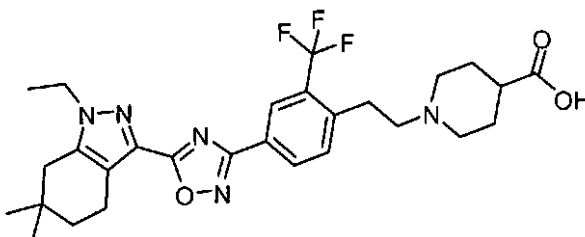
LRMS: m/z 492 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,88 min (Método C)

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,33 (t, $J=7,23$ Hz, 3 H) 1,54 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 1,81 - 1,98 (m, 2 H) 2,08 (m, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 2,72 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 2,93 - 3,09 (m, 2 H) 3,11 - 3,29 (m, 4 H) 3,59 - 3,68 (m, 4 H) 4,11 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 7,43 - 7,55 (m, 1 H) 7,92 - 8,07 (m, 2 H) 10,62 (s, 1 H)

10 EJEMPLO 161

ácido 1-{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}piperidina-4-carboxílico



- 15 Se obtuvo (49% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 278 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

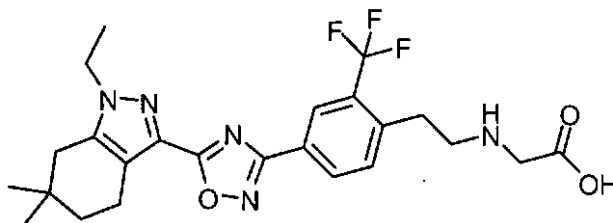
LRMS: m/z 546 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,80 min (Método C)

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,36 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 1,57 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 1,89 (q, $J=11,85$ Hz, 2 H) 2,04 - 2,16 (m, 3 H) 2,81 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 2,96 - 3,12 (m, 2 H) 3,23 - 3,37 (m, 4 H) 3,55 - 3,69 (m, 2 H) 4,17 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 7,84 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H, NH⁺)

25 EJEMPLO 162

N-{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}glicina



Se obtuvo (20% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 278 y

- 30 2-aminoacetato de t-butilo siguiendo el Método General 8 seguido de tratamiento con HCl 4N en dioxano.

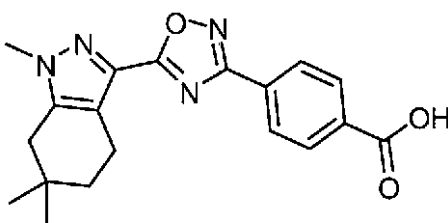
LRMS: m/z 492 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,11 min (Método C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,36 (t, $J=5,86$ Hz, 3 H) 1,53 - 1,62 (m, 2 H) 2,74 - 2,87 (m, 2 H) 3,22 - 3,28 (m, 4 H) 3,94 - 4,01 (m, 2 H) 4,11 - 4,24 (m, 2 H) 7,78 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 9,39 (s, 2 H, NH_2^+)

EJEMPLO 163

ácido 4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



Se obtuvo (77% de rendimiento) a partir de la Preparación 282 siguiendo el Método General 3.

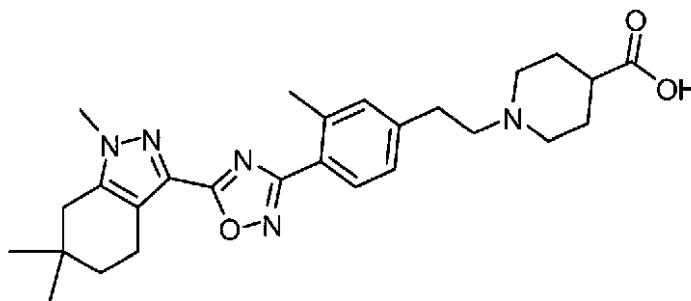
LRMS: m/z 353 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 18,10 min (Método C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H) 2,5 (s, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 8,1 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 8,2 (m, 2 H).

EJEMPLO 164

ácido 1-(2-{3-metil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico



Se obtuvo (28% de rendimiento) a partir de la Preparación 283 siguiendo el Método General 8.

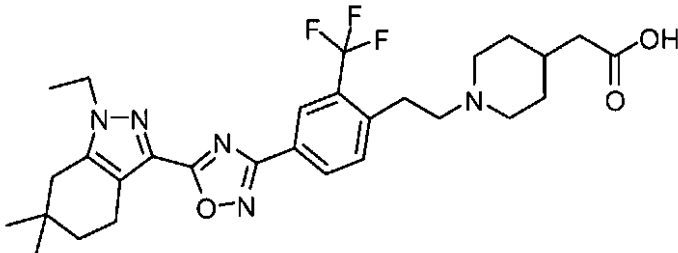
LRMS: m/z 478 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 12,87 min (Método C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,45 - 1,62 (m, 2 H) 1,80 - 1,97 (m, 2 H) 1,98 - 2,18 (m, 3 H) 2,47 (s, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,73 - 2,85 (m, 2 H) 2,90 - 3,07 (m, 2 H) 3,06 - 3,20 (m, 2 H) 3,25 - 3,35 (m, 2 H) 3,53 - 3,67 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,21 - 7,45 (m, 2 H) 7,98 (d, $J=7,42$ Hz, 1 H) 10,41 - 10,66 (m, 1 H)

EJEMPLO 165

ácido 1-(2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil)piperidin-4-il)acético



Se obtuvo (64% de rendimiento) a partir de la Preparación 278 siguiendo el Método General 8.

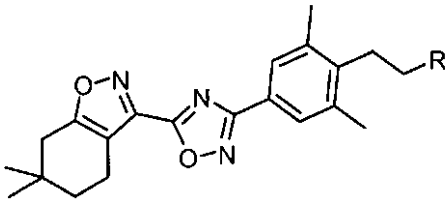
LRMS: m/z 560 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,47 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,36 (t, *J*=7,23 Hz, 3 H) 1,44 - 1,54 (m, 2 H) 1,57 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 1,92 (d, *J*=14,46 Hz, 3 H) 2,24 (d, *J*=5,47 Hz, 2 H) 2,81 (t, *J*=5,86 Hz, 2 H) 2,96 - 3,11 (m, 2 H) 3,35 (s, 2 H) 3,50 - 3,65 (m, 4 H) 4,17 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H) 7,82 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=8,99 Hz, 1 H)

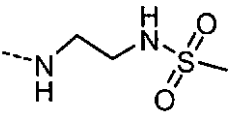
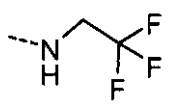
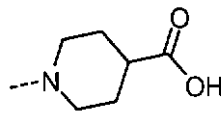
EJEMPLOS 166 a 169

2-[(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)amino]etanol
N-{2-[(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)amino]etil}metanosulfonamida
N-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)-2,2,2-trifluoroetanamina
ácido 1-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico



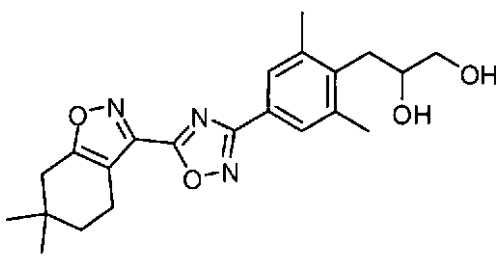
Los Ejemplos 166 a 169 se obtuvieron como sal hidrocloreuro a partir de la Preparación 177 y las aminas o aminoácidos correspondientes siguiendo el Método General 8.

Ejemplo	R	t _r (Método C) (min)	LRMS (M+1)	¹ H NMR δ ppm
166		13,68	411	/

167		13,81	488	¹ H NMR (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 1,61 (t, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 2,41 (s, 6 H) 2,61 - 2,88 (m, 10 H) 2,92 (s, 3 H) 3,07 (t, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 7,74 (s, 2 H) 8,32 (s, 2 H, NH ₂ ⁺)
168		20,49	449	/
169		14,01	479	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 1,0 (s, 6 H) 1,6 (t, <i>J</i> =6,2 Hz, 2 H) 1,9 (m, <i>J</i> =11,5 Hz, 2 H) 2,1 (m, <i>J</i> =11,3 Hz, 2 H) 2,5 (s, 6 H) 2,5 (m, 5 H) 2,7 (s, 2 H) 2,8 (t, <i>J</i> =6,0 Hz, 2 H) 3,1 (m, 4 H) 7,8 (s, 2 H)

EJEMPLO 170

3-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propano-1,2-diol



5

Se obtuvo (85% de rendimiento) a partir de la Preparación 176 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87.

LRMS: m/z 398 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,76 min (Método C)

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 - 1,10 (m, 6 H) 1,63 (s, 2 H) 2,41 (s, 6 H) 2,65 (s, 2 H) 2,66 - 2,74 (m, 1 H) 2,78 (t, *J*=6,18 Hz, 2 H) 2,89 (dd, *J*=13,60, 3,71 Hz, 1 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 4,63 - 4,78 (m, 2 H) 7,71 (s, 2 H)

EJEMPLOS 171 a 175

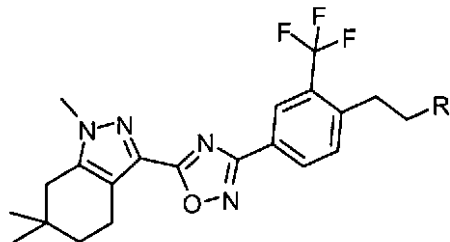
- 15
- ácido 1-(2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico

ácido 2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)acético

ácido 2-(metil(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)amino)acético

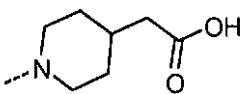
20 ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico

ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)piperidin-4-il)acético



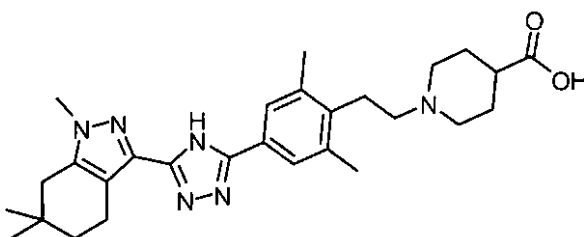
Los Ejemplos 171 a 175 se obtuvieron como sal hidroc্লoruro a partir de la Preparación 287 y los aminoácidos correspondientes siguiendo el Método General 8.

Ejemplo	R	t _r (Método C) (min)	LRMS (M+1)	¹ H NMR δ ppm
171		14,12	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,55 (t, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 1,86 (q, <i>J</i> =12,37 Hz, 2 H) 1,98 - 2,18 (m, 3 H) 2,48 (s, 2 H) 2,81 (t, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 2,97 - 3,12 (m, 2 H) 3,27 - 3,33 (m, 4 H) 3,55 - 3,70 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,84 (d, <i>J</i> =8,21 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,37 (d, <i>J</i> =8,21 Hz, 1 H) 10,38 (s, 1 H, NH ⁺) 12,61 (s, 1 H, COOH)
172		16,14	478	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,56 (t, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 2,49 (s ancho, 2 H) 2,81 (t, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 3,02 (t, 2 H) 3,13 (t, 2 H) 3,23 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,77 (d, <i>J</i> =7,82 Hz, 1 H) 8,27 - 8,32 (m, 1 H) 8,33 (d, 1 H)
173		16,18	492	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,55 (t, <i>J</i> =5,86 Hz, 2 H) 2,49 (s, 2 H) 2,67 - 2,87 (m, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,35 - 3,44 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 4,18 (s, 2 H) 7,83 (d, <i>J</i> =7,82 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,36 (d, <i>J</i> =7,82 Hz, 1 H)
174		15,19	504	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,56 (t, <i>J</i> =6,45 Hz, 2 H) 2,48 (s, 2 H) 2,81 (t, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 3,08 (t, 2 H) 3,40 - 3,51 (m, 2 H) 3,64 (s ancho, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,13 - 4,26 (m, 4 H) 7,85 (d, <i>J</i> =8,21 Hz, 1 H) 8,37 (d, <i>J</i> =8,21 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H)

175		14,03	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,19 (d, <i>J</i> =10,94 Hz, 2 H) 1,55 (t, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 1,65 (d, <i>J</i> =10,16 Hz, 2 H) 2,01 (t, <i>J</i> =10,75 Hz, 2 H) 2,13 (d, <i>J</i> =6,25 Hz, 2 H) 2,47 (s, 2 H) 2,56 (t, 2 H) 2,80 (t, <i>J</i> =6,06 Hz, 2 H) 2,89 (d, 2 H) 2,96 (t, <i>J</i> =7,42 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,73 (d, <i>J</i> =8,21 Hz, 1 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H)
-----	---	-------	-----	--

EJEMPLO 176

ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico



5

Se obtuvo (10% de rendimiento) a partir de la Preparación 289 siguiendo el Método General 3.

LRMS: *m/z* 491 (M+1)⁺

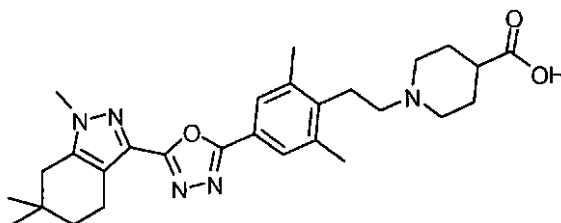
Tiempo de retención: 10,42 min (Método C)

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,47-1,64 (m, 4 H) 1,82 (d, *J*=15,24 Hz, 2 H), 2,09 (t, *J*=11,33 Hz, 2 H) 2,19 (d, *J*=1,95 Hz, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 2,73 - 2,83 (m, 4 H) 2,87-2,96 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 7,66 (s, 2 H).

EJEMPLO 177

Ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico



Se obtuvo (24% de rendimiento) a partir de la Preparación 295 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

20

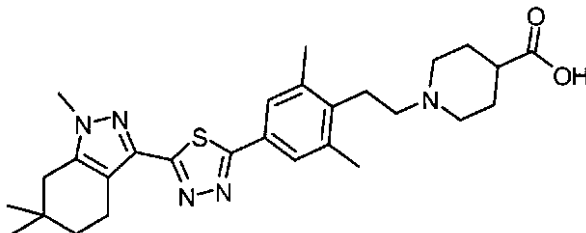
LRMS: *m/z* 492 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,03 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,54 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,75 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 3,11 (s ancho, 7 H) 3,32 (s ancho, 13 H) 3,81 (s, 3 H) 7,73 (s, 2 H).

EJEMPLO 178

Ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico



5

Se obtuvo (19% de rendimiento) a partir de la Preparación 299 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

LRMS: m/z 508 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 13,19 min (Método C)

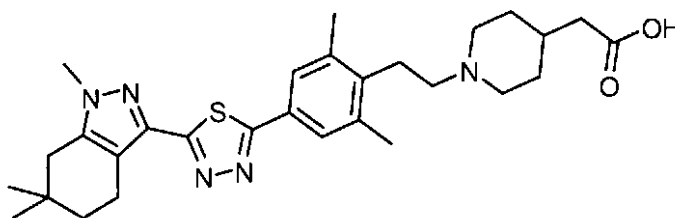
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,54 (t, $J=6,25$ Hz, 3 H) 1,81 (d, $J=11,33$ Hz, 2 H) 2,09 (t, $J=10,55$ Hz, 2 H) 2,38 (s, 6 H) 2,45 (s, 2 H) 2,67 (m, 2 H) 2,74 - 2,95 (m, 5 H) 3,76 (s, 3 H) 7,63 (s, 2 H).

EJEMPLO 179

15

ácido 2-(1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético



Se obtuvo (42% de rendimiento) a partir de la Preparación 299 y ácido 2-(piperidin-4-il)acético siguiendo el Método General 8.

20

LRMS: m/z 522 ($M+1$)⁺

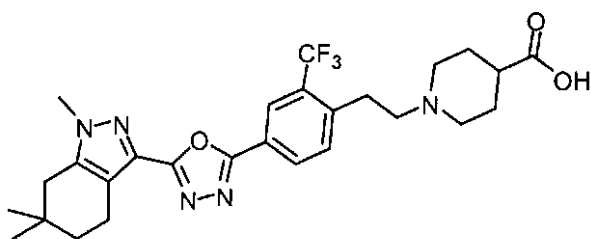
Tiempo de retención: 11,63 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,47 - 1,64 (m, 4 H) 1,91 (m, 3 H) 2,25 (d, $J=6,25$ Hz, 2 H) 2,44 (s, 6 H) 2,45 (s, 2 H) 2,78 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 2,93 - 3,17 (m, 6 H) 3,64 (d, $J=11,33$ Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 7,68 (s, 2 H) 10,36 (s, 1 H) 12,23 (s, 1 H)

25

EJEMPLO 180

ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico



Se obtuvo (59% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 303 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

LRMS: m/z 532 ($M+1$)⁺

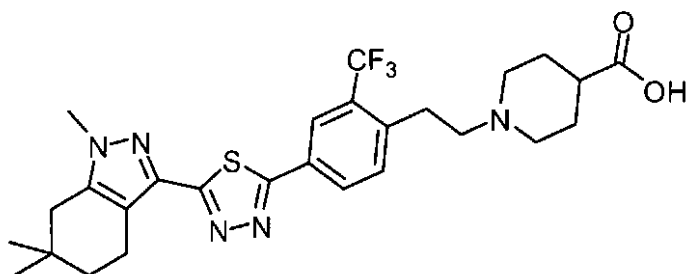
5 Tiempo de retención: 11,27 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,55 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 1,81 - 1,96 (m, 2 H) 2,02 - 2,17 (m, 3 H) 2,47 (s, 2 H) 2,76 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 2,97 - 3,13 (m, 2 H) 3,23 - 3,38 (m, 4 H) 3,63 (d, $J=10,94$ Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 7,86 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

10

EJEMPLO 181

ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico



15 Se obtuvo (57% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 311 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

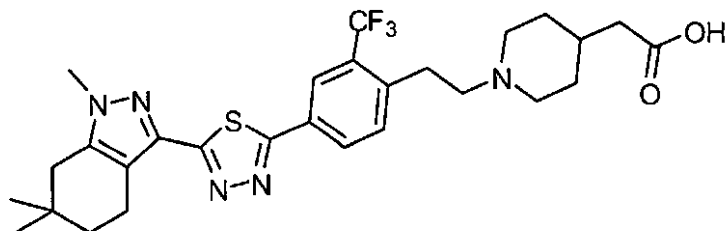
LRMS: m/z 548 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,30 min (Método C)

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,54 (t, $J=5,86$ Hz, 2 H) 1,88 (d, $J=11,72$ Hz, 2 H) 2,09 (m, 3 H) 2,46 (s, 2 H) 2,70 - 2,86 (m, 2 H) 3,04 (m, 2 H) 3,44 - 3,69 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 7,81 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 8,30 (m, 2 H) 10,54 (s, 1 H) 12,58 (s, 1 H).

EJEMPLO 182

25 **ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético**



Se obtuvo (63% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 311 y ácido 2-(piperidin-4-il)acético siguiendo el Método General 8.

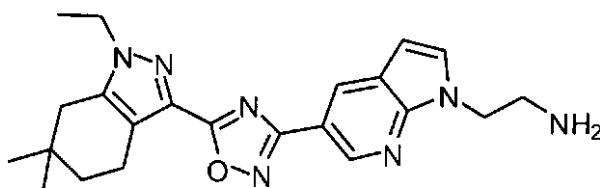
LRMS: m/z 562 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,30 min (Método C)

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,46 - 1,63 (m, 4 H) 1,82 - 1,99 (m, 3H) 2,23 (d, $J=5,47$ Hz, 2 H) 2,46 (s, 2 H) 2,79 (t, $J=5,67$ Hz, 2 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 3,52 - 3,64 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 7,80 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 8,19 - 8,37 (m, 2 H) 10,26 (s, 1 H) 12,23 (s, 1 H).

10 EJEMPLO 183

2-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etanamina



Se obtuvo (73% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 316 siguiendo el Método General 4.

- 15

LRMS: m/z 406 ($M+1$)⁺

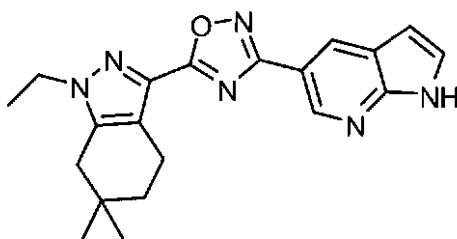
Tiempo de retención: 12,82 min (Método C)

- 20 ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,36 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 1,57 (t, $J=6$ Hz, 2 H) 2,83 (t, $J=5,5$ Hz, 2 H) 3,33 (s, 2 H) 4,16 (c, $J=6,8$ Hz, 7,1 Hz, 2 H) 4,60 (t, $J=6$ Hz, 2 H) 6,73 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 8,22 (sa, 3 H), 8,69 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H).

EJEMPLO 184

5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,2,4-oxadiazol

- 25



Se obtuvo (40% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 320 siguiendo el Método General 2.

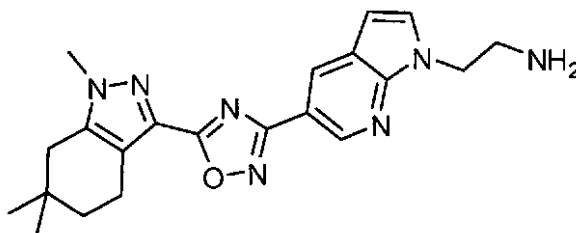
LRMS: m/z 363 ($M+1$)⁺

- 30 Tiempo de retención: 18,67 min (Método C)

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,36 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 1,56 (t, $J=6$ Hz, 2 H) 2,82 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 2 H) 4,16 (c, $J=7,1$ Hz, 2 H) 6,63 (d, $J=3$ Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

EJEMPLO 185

2-(5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etanamina



5

Se obtuvo (91% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 322 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 392 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,02 min (Método C)

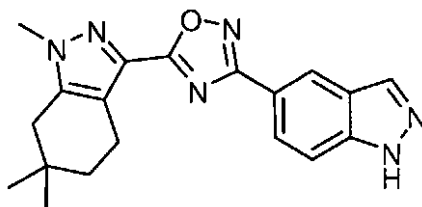
10

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,56 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 2,82 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,60 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,21 (sa, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H).

EJEMPLO 186

15

3-(1H-indazol-5-il)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (16% de rendimiento) a partir de la Preparación 18 y la Preparación 324 siguiendo el Método General 2.

20

LRMS: m/z 349 ($M+1$)⁺

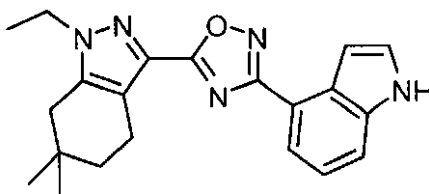
Tiempo de retención: 17,66 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 1,59 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 2,53 (m, 2 H) 2,86 (t, $J=6,18$ Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,75 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H).

25

EJEMPLO 187

5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (31% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 327 siguiendo el Método General 2.

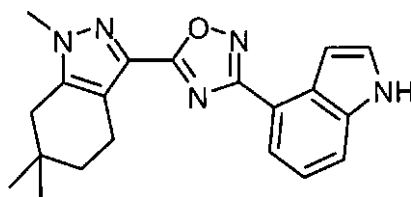
LRMS: m/z 362 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,28 min (Método C)

- 5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,37 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 1,58 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 2,86 (t, *J*=6,18 Hz, 2 H) 3,30 - 3,40 (m, 2 H) 4,17 (q, *J*=7,32 Hz, 2 H) 7,08 (d, *J*=1,92 Hz, 1 H) 7,28 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=2,47 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=7,97 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H) 11,51 (s ancho, 1 H).

10 EJEMPLO 188

3-(1H-indol-4-il)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



Se obtuvo (24% de rendimiento) a partir de la Preparación 329 siguiendo el Método General 4.

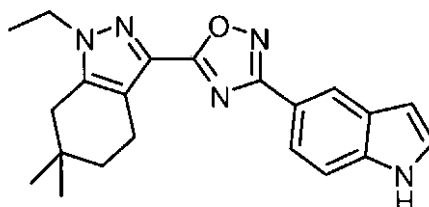
- 15 LRMS: m/z 348 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,57 min (Método C)

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 1,59 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 2,46 - 2,60 (m, 2 H) 2,87 (t, *J*=6,18 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,10 (t, *J*=2,47 Hz, 1 H) 7,30 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H) 7,58 (t, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=7,97 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H) 11,53 (s ancho, 1 H).
- 20

EJEMPLO 189

5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol



25

Se obtuvo (19% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 330 siguiendo el Método General 2.

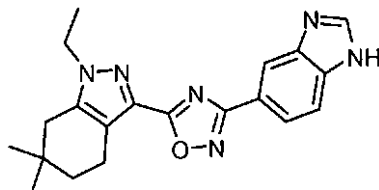
LRMS: m/z 362 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,30 min (Método C)

- 30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,37 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H) 1,58 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 2,84 (t, *J*=6,18 Hz, 2 H) 3,30 - 3,40 (m, 2 H) 4,16 (q, *J*=7,14 Hz, 2 H) 6,62 (s ancho, 1 H) 7,48 (t, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=9,89 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 11,45 (s ancho, 1 H).

EJEMPLO 190

3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



5

Se obtuvo (18% de rendimiento) a partir de la Preparación 14 y la Preparación 332 siguiendo el Método General 2.

LRMS: m/z 363 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,10 min (Método C)

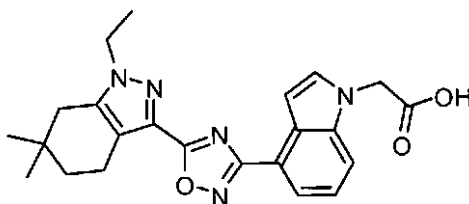
10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,36 (t, 3 H) 1,58 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 2,84 (t, 2 H) 4,17 (q, 2 H) 7,52 - 8,59 (m, 3 H).

EJEMPLO 191

ácido 2-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético

15



Se obtuvo (96% de rendimiento) como sal de sodio a partir de la Preparación 334 siguiendo el Método General 3.

LRMS: m/z 420 (M+1)⁺

20

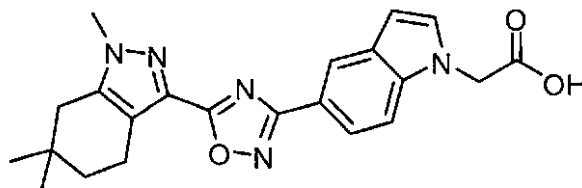
Tiempo de retención: 19,12 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 1,37 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H) 1,59 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 2,87 (t, *J*=6,18 Hz, 2 H) 3,17 (s, 2 H) 4,73 (s ancho, 2 H) 7,02 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,27 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=3,30 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H).

25

EJEMPLO 192

ácido 2-(5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético



30

Se obtuvo (38% de rendimiento) como sal de sodio a partir de la Preparación 335 siguiendo el Método General 3.

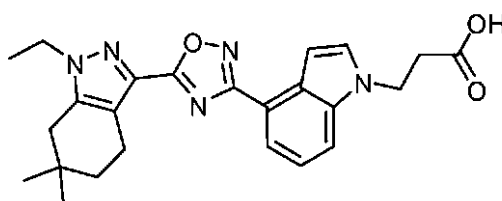
LRMS: m/z 406 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,39 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,56 (t, *J*=6,25 Hz, 2 H) 2,48 (s, 2 H) 2,84 (t, *J*=6,25 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,66 (s, 2 H) 6,55 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,99 Hz, 1 H) 7,79 (dd, *J*=8,60, 1,56 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H).

EJEMPLO 193

Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)propanoico



Se obtuvo (19% de rendimiento) como sal de sodio a partir de la Preparación 338 siguiendo el Método General 3.

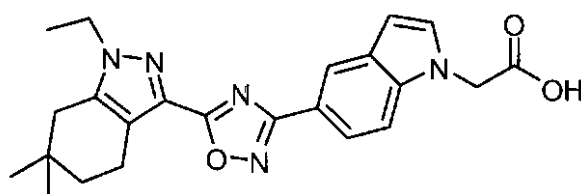
LRMS: m/z 434 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,01 min (Método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,37 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H) 1,59 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 2,64 (t, *J*=6,73 Hz, 2 H) 2,86 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 4,17 (q, *J*=7,14 Hz, 2 H) 4,45 (t, *J*=6,73 Hz, 2 H) 7,05 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,32 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=6,87 Hz, 1 H).

EJEMPLO 194

ácido 2-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético



Se obtuvo (72% de rendimiento) como sal de sodio a partir de la Preparación 339 siguiendo el Método General 3.

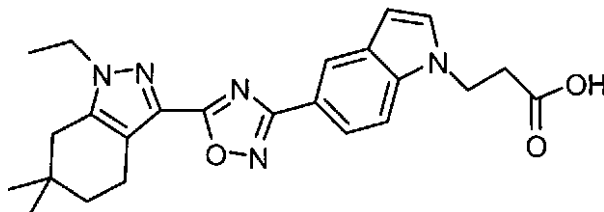
LRMS: m/z 420 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,75 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,37 (t, *J*=7,23 Hz, 3 H) 1,58 (t, *J*=6,25 Hz, 2 H) 2,84 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 4,16 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 6,55 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,60 Hz, 1 H) 7,79 (dd, *J*=8,60, 1,56 Hz, 1 H) 8,24 - 8,35 (m, 1 H).

EJEMPLO 195

ácido 3-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)propanoico



5

Se obtuvo (2% de rendimiento) como sal de sodio a partir de la Preparación 340 siguiendo el Método General 3.

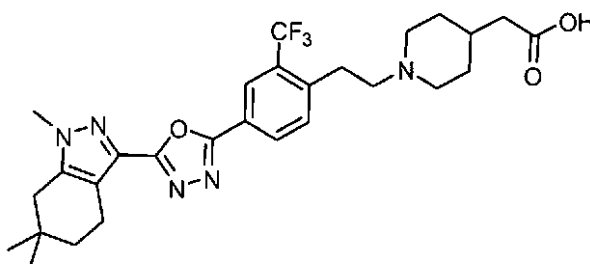
LRMS: m/z 434 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,41 min (Método C)

10

EJEMPLO 196

ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético



15 Se obtuvo (34% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 303 y ácido 2-(piperidin-4-il)acético siguiendo el Método General 8.

LRMS: m/z 546 (M+1)⁺

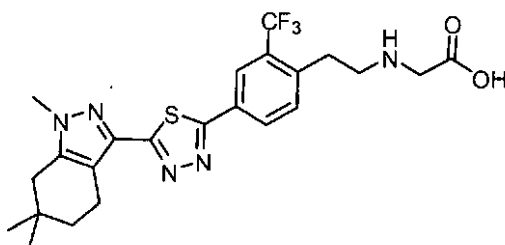
Tiempo de retención: 11,17 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,49 - 1,65 (m, 4 H) 1,85 - 2,02 (m, 3 H) 2,24 (d, *J*=6,64 Hz, 2 H) 2,47 (s, 2 H) 2,76 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 2,95 - 3,11 (m, 2 H) 3,22 - 3,38 (m, 4 H) 3,59 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

20

EJEMPLO 197

25 **ácido 2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetilamino)acético**



Se obtuvo (31% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 311 y 2-aminoacetato de t-butilo siguiendo el Método General 8 seguido por el Método General 4.

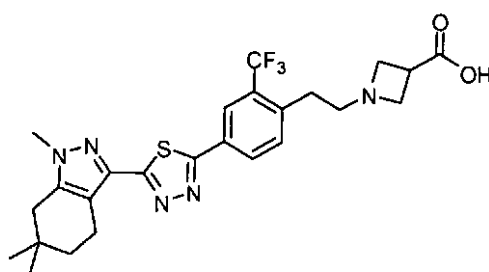
LRMS: m/z 494 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 14,33 min (Método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,45 - 1,64 (m, 2 H) 2,46 (s, 2 H) 2,73 - 2,88 (m, 2 H) 3,16 - 3,38 (m, 4 H) 3,77 (s, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 7,75 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 8,30 (s, 2 H) 9,42 (s, 2 H).

10 EJEMPLO 198

ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico



Se obtuvo (40% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 311 y azetidina-3-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

15

LRMS: m/z 520 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,57 min (Método C)

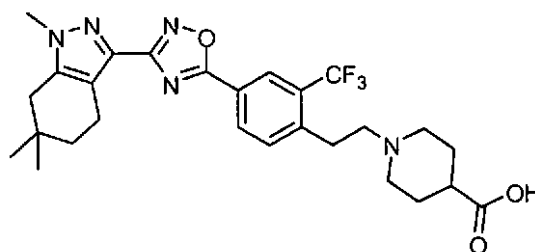
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,54 (t, J=6,45 Hz, 2 H) 2,46 (s, 2 H) 2,79 (t, J=6,45 Hz, 2 H) 3,03 - 3,14 (m, 2 H) 3,38 - 3,53 (m, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 4,09 - 4,41 (m, 4 H) 7,83 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 8,20 - 8,36 (m, 2 H) 10,81 (s, 1 H).

20

EJEMPLO 199

ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico

25



Se obtuvo (53% de rendimiento) como sal hidrocloreto a partir de la Preparación 341 y piperidina-4-carboxílico ácido siguiendo el Método General 8.

LRMS: m/z 532 (M+1)⁺

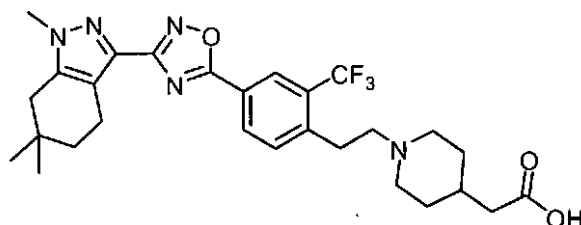
30 Tiempo de retención: 12,17 min (Método C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,53 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 2,03 - 2,16 (m, 3 H) 2,45 (s, 2 H) 2,72 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 2,97 - 3,10 (m, 2 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 7,91 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

5

EJEMPLO 200

ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenetil)piperidin-4-il)acético



- 10 Se obtuvo (26% de rendimiento) como sal hidroc্লoruro a partir de la Preparación 341 y ácido 2-(piperidin-4-il)acético siguiendo el Método General 8.

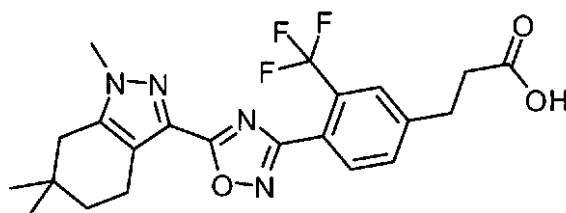
LRMS: m/z 546 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,72 min (Método C)

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,46 - 1,63 (m, 4 H) 1,80 - 2,03 (m, 3 H) 2,24 (d, $J=6,25$ Hz, 2 H) 2,45 (s, 2 H) 2,72 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 3,59 (d, $J=11,33$ Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 7,89 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 12,23 (s, 1 H).

EJEMPLO 201

- 20 **ácido 3-(3-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico**



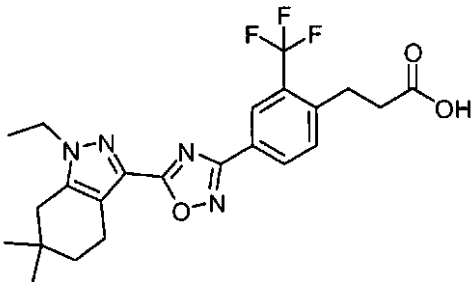
Se obtuvo (99%) a partir de la Preparación 225 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 449 ($M+1$)⁺

- 25 Tiempo de retención: 7,05 min (Método B)

EJEMPLO 202

Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico



Se obtuvo (75%) a partir de la Preparación 230 siguiendo el Método General 4.

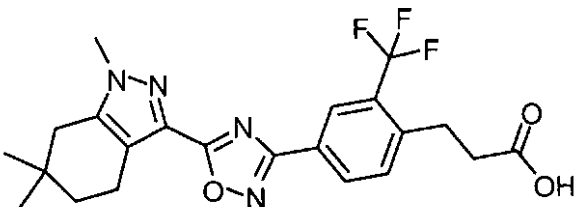
LRMS: m/z 463 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,65 min (Método B)

5

EJEMPLO 203

ácido 3-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico



10 Se obtuvo (100%) a partir de la Preparación 256 siguiendo el Método General 4.

LRMS: m/z 449 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,48 min (Método B)

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

15 Ensayo de unión a 35S-GTP-g:

El efecto de los compuestos se midió usando un ensayo de unión a 35S-GTPyS. En pocas palabras, se incubaron membranas en un tampón que contenía HEPES pH 7,4 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, GDP 10 μM, 50 μg/ml de saponina y 0,2% de BSA libre de ácidos grasos a diversas concentraciones (0,1 nM-10 μM) y 35S-GTPyS 0,1 nM. Se usó S1P 10 μM como eficacia máxima de 100%. El ensayo se incubó durante 90 min a temperatura ambiente con mezcla suave y se terminó filtrando la mezcla de reacción a través de placas filtrantes GF/C usando el sistema de filtración Manifold. Inmediatamente después, los filtros se lavaron con tampones de fosfato sódico a pH 7,4. Después de secar las placas filtrantes, se añadió líquido de centelleo a cada pocillo y se midió la unión a 35S-GTPyS en un contador de centelleo Trilux.

25

Los resultados se indican en la Tabla 1,

Tabla 1

EJEMPLOS	CE ₅₀ (nM)
5	40
8	17
21	18

36	48
42	16
48	8
56	31
68	1,9
74	1,7
91	16
97	26
99	146
104	8.5
117	11.7
137	3.6
138	13
139	7.3
141	4.6
143	5.1
146	1.4
162	0.56
170	8.3
187	10
198	12

Los derivados de 5-indazol de la invención también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejoría por tratamiento con un agonista del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P1).

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas, tales como (a) interferones beta tales como Betaseron, Avonex o Rebif, (b), inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer, (c) inhibidores de la síntesis y reparación del ADN, tales como Mitoxantrona, (d) anticuerpos anti-integrina alfa 4, tales como Natalizumab (Tysabri), (e) antagonistas de integrina alfa 4 tales como R-1295, TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Firategrast y TMC-2003, (f), inhibidores de dihidrofolato reductasa, tales como Metotrexato o CH-1504, (g) glucocorticoides tales como prednisona o metilprednisolona, (h), inhibidores de DHODH tales como Teriflunomida, (i) ésteres de ácido fumárico, tales como BG-12, (j) inmunomoduladores

tales como Laquinimod, (k) anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ocrelizumab Ofatumumab o TRU-015, (l) anti-CD52 tal como alemtuzumab, (m) anti-CD25 tal como daclizumab, (n) anti-CD88, tal como eculizumab o pexilizumab, (o) inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A o tacrolimus, (p) inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato mofetil, (q) agonistas de los receptores de cannabinoides tales como Sativex, (r) antagonistas de quimioquina CCR1 tales como MLN-3897 o PS-031291, (s) antagonistas de quimioquina CCR2 tales como INCB-8696, (t) interferón alfa tal como Sumiferon MP, (u) inhibidores de la activación de NF-kappaB tales como FAE y MLN-0415, (v) inhibidores de JAK tales como CP-690550 o INCB018424, (W) inhibidores de Syk, tales como R-112, (x) inhibidores de PKC, tales como NVP-AEB071, (y) inhibidores de fosfodiesterasa IV tales como GRC-4039, (z) inhibidores de P38 tales como ARRY-797, y (aa) inhibidores de MEK, tales como ARRY-142886 o ARRY-438162,

15 Las combinaciones de la invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejoría por agonistas de receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P1). Así, la presente solicitud incluye métodos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

20

Los ejemplos preferidos de estos trastornos son esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso sistémico, asma, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, más preferiblemente esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, asma y artritis reumatoide, y lo más preferiblemente esclerosis múltiple.

25

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se trata, p. ej. por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, atomizadores nasales o aerosoles, etc); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como polvo seco, solución, dispersión, etc).

35 Los compuestos activos en la combinación, es decir, el agonista de esfingosina 1-fosfato de la invención, y el resto de compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

40 Una realización de la presente invención consiste en un kit que comprende un agonista

de esfingosina 1-fosfato de la invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso sistémico, asma, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende un agonista de esfingosina 1-fosfato de formula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso sistémico, asma, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agentes saborizantes o colorantes.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Se puede fabricar un comprimido por prensado o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos obtenidos por prensado se pueden preparar prensando en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de fluencia libre tal como polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden

formular de manera que proporcionen liberación lenta o controlada del ingrediente activo contenido en ellos.

5 Cuando la composición está en forma de cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina
10 blanda.

Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o
15 insufador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2 µg y 150 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el o los ingredientes activos se pueden
20 presentar sin excipientes.

El envasado de la formulación para inhalación puede realizarse usando dispositivos inhaladores adecuados tales como el Genuair® (conocido antiguamente como Novolizer SD2FL) que se describe en las siguientes solicitudes de patente: WO
25 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

Las composiciones típicas para administración nasal incluyen las que se han mencionado antes para inhalación e incluyen adicionalmente composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como
30 agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se pueden administrar por medio de una bomba nasal.

35 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de un apósito medicado, parche o membrana.

Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un
40 comprimido, cápsula o dosis medida de aerosol, de manera que el paciente se puede

administrar una dosis individual.

La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para producir un efecto terapéutico variará lógicamente dependiendo del ingrediente activo particular, la vía de administración, el paciente en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.

Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

Cuando se usan combinaciones de sustancias activas, se contempla que todos los agentes activos sean administrados al mismo tiempo, o con un intervalo de tiempo muy pequeño entre ellos. Alternativamente, uno o dos ingredientes activos se pueden tomar por la mañana y el o los demás el mismo día más tarde. O, en otro escenario, uno o dos ingredientes activos se podrían tomar dos veces al día y el o los demás una vez al día, ya sea en el mismo momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferiblemente, al menos dos y más preferiblemente todos los ingredientes activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los ingredientes activos se administrarían como una mezcla.

Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de formulaciones:

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Se prepararon 50.000 cápsulas, que contenían cada una 100 mg de 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (ingrediente activo), de acuerdo con la siguiente formulación:

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Procedimiento

Los ingredientes anteriores se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 se cargaron en un mezclador adecuado y se rellenaron con la mezcla 50.000 cápsulas de gelatina.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

Se prepararon 50.000 comprimidos, que contenían cada uno 50 mg de 5-(1-etil-

6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (ingrediente activo), a partir de la siguiente formulación:

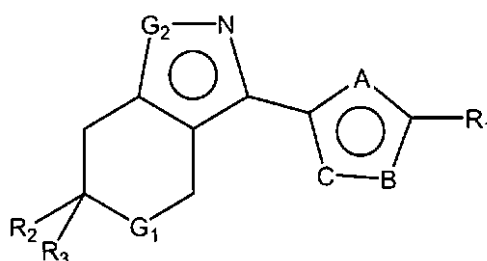
Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil-almidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

5 Procedimiento

Todos los materiales en polvo se hicieron pasar a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron formando comprimidos de 300 mg usando sacabocados de bisel plano y disco de 9 mm. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue de unos 3 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo:



5

Fórmula (I)

Donde,

- (i) A se selecciona del grupo que consiste en -N-, -O- y -S-; B y C se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -N- y -O-, con la condición de que dos de A, B y C sean átomos de nitrógeno; o (ii) dos de A, B y C son -N- y uno de A, B, y C es -NH-;

10

G¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -NH- y -O-;

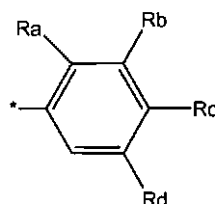
- 15 G² se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴- y -O-;

R¹ representa:

- un grupo heteroarilo que contiene N, bicíclico, de 8 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C₁₋₄ o un grupo aminoalquilo C₁₋₄,
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos carboxialquilo C₁₋₄, grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, grupos amino, grupos aminoalquilo C₁₋₄ y grupos aminoalcoxi C₁₋₄,
- un grupo piridona sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; grupos haloalquilo C₁₋₄ o grupos aminoalquilo C₁₋₄, o
- un grupo de fórmula:

20

25



donde:

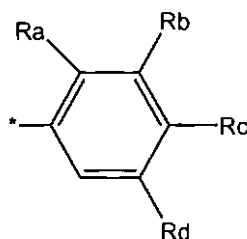
- R^a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₄ o un grupo -CF₃;

30

- R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo $-CF_3$ o un grupo alcoxi C_{1-4} ;
- R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alcoxi C_{1-4} ;
- 5 • R^c representa:
 - Un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , un grupo aminoalquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxí y grupos $-CF_3$;
 - 10 ○ un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C_{1-2} ;
 - $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHC(O)R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(2-4)}NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)OR''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-CONHS(O)_2R'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHS(O)_2R'$ o $-(CH_2)_{(0-3)}-NH-(CH_2)_{(1-3)}-(NH)_{(0-1)}S(O)_2R'$ donde,
 - R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo cicloalquilo C_{3-4} , un grupo carboxialquilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} , un grupo hidroxialquilo C_{1-4} o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, o
 - 20 ▪ R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente
 - 25 sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C_{1-4} ,
 - o R^c junto con R^d forman un grupo cicloalquilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con un grupo $-NHR^f$, donde R^f se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo carboximetilo;
 - 30
- R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4} ; y
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo cicloalquil C_{3-4} -alquilo C_{1-4} , un grupo aminoalquilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo o piridilo.
- 35
- 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde A se selecciona del grupo que
- 40 consiste en $-N-$ y $-O-$.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, donde A representa -N-.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde tanto
5 A como B representan -N- y C representa -O-.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde G¹ representa un grupo -CH₂- o -O-.
- 10 6. Un compuesto según la reivindicación 5, donde G¹ representa un grupo -CH₂-.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor y grupos metilo.
15
8. Un compuesto según la reivindicación 7, donde R² y R³ son los dos grupos metilo.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R⁴ se
20 selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₄, un grupo haloalquilo C₁₋₄ y un grupo alquilo C₁₋₄ sin sustituir, lineal o ramificado.
10. Un compuesto según la reivindicación 9, donde G² representa -NR⁴- y donde R⁴
25 se selecciona del grupo que consiste en metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo ciclopropilmetilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.
11. Un compuesto según la reivindicación 10, donde R⁴ representa un grupo metilo o etilo.
- 30 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R¹ representa:
- un grupo piridilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo y grupos alquilo C₁₋₄;
 - 35 ➤ un grupo piridona sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₂; o
 - un grupo de fórmula:

- 248 -

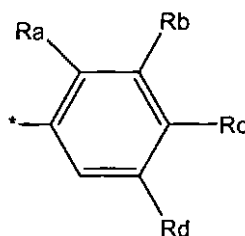


donde:

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ;
- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ;
- 5 • R_d representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ;
- R^c representa:
 - un grupo hidroxialquilo C_{1-4} o aminoalquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 - $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_{(0-2)}-C(O)NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(2-3)}NR'R''$, $-(CH_2)_{(2-3)}-NHC(O)R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-3)}-NR'R''$ o $-(CH_2)_{(1-2)}-CONHS(O)_2R'$ donde,
 - R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo carboxialquilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo de N adicional, y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C_{1-2} ,
- o R^c junto con R^d forman un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo carboximetilamino.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, donde R^1 representa:

- 25 ➤ un grupo piridilo sustituido con dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos metilo y etilo, o
- un grupo de fórmula:



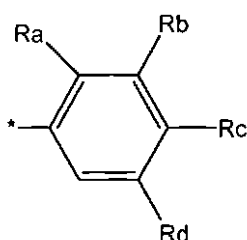
donde:

- 30 • R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

- R^c representa: $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_2-C(O)NR'R''$ o $-(CH_2)_{(2-3)}-NR'R''$, donde

- R' representa un átomo de hidrógeno;
- R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo C_{1-2} , un grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo hidroxialquilo C_{1-2} ; o
- R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico, saturado, de 4 miembros, que contiene como heteroátomo, un átomo de nitrógeno y que está sustituido con un grupo carboxi.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, donde R^1 representa un grupo de fórmula:



donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno;
- tanto R^b como R^d representan grupos metilo; y
- R^c representa $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OH$ o $-(CH_2)_{(2-3)}-NHR''$, donde R'' se selecciona de un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo C_{1-2} y un grupo hidroxialquilo C_{1-2} .

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde:

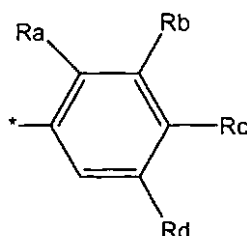
G^1 representa un grupo $-CH_2-$,

G^2 representa un grupo $-NR_4-$, donde R^4 representa un grupo metilo o etilo,

tanto R^2 como R^3 representan un grupo metilo, y

R^1 representa:

- un grupo piridilo sustituido con dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos metilo o etilo, o
- un grupo de fórmula:



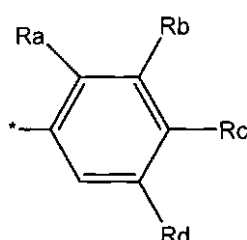
donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

- R^b representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo,
- R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- R^c representa: $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_2-C(O)NR'R''$ o $-(CH_2)_{(2-3)}-NR'R''$,
donde:

- 5
- R' representa un átomo de hidrógeno;
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo C_{1-2} , un grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo hidroxialquilo C_{1-2} , o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico, saturado, de 4 miembros, que contiene como
- 10
- heteroátomo, un átomo de nitrógeno y que está sustituido con un grupo carboxi.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, donde R^1 representa un grupo de fórmula:



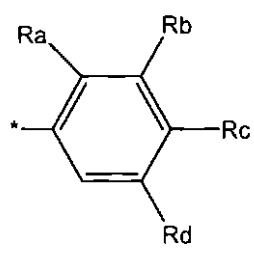
15

en la que

- R^a representa un átomo de hidrógeno;
 - tanto R^b como R^d representan un grupo metilo y
 - R^c representa $-(CH_2)_{(2-3)}-C(O)OH$ o $-(CH_2)_{(2-3)}-NHR''$, donde R'' se selecciona de un átomo de hidrógeno, un grupo carboxialquilo C_{1-2} y un grupo hidroxialquilo C_{1-2} .
- 20

17. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^1 representa:

- 25
- un grupo imidazo[1,2-a]piridilo o un grupo 3H-pirrolo[2,3-b]piridilo que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxietilo;
 - un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos metilo, grupos etilo, grupos carboxietilo, grupos $-CF_3$, grupos metoxi y grupos amino
- 30
- un grupo piridona sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos metilo y etilo; o
 - un grupo de fórmula:



donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo o un grupo CF_3 ;
- 5 • R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo;
- R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R^c representa:
 - un grupo hidroxialquilo C_{1-4} o un grupo aminoalquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de flúor y grupos hidroxilo;
 - un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C_{1-2}
 - $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHC(O)R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(2-4)}NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)OR''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-CONHS(O)_2R'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHS(O)_2R'$ o $-(CH_2)_{(0-3)}-NH-(CH_2)_{(1-3)}-(NH)_{(0-1)}S(O)_2R'$ donde
 - R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo, un grupo piperidilo, un grupo carboxialquilo C_{1-2} , un grupo CF_3 , un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C_{1-4} ,

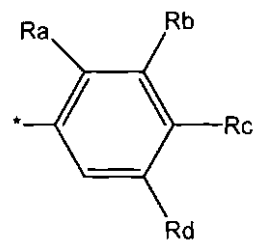
o R^c junto con R^d forman un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo $-NHR^f$, donde R^f se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo carboximetilo;

30 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor y grupos metilo; y

35 R^4 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo cicloalquil C_{3-4} -alquilo C_{1-2} , un grupo aminoalquilo C_{1-2} , un grupo haloalquilo C_{1-2} o R^4 representa un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está opcionalmente

sustituido con un grupo fenilo o un grupo piridilo.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R¹ representa un grupo de fórmula:



5

donde:

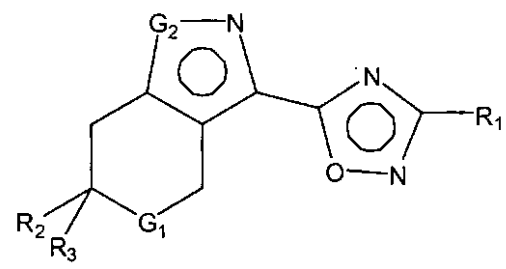
- R^a representa un átomo de hidrógeno;
- R^b representa un grupo metilo o un grupo -CF₃;
- R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- 10 • R^c representa -(CH₂)₍₀₋₄₎-C(O)NR'R'', -(CH₂)₍₀₋₄₎-NHC(O)R'' o -(CH₂)₍₀₋₄₎-NR'R'', donde
 - R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo carboxialquilo C₁₋₂ o un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, o
 - 15 ○ R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C₁₋₄,

20

19. Un compuesto según la reivindicación 19, en el que Rc representa -(CH₂)₍₂₋₃₎-NR'R'', donde R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C₁₋₂.

25

20. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo:



30

Fórmula (I')

donde,

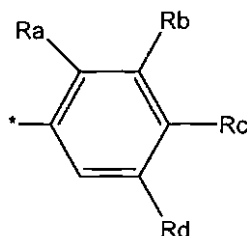
G^1 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$ y $-\text{O}-$;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{NR}^4-$ y $-\text{O}-$;

5

R^1 representa:

- Un grupo pirrolopiridilo, que está sin sustituir o sustituido con un grupo carboxialquilo C_{1-2} ;
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos alquilo C_{1-2} , grupos carboxialquilo C_{1-2} , grupos haloalquilo C_{1-2} , grupos alcoxi C_{1-2} y grupos amino;
- 10 ➤ un grupo piridona sustituido con 1, 2 ó 3 grupos alquilo C_{1-2} ; o
- un grupo de fórmula:



15 donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-2} , un grupo ciclopropilo o un grupo $-\text{CF}_3$;
- R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo alquilo C_{1-2} ;
- 20 • R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} ;
- R^c representa:
 - un grupo hidroxialquilo C_{1-3} ;
 - un grupo carboxietilpiperazina;
 - $-(\text{CH}_2)_{(0-2)}-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{CH}_2)_{(0-2)}-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ o $-(\text{CH}_2)_{(0-4)}-\text{NR}'\text{R}''$, donde,
 - R' representa un átomo de hidrógeno,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-2} , un grupo ciclopropilo, un grupo carboxialquilo C_{1-2} , un grupo haloalquilo C_{1-2} , un grupo hidroxialquilo C_{1-2} o un grupo piperidilo,
 - 30 o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente
 - 35 sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C_{1-2} .

o R^c junto con R^d forman un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo -NHR^f,
donde R^f es un grupo carboximetilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de
5 hidrógeno, átomos de flúor y grupos alquilo C₁₋₂; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos fenilo, grupos
ciclopropil-alquilo C₁₋₂, grupos aminoalquilo C₁₋₂, grupos haloalquilo C₁₋₂ y grupos alquilo
C₁₋₄ lineales o ramificados que están opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo o
10 piridilo.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

- 4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)bencenosulfonamida
15 4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)fenil)metanol
4-(5-(1,6,6-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)fenil)metanol
20 4-(5-(1,6,6-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)bencenosulfonamida
4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)bencenosulfonamida
5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
25 il)-2,6-dimetilfenil)propanoico
Ácido 3-(4-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-
oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico
Ácido 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)benzoico
30 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)benzamida
5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-
1,2,4-oxadiazol
Ácido 2-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
35 il)fenil)acético
Ácido 1-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)bencil)azetidina-3-carboxílico
2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)fenil)acetamida
40 1-Óxido de 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-

- 3-il)piridina
- N-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidin-4-amina
- 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol
- 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol
- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanamida
- 4-(5-(1-Bencil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 4-(5-(1-terc-Butil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
- 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
- Ácido 1-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperidina-4-carboxílico
- (4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol
- 4-(5-(6,6-Dimetil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-ol
- 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilpiridin-2-ol
- 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbenzamida
- 4-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)morfolina
- 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona
- 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona
- N-Ciclopropil-4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 1-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-

- il)fenil)-N-metilmetanamina
 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
 4-(5-(6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
 5 (4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina
 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
 10 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)etanamina
 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-metilpiridin-2-ol
 Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanoico
 15 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-ol
 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
 20 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol
 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propanamida
 25 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)etanamina
 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propan-1-amina
 30 Ácido 4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)benzoico
 4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
 35 5-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina
 3-Ciclopropil-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida
 40 5-[5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-

- (trifluorometil)piridin-2-ol
- 5-(5-(6,6-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2-ol
- Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoico
- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanamida
- 3-Etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-ol
- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)propan-1-amina
- 3-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina
- 6-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina
- 2-(4-(5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)etanamina
- Ácido 3-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico
- 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida
- Ácido 3-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanoico
- 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propanamida
- Ácido 2-(6-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)etanoico
- 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propan-1-amina
- 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propan-1-amina
- 2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanamina
- 2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)etanamina
- 5-(5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- Ácido 2-(dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)etanoico
- Ácido 2-(3-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-

- 3-il)-2,6-dimetilfenil)propilamino)etanoico
- Ácido 3-(dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenetilamino)propanoico
- 3-Etil-5-(5-(1-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 5 3-Etil-6-metil-5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol
- 5-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 10 5-(5-(1-(2-Aminoetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2-ol
- 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-amina
- 2-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetiletanamina
- 15 Ácido 3-(4-(4-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico
- 3-Etil-5-(5-(1-etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 20 Ácido 3-(3-etil-5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-il)propanoico
- 5-(5-(1-(Ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona
- 3-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propano-1,2-diol
- 25 N-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)-2,2,2-trifluoroetanamina
- 2-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)etanol
- 30 Ácido 2-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)etanoico
- Ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico
- Ácido 3-(2-metil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico
- 35 4-(2,6-Dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)morfolina
- 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol
- 40 Ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-

- il)fenilamido)propanoico
 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol
 Ácido 3-(2-cloro-4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilsulfonamido)propanoico
 5 3-(4-(5-(6,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenil)propano-1,2-diol
 3-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
 5-(1-Etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-o-tolil-1,2,4-oxadiazol
 10 Ácido 3-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanoico
 Ácido 3-(5-(5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanoico
 1-amino-3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-2-ol
 15 N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-metilpropan-2-amina
 Ácido 3-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilfenil}propanoico
 20 [2-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)etil]amina
 Ácido 3-(4-{5-[1-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico
 (2-(4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilfenil)etil)amina
 25 N-[2-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)etil]glicina
 Ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propanoico
 30 Ácido 3-(4-{5-[6,6-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico
 N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-hidroxiacetamida
 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}-N-(metilsulfonil)propanamida
 35 ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}propanoico
 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propane-1,2-diol

- N-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)-2,2,2-trifluoroethanamina
- N-({4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}sulfonil)-beta-alanina
- 5 N-(3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propil)methanesulfonamida
- N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propanoil)glicina
- (2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}etil)amina
- 10 N-({4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}sulfonil)glicina
- 1-etil-6,6-dimetil-3-[3-(2-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol
- 15 Ácido (4-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)acético
- Ácido 3-(4-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)propanoico
- (2-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimetilfenoxi}etil)amina
- 20 Ácido 3-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,5-dimetilfenil}propanoico
- Ácido {4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético
- 25 Ácido 3-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,6-dimethoxifenil}propanoico
- Ácido 3-{2-chloro-4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-methoxifenil}propanoico
- (2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)[2-(metilsulfonil)etil]amina
- 30 Ácido 3-{2-etil-4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilfenil}propanoico
- (2-{3-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina
- 35 Ácido {4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acético
- [3-({3-etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}oxi)propil]amina
- 1,6,6-trimetil-3-[3-(2-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol
- 40

- 2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acetamida
- 2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}acetamida
- 5 (2-{3-etil-5-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}etil)amina
- (2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenoxi}etil)amina
- 10 {2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}amina
- 2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etanol
- ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- 15 [1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidin-4-il]acético
- ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)pirrolidina-3-carboxílico
- 20 ácido (3S)-1-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)pirrolidina-3-carboxílico
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-L-alanina
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-2-metilalanina
- 25 N-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)-D-alanina
- ácido 2-((2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)(metil)amino)acético
- (2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenoxi}etil)amina
- 30 {2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}amina
- (2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina
- 35 (2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi}etil)amina
- (2,2-difluoro-2-{2-metil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)amina
- 1-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-2-ol .
- 40

- 3-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propan-1-ol
- ácido [4-(2-{2,6-dimetil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperazin-1-il]acético
- 5 Ácido 1-(2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- Ácido 1-(2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- Ácido 1-(2-{4-[3-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- 10 Ácido 1-(2-{4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- N-{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}glicina
- 15 Ácido 4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico
- ácido 1-(2-{3-metil-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- ácido (1-{2-[4-[5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)acético
- 20 2-[(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)amino]etanol
- N-{2-[(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)amino]etil}metanesulfonamida
- 25 N-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)-2,2,2-trifluoroetanamina
- ácido 1-(2-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- 3-{4-[5-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}propano-1,2-diol
- 30 ácido 1-(2-{2-(trifluorometil)-4-[5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}etil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)acético
- 35 ácido 2-(metil(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)amino)acético
- ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- 40

- ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- 5 ácido 1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-(1-(2,6-dimetil-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- 10 ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- 15 2-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-1-il)etanamina
- 5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-1,2,4-oxadiazol
- 2-(5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-1-il)etanamina
- 20 3-(1H-indazol-5-il)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol
- 3-(1H-indol-4-il)-5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- 25 5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
- 3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol
- ácido 2-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético
- 30 ácido 2-(5-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético
- ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)propanoico
- 35 ácido 2-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)acético
- ácido 3-(5-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)propanoico
- ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenetil)piperidin-4-il)acético
- 40

ácido 2-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetilamino)acético

ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenetil)azetidina-3-carboxílico

5 ácido 1-(2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenetil)piperidina-4-carboxílico

ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-4-(3-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenetil)piperidin-4-il)acético

10 ácido 3-(3-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico

ácido 3-(4-(5-(1-etil-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico, y

ácido 3-(2-(trifluorometil)-4-(5-(1,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos

22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por agonistas de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P1).

20

23. Un compuesto según la reivindicación 22, donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas.

25

24. Un compuesto según la reivindicación 23, donde el estado patológico o enfermedad se selecciona de esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso sistémico, asma, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, y enfermedad de Crohn.

30

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

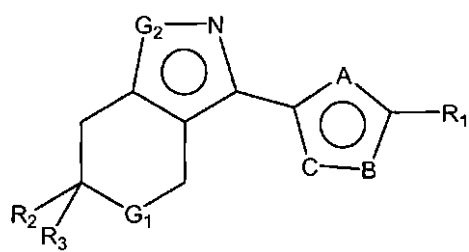
35

26. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24.

40

27. Un método para tratar a un sujeto afectado con un estado patológico o enfermedad como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.
- 5
28. Un producto de combinación que comprende (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21; y (ii) otro compuesto seleccionado de:
- a) Interferones beta tales como Betaseron, Avonex o Rebif
 - b) Inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer
 - 10 c) Inhibidores de la síntesis y reparación del ADN, tales como Mitoxantrona
 - d) Anticuerpos anti-integrina alfa 4, tales como Natalizumab (Tysabri)
 - e) Antagonistas de alfa 4 integrina tales como R-1295, TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Finategrast y TMC-2003
 - 15 f) Inhibidores de dihidrofolato reductasa, tales como Metotrexato o CH-1504
 - g) Glucocorticoides tales como prednisona o metilprednisolona
 - h) Inhibidores de DHODH tales como teriflunomida
 - i) Ésteres de ácido fumárico, tales como BG-12
 - 20 j) Inmunomoduladores tales como Laquinimod
 - k) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab o TRU-015
 - l) Anti-CD52 tal como alemtuzumab
 - m) Anti-CD25 tal como daclizumab
 - 25 n) Anti-CD88, tal como eculizumab o pexilizumab
 - o) Inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A o tacrolimus
 - p) Inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato mofetil
 - q) Agonistas de los receptores de cannabinoides tales como Sativex
 - r) Antagonistas de quimioquinas CCR1 tales como MLN-3897 o PS-031291
 - 30 s) Antagonistas de quimioquinas CCR2 tales como INCB-8696
 - t) Interferón alfa tal como Sumiferon MP
 - u) Inhibidores de la activación de NF-kappaB tales como FAE y MLN-0415
 - v) Inhibidores de JAK tales como CP-690550 o INCB018424
 - 35 w) Inhibidores de Syk, tales como R-112
 - x) Inhibidores de PKC, tal como NVP-AEB071
 - y) Inhibidores de fosfodiesterasa IV tales como GRC-4039
 - z) Inhibidores de P38 tales como ARRY-797
 - 40 aa) Inhibidores de MEK, tales como ARRY-142886 o ARRY-438162

RESUMEN



Fórmula (I)

5 Nuevos derivados de fórmula general (I), o sales farmacéuticamente aceptables o N-
óxidos de los mismos, donde,

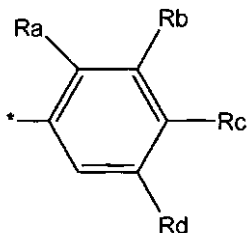
(i) A se selecciona del grupo que consiste en -N-, -O- y -S-; B y C se seleccionan
independientemente del grupo que consiste en -N- y -O-, con la condición de que al
menos dos de A, B y C sean átomos de nitrógeno; o (ii) dos de A, B y C son -N- y uno
de A, B y C es -NH-;

10 G¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -NH- y -O-;

G² se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴- y -O-;

R¹ representa:

- un grupo heteroarilo que contiene N, bicíclico, de 8 a 10 miembros,
15 opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C₁₋₄ o un grupo aminoalquilo
C₁₋₄,
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados de grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos carboxialquilo C₁₋₄,
grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, grupos amino, grupos aminoalquilo C₁₋₄
20 y grupos aminoalcoxi C₁₋₄,
- un grupo piridona sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; grupos haloalquilo
C₁₋₄ o grupos aminoalquilo C₁₋₄, o
- un grupo de fórmula:



25 donde:

- R^a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo
C₁₋₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₄ o un grupo -CF₃;
- R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo
C₁₋₄, un grupo -CF₃ o un grupo alcoxi C₁₋₄;
- 30 • R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alcoxi
C₁₋₄;

- R^c representa:
 - Un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , un grupo aminoalquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxilo y grupos $-CF_3$;
 - un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo carboxialquilo C_{1-2} ;
 - $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)OR'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHC(O)R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(2-4)}NR'R''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)OR''$, $-O-(CH_2)_{(1-4)}C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NR'R''$, $-(CH_2)_{(0-4)}-CONHS(O)_2R'$, $-(CH_2)_{(0-4)}-NHS(O)_2R'$ o $-(CH_2)_{(0-3)}-NH-(CH_2)_{(1-3)}-(NH)_{(0-1)}S(O)_2R'$ donde,
 - R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,
 - R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo cicloalquilo C_{3-4} , un grupo carboxialquilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} , un grupo hidroxialquilo C_{1-4} o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, o
 - R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como heteroátomos, un átomo de N y, opcionalmente, un átomo adicional seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o carboxialquilo C_{1-4} ,
 - o R^c junto con R^d forman un grupo cicloalquilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con un grupo $-NHR^f$, donde R^f se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo carboximetilo;
- 25 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4} ; y
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo cicloalquil C_{3-4} -alquilo C_{1-4} , un grupo aminoalquilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con un grupo
- 30 fenilo o piridilo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/008968

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/04 C07D413/14 C07D471/04 A61K31/4245 A61P35/00 A61P29/00 A61P25/00 A61P31/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 003 132 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 17 December 2008 (2008-12-17) pages 1,51; example 84	1-28
A	WO 02/085869 A1 (BAYER AG [DE]; WUNBERG TOBIAS [DE]; BENDER WOLFGANG [DE]; ECKENBERG PE) 31 October 2002 (2002-10-31) page 73; example 19	1-28
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 March 2010		16/03/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/008968

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2003132	A	17-12-2008	AU 2007236707 A1 18-10-2007
			CA 2648303 A1 18-10-2007
			WO 2007116866 A1 18-10-2007
			KR 20090007740 A 20-01-2009
			US 2009076070 A1 19-03-2009
WO 02085869	A1	31-10-2002	AT 308529 T 15-11-2005
			BG 108272 A 29-10-2004
			BR 0209054 A 20-04-2004
			CA 2444123 A1 31-10-2002
			CN 1516695 A 28-07-2004
			DE 50204780 D1 08-12-2005
			EE 200300515 A 16-02-2004
			EP 1383749 A1 28-01-2004
			ES 2252455 T3 16-05-2006
			HU 0303813 A2 29-03-2004
			JP 2004531536 T 14-10-2004
			MX PA03009548 A 24-05-2004
			NO 20034667 A 12-12-2003
			PL 363990 A1 29-11-2004
			SK 12662003 A3 06-04-2004
			US 2004176374 A1 09-09-2004
			UY 27263 A1 29-11-2002

SCBDE

ARTG.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049289

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075839-00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 293

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075839-00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

COLO: 171.53-841-014-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 06:50:15

292

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0056771
		Bogotá D.C., Junio 13 de 2011 - 16:47:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768420	13/06/2011	38.157.000.00	

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00	
				\$935.000.00	

SON: **NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-075838-00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-075839-00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

0010: 17153-841-014-2.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

293

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0056793
		Bogotá D.C., Junio 13 de 2011 - 16:47:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768420	13/06/2011	38.157.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005 01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00 5.000.00
			\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075839-00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



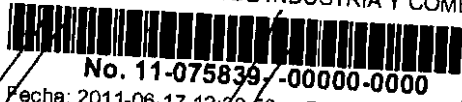
No. 11-075839-00000-0000

Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

COLO: 17153-841-014-2.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075839-00000-0000
Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 293

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075839-00000-0000
Fecha: 2011-06-17 12:30:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

☐	Indicación que se solicita una pat
☐	Datos de identificación del solicita
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐