

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 359**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 271/12 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2014 PCT/KR2014/001336**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14129796**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2014 E 14753476 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2958913**

54 Título: **Agonistas del receptor de la esfingosina-1-fosfato, métodos para preparar los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen como agentes activos**

30 Prioridad:

20.02.2013 KR 20130018293

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

04.02.2019

73 Titular/es:

**LG CHEM, LTD. (100.0%)
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu
Seoul 07336, KR**

72 Inventor/es:

**PAEK, SEUNG YUP;
LEE, SUNG BAE;
PARK, DEOK SEONG y
LEE, WON HYUNG**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 698 359 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas del receptor de la esfingosina-1-fosfato, métodos para preparar los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen como agentes activos.

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos como agonistas del receptor de la esfingosina-1-fosfato que pueden usarse eficazmente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple, un método para preparar los mismos y una composición farmacéutica que los comprenden como un componente activo.

10

Técnica anterior

La S1P (esfingosina-1-fosfato) se produce a través de una vía de ceramida intracelular, en la que la ceramida es el material de partida. La ceramida se produce a través de dos vías, la primera de ellas es la vía biosintética de novo. La ceramida se produce también por la degradación de la esfingomielina, un constituyente de la membrana celular, en una célula. El nivel de S1P en cada tejido es controlado por dos esfingosina quininas biosintéticas (SphKs) y dos fosfatasa S1P biodegradables (liasa S1P y fosfatasa lisofosfolípida). Se sabe que la S1P, producida a través de la fosforilación de la esfingosina por la esfingosina quinasa, media en varias respuestas celulares, como la proliferación celular, la organización y migración del citoesqueleto, ensamblaje de las uniones estrechas y adherencia y la morfogénesis. S1P existe como una forma combinada con proteína plasmática que incluye albúmina a alto nivel (100~1000 nM) en plasma, mientras que se encuentra en un nivel bajo en los tejidos.

15

20

S1P se une con el receptor S1P, un receptor acoplado a la proteína G, para mostrar varias funciones biológicas. Como subtipos de receptores S1P, los S1P1~S1P5 son conocidos hasta ahora y se denominan receptores de genes de diferenciación endotelial (EDG) 1, 5, 3, 6 y 8, respectivamente. Se sabe que los receptores S1P están involucrados en diversas funciones biológicas, como la recirculación de leucocitos, proliferación de células neurales, cambios morfológicos, migración, función endotelial, vasorregulación y desarrollo cardiovascular.

25

En los últimos años, muchos estudios han encontrado que el proceso de señalización S1P a través de estos receptores desempeña un papel importante en una serie de respuestas relacionadas con la esclerosis múltiple, incluida la respuesta inflamatoria y el proceso de reparación y se aprobó actualmente un agonista no selectivo de S1P1 como un agente terapéutico para la esclerosis múltiple. Los receptores S1P se expresan ampliamente en muchas células relacionadas con la inducción de la esclerosis múltiple. Especialmente, el receptor S1P1 juega un papel importante en el sistema inmunológico. El receptor S1P1 se expresa principalmente en la superficie de los linfocitos, tales como las células T y las células B, y responde a la S1P que resulta en la recirculación de los linfocitos. En condiciones normales, la concentración de S1P es más alta en el fluido corporal que en el tejido linfático y, por lo tanto, los linfocitos dejan el tejido linfático por la diferencia de concentración de S1P para circular después de que circula la linfa eferente. Sin embargo, si el receptor S1P1 en los linfocitos es regulado a la baja por el agonista S1P1, no se produce la salida de los linfocitos del tejido linfático, lo que produce una infiltración reducida de los linfocitos agresivos que causan inflamación y daño tisular en el sistema nervioso central (SNC). Como resultado, se obtiene un efecto terapéutico sobre la esclerosis múltiple. El fingolimod, un agonista no selectivo de S1P1, ha sido aprobado como un medicamento oral para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Cuando se une al receptor S1P1 para activarse, el receptor se degrada o internaliza irónicamente desde la superficie de los linfocitos y, por lo tanto, actúa como un antagonismo funcional de S1P1.

30

35

40

45

El documento US 2008/200535 describe compuestos de amina que tienen un efecto agonista del receptor S1P1/Edg1.

El documento US 2011/207704 describe compuestos de oxadiazol, composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos y el uso de esos compuestos o composiciones como agonistas o antagonistas de la familia S1P de receptores acoplados a la proteína G para tratar enfermedades asociadas con la modulación de la actividad del receptor de la familia S1P.

50

El documento WO 2008/064320 describe análogos de hidrindano que tienen actividad agonista en uno o más de los receptores S1P.

El documento WO 2011/144338 describe derivados de pirazol, un proceso para preparar esos derivados y su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedades susceptibles de mejora por agonistas S1P1.

55

El documento US 2011/183953 describe compuestos que modulan selectivamente el receptor SP1, métodos de síntesis quiral de tales compuestos y su uso en relación con el tratamiento o prevención de enfermedades para las cuales se indica médicamente la modulación del receptor SP1.

60

El documento US 2011/152241 se refiere a derivados de cicloalquilo y amina cíclica, a procesos para preparar esos derivados, composiciones farmacéuticas que contienen esos derivados y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de receptores S1P.

65

Descripción de la invención

Problema técnico

5 El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que tengan un efecto superior sobre el receptor de la esfingosina-1-fosfato, o sales, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar los nuevos compuestos.

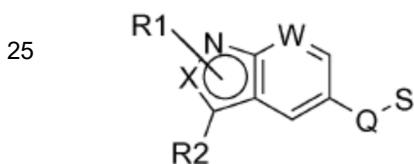
10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica como agonista del receptor de la esfingosina-1-fosfato, que comprende como componentes activos los nuevos compuestos o sales, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La composición farmacéutica de la presente invención tiene un efecto especialmente superior en la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple.

Solución al problema

20 Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula 1 como agonistas del receptor de la esfingosina-1-fosfato, o sales, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

[Fórmula 1]



en donde,

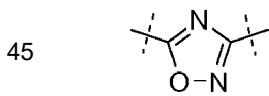
X representa C o N,

35 R1 representa alquilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional del alquilo opcionalmente sustituido se selecciona de al menos uno de halógeno, ciano, hidroxilo, C₁-C₆-alquiloxi, oxo y sulfonilo no sustituido o sustituido por alquilo,

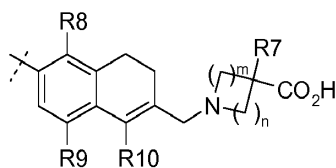
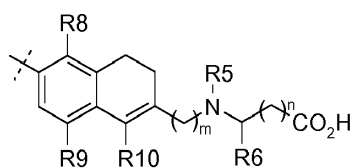
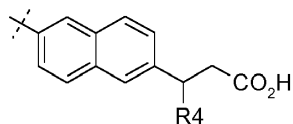
40 R2 representa H, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, CN, CF₃ o COCF₃, en donde el sustituyente opcional del alquilo opcionalmente sustituido se selecciona de al menos uno de halógeno, ciano, hidroxilo, C₁-C₆-alquiloxi, oxo y sulfonilo no sustituido o sustituido con alquilo,

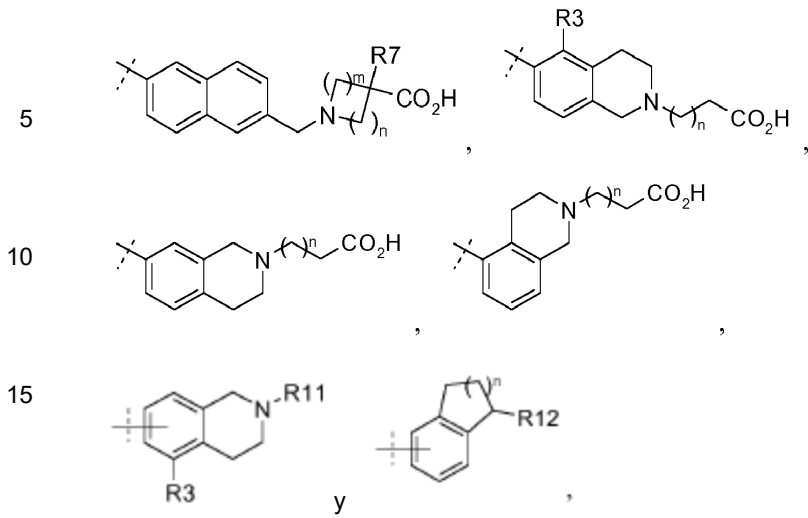
W representa C, N, C-alcoxi, C-halógeno o C-CN,

Q representa CH₂O o



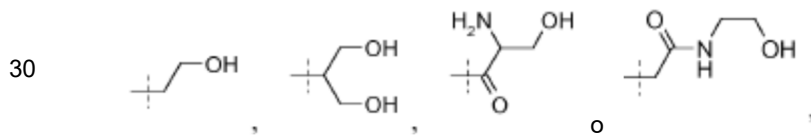
50 S se selecciona de los siguientes residuos:



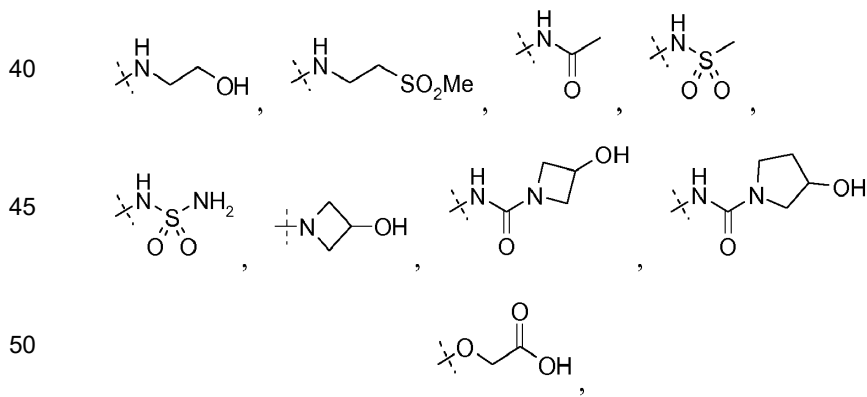


en donde

25 m y n representan independientemente 0, 1, 2 o 3,
 R3~R10 representan independientemente H, alquilo, halógeno, halogenoalquilo o alcoxilquilo,
 R11 representa H,

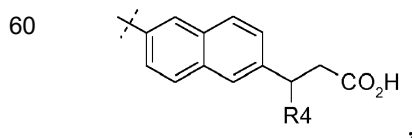


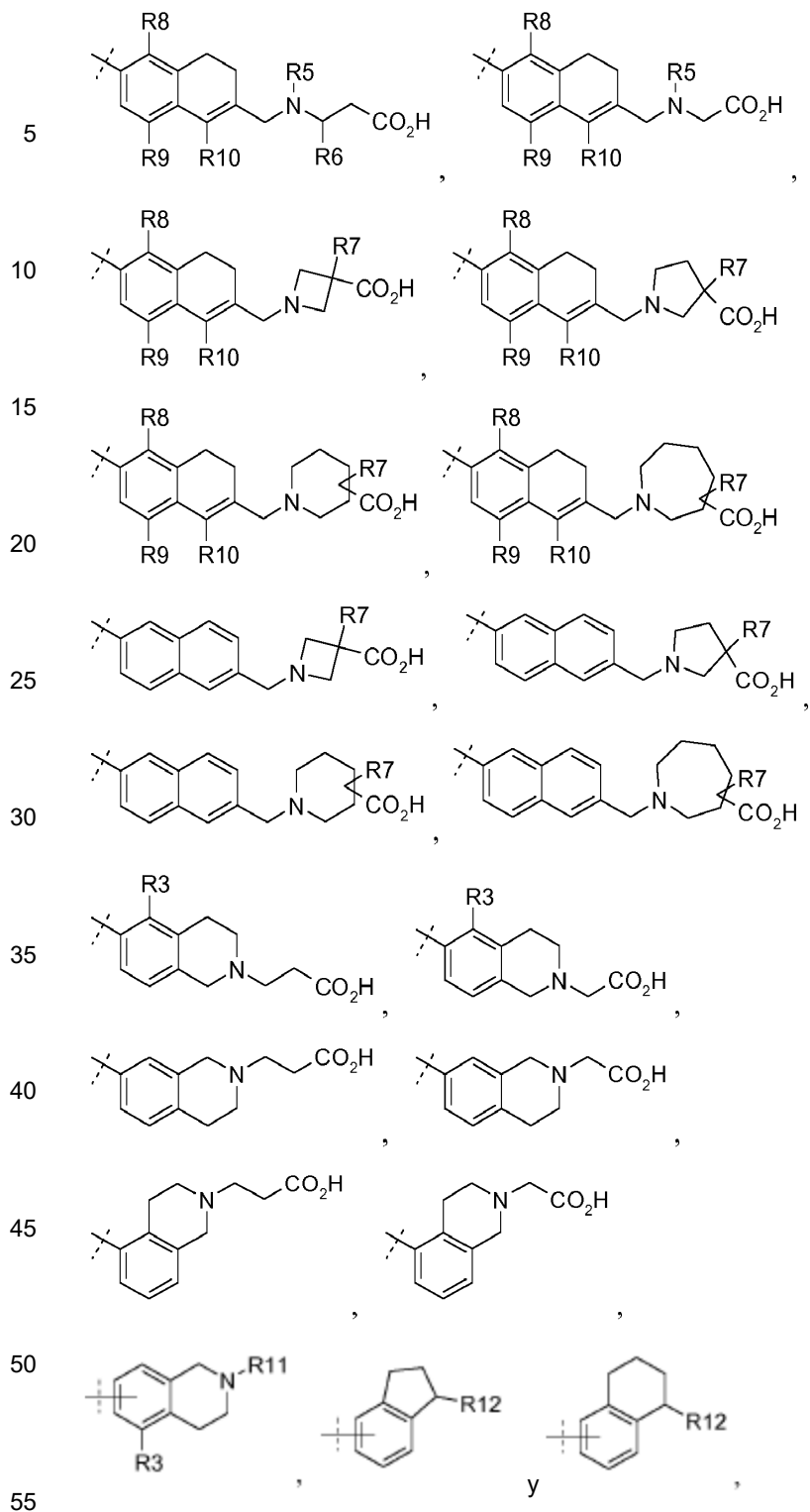
R12 representa OH, NH₂,



55 en donde el alquilo es un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico.

En los compuestos preferidos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, S se selecciona de los siguientes grupos:





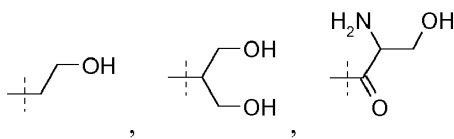
en donde

60 R3~R10 representan independientemente H, metilo, etilo, fluoruro, cloruro, halogenometilo, halogenoetilo, alcoximetilo o alcoxietilo,

R11 representa H,

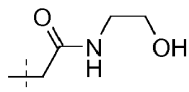
65

5



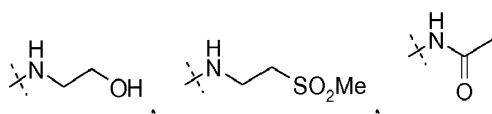
o

10

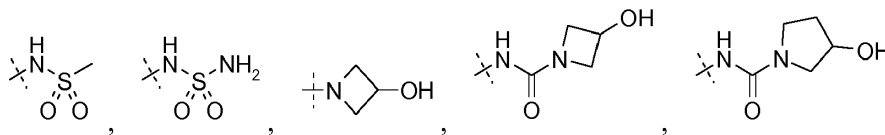


15 R12 representa OH, NH₂,

20

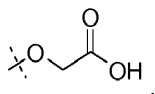


25



o

30



35

En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, el término "los compuestos de la Fórmula 1" se usa para referirse a todos los compuestos de la Fórmula 1, incluidas las sales, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40

Los términos usados en la definición de los compuestos de la Fórmula 1 se definen como sigue. A menos que se indique lo contrario, la siguiente definición se aplica a los términos usados individualmente o como parte de un grupo más grande en la presente descripción.

45



significa la posición en la que un sustituyente se combina con el sistema de anillo.

50

El término "alquilo", cuando se usa solo o en combinación como "heteroalquilo", significa un radical de hidrocarburo de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico y es preferentemente un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene 3 a 6 átomos de carbono combinado con un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal y/o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Cada átomo de carbono está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, ciano, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, oxo o sulfonilo no sustituido o sustituido con alquilo.

55

El término "alcoxi" significa -O-alquilo, en el que alquilo es como se definió anteriormente.

60

El término "halógeno" significa un sustituyente seleccionado entre los grupos flúor, cloro, bromo y yodo. Los otros términos y abreviaturas usados en la presente descripción tienen su significado original, a menos que se defina lo contrario.

65

Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen sales de adición de ácido que se forman a partir de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; ácidos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido salicílico; o ácidos sulfónicos tales como

ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico o ácido naftalensulfónico, que forman sales de adición de ácido no tóxicas que incluyen un anión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido preferidas se forman a partir de ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido halógeno. Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención se pueden convertir en sus sales por métodos convencionales.

5

Además, dado que los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención pueden tener un centro de carbono asimétrico, pueden existir como isómeros R o S, mezclas racémicas o mezclas de diastereoisómeros y cada diastereoisómero, todos los cuales están dentro del alcance de la presente invención. Es decir, en el caso de que los compuestos de la Fórmula 1 incluyan uno o más átomos de carbono asimétricos, se considera que incluyen todos los estereoisómeros, a menos que la configuración se indique específicamente.

10

Los compuestos representativos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

15

ácido (1S,3R)-3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-ciclopentanocarboxílico;

5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato;

ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético;

ácido 3-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico;

4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ol;

2-[4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ilamino]-etanol;

20

(S)-2-amino-3-hidroxi-1-[5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-on;

2-[5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1,3-diol;

N-[(S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il]-metano sulfonamida;

N-[(S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il]-acetamida;

25

N-[5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-acetamida;

N-[5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-metanosulfonamida;

N-[5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-sulfamida;

3-hidroxi-pirrolidina-1-ácido carboxílico {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida;

30

5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;

7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;

3-hidroxi-azetidina-1-ácido carboxílico {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida;

ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, fluoroacetato;

35

2-[5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanol;

5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato;

1-[4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il]-azetidina-3-ol

2-[5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;

2-[7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanol;

40

{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-(2-metanosulfonil-etil)-amina,

clorhidrato;

ácido {7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato;

N-(2-hidroxi-etil)-2-[7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida;

5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ol;

45

6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;

2-[6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanol;

ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético,

clorhidrato;

ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-iloxi}-acético;

50

2-[6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-

acetamida;

6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;

ácido {6-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético,

clorhidrato;

ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato;

55

1-isopropil-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1H-indol-3-carbonitrilo, clorhidrato;

ácido {5-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato;

ácido 3-[5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propanoico,

clorhidrato;

ácido 3-[6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propanoico,

60

clorhidrato;

ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-acético;

ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético;

65

ácido 3-[5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propanoico;

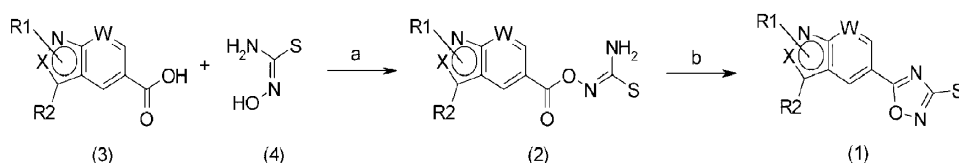
- ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
- ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
- 5 ácido {5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
- ácido 3-{5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
- 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
- 5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato;
- 10 6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
- 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
- ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
- ácido 3-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
- 15 ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético;
- 5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato;
- ácido {6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
- ácido 3-{6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
- ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético;
- 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
- ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
- 25 ácido 3-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
- ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético;
- amida del ácido 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfónico;
- 30 ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético;
- amida del ácido 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfónico;
- ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
- ácido ({4-[isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il)-metil-amino)-acético;
- 35 ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
- ácido {6-[5-(1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
- ácido 3-{6-[5-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
- 40 ácido [5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato;
- ácido [6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato;
- ácido [6-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato;
- ácido [5-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato;
- 45 ácido 3-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propanoico, trifluoroacetato;
- ácido 3-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-propanoico;
- ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico;
- ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético;
- ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético;
- 50 ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético;
- ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azepano-4-carboxílico;
- 55 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico;
- ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico;
- ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico;
- ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico;
- 60 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico;
- ácido (S)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico;
- ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico;
- 65 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico;

ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-1-cloro-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico; y
 5 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoro-pirrolidina-3-carboxílico.

La presente invención proporciona además un método para preparar los compuestos de la Fórmula 1. En lo sucesivo, el método para preparar los compuestos de la Fórmula 1 se explica basándose en reacciones ilustrativas para ilustrar la presente invención. Sin embargo, una persona experta en la técnica podría preparar los compuestos de la Fórmula 1 mediante diversos métodos basados en la estructura de la Fórmula 1, y tales métodos deberían interpretarse como dentro del alcance de la presente invención. Es decir, los compuestos de la Fórmula 1 pueden prepararse mediante los métodos descritos en la presente descripción o combinando diversos métodos descritos en la técnica anterior, que deben interpretarse como dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse por reacción de ciclación del Compuesto 2 o por la reacción de acoplamiento del Compuesto 5 con el Compuesto 6.

[Esquema de reacción 1]



en donde

a representa hidroxibenzotriazol (HOBT), diisopropilcarbodiimida (DIC),

b representa tetrabutilamoniofluoruro (TBAF), y

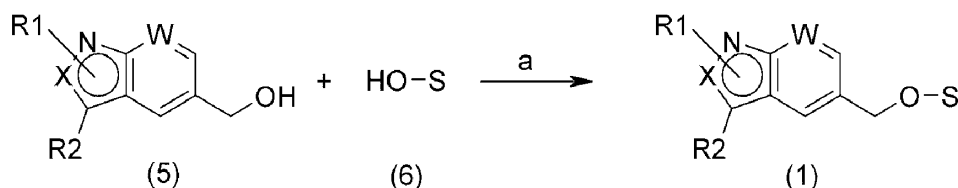
R1, R2, W y S son como se describen en la definición de los compuestos de la Fórmula 1.

Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención se pueden obtener mediante un proceso de dos etapas, como se muestra en el Esquema de reacción 1. En la primera etapa, un compuesto de ácido carboxílico (Compuesto 3) se acopla con un compuesto de arilamidoxima (Compuesto 4) para producir un compuesto de amidoxima sustituido (Compuesto 2). La condición de acoplamiento es bien conocida en este campo, y se pueden usar varios procesos y reactivos. Entre ellos, se incluye la reacción de acoplamiento de un compuesto de ácido carboxílico (Compuesto 3) con un compuesto de arilamidoxima (Compuesto 4) usando hidroxibenzotriazol (HOBT) y diisopropilcarbodiimida (DIC) como agentes de acoplamiento estándar. Los solventes preferidos son dimetilformamida, tetrahydrofurano, diclorometano, etc. Alternativamente, el Compuesto 2 puede producirse mediante una reacción de acoplamiento de derivados de ácido carboxílico obtenidos por un método y condiciones bien conocidas con el compuesto de arilamidoxima (Compuesto 4) en presencia de una base tal como trietilamina. En la segunda etapa, la ciclación de la amidoxima sustituida y la deshidratación se lleva a cabo para producir oxadiazol (Compuesto 1). La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Los solventes preferidos incluyen tetrahydrofurano, acetonitrilo y dimetilformamida. Alternativamente, se puede usar la descomposición térmica, que es un método bien conocido en este campo. También se puede usar un horno de microondas.

El Compuesto 3 puede obtenerse por el método que se muestra en el Esquema de reacción 3, y el Compuesto 4 se puede preparar por un método convencional.

Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención también pueden obtenerse mediante el siguiente método.

[Esquema de reacción 2]



en donde

a representa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADD), tributilfosfina (Bu_3P),
 R1, R2, W y S son como se describen en la definición de los compuestos de la Fórmula 1.

5

Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse por la reacción de acoplamiento del Compuesto 5 con el Compuesto 6 en la condición de Mitsunobu. La condición de Mitsunobu es bien conocida en este campo y se pueden usar varios procesos y reactivos. Entre ellos, una reacción de acoplamiento de un compuesto de alcohol (Compuesto 5) con un compuesto de fenol (Compuesto 6) usando fosfinas tales como tributilfosfina, trifenilfosfina y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (ADD) o azodicarboxilato de dimetilo (DEAD) como reactivos de acoplamiento está incluido. Los solventes preferidos son tolueno, tetrahidrofurano, etc. Alternativamente, el radical alcohol en el Compuesto 5 se convierte en un grupo saliente mediante el uso de reactivos de bromación, reactivos de cloración o reactivos de metanosulfonilación apropiados, y después se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento del Compuesto 5 con el compuesto de fenol (Compuesto 6) en presencia de una base tal como carbonato de potasio para obtener el compuesto de la Fórmula 1.

15

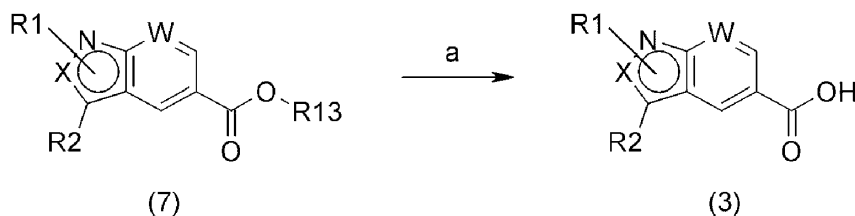
El Compuesto 5 se obtiene por el método que se muestra en el Esquema de reacción 4, y el Compuesto 6 puede prepararse por un método convencional.

20

En el esquema de reacción 1, el Compuesto 3 también puede obtenerse mediante el siguiente método.

[Esquema de reacción 3]

25



30

en donde

35

a representa hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de sodio,
 R1, R2, y W son como se describen en la definición de los compuestos de la Fórmula 1, y
 R13 representa metilo o etilo.

40

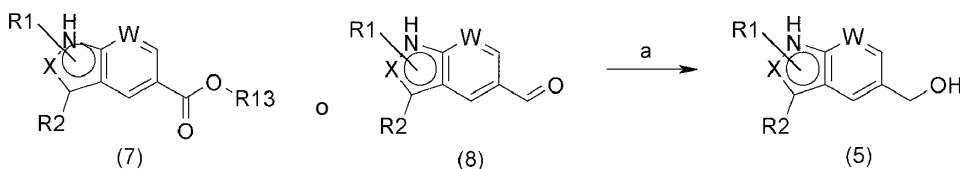
El Compuesto 3 puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto 7 en presencia de una base a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento. Las bases preferidas son hidróxido de sodio o hidróxido de litio en solución acuosa. Los solventes preferidos son tetrahidrofurano, alcohol tal como metanol, o mezclas de los mismos.

45

En el esquema de reacción 2 anterior, el Compuesto 5 puede obtenerse además mediante el siguiente método.

[Esquema de reacción 4]

50



55

en donde

a representa borohidruro de sodio (NaBH_4), borohidruro de litio (LiBH_4) o hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4),
 R1, R2, y W son como se describen en la definición de los compuestos de la Fórmula 1, y
 R13 representa metilo o etilo.

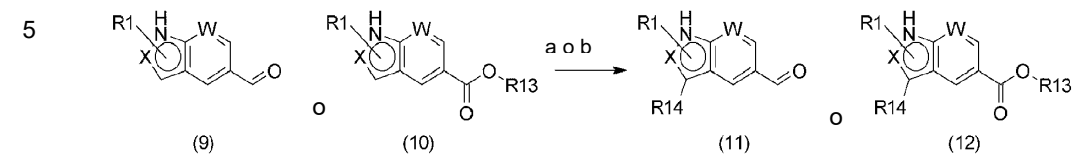
60

El Compuesto 5 puede obtenerse por reducción de un radical éster del Compuesto 7 o un radical aldehído del Compuesto 8 usando agentes reductores. Borohidruro de sodio (NaBH_4), borohidruro de litio (LiBH_4) o hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) pueden usarse como agentes reductores. El tetrahidrofurano es un solvente preferido.

65

Los Compuestos 7 y 8 pueden prepararse por el siguiente método.

[Esquema de reacción 5]



en donde

15 a representa la N-clorosuccinimida,
 b representa cloruro de oxalilo, dimetilformamida; hidroxiamina, piridina; tiocarbonildiimidazol,
 R1 y W son como se describen en la definición de los compuestos de la Fórmula 1,
 R13 representa metilo o etilo, y
 R14 representa cloruro o nitrilo.

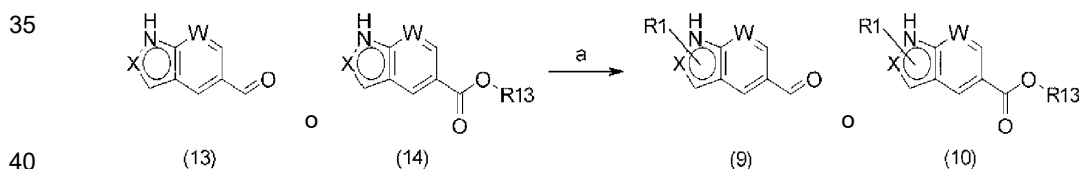
El Compuesto 11 o 12 pueden obtenerse bajo la condición de reacción a o b.

25 En el esquema de reacción 5 anterior, la halogenación del Compuesto 9 o 10 (condición de reacción a) se lleva a cabo con el uso de reactivos de fluoración (por ejemplo, triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio), reactivos de cloración (por ejemplo, N-clorosuccinimida) o reactivos de bromación (por ejemplo, N-bromosuccinimida).

La nitrilación del Compuesto 9 o 10 (condición de reacción b) se lleva a cabo mediante la formilación del compuesto de indol, la conversión en oxima usando hidroxilamina y después la deshidratación usando tiocarbonilimidazol.

Los Compuestos 9 o 10 pueden prepararse por el siguiente método.

[Esquema de reacción 6]



en donde

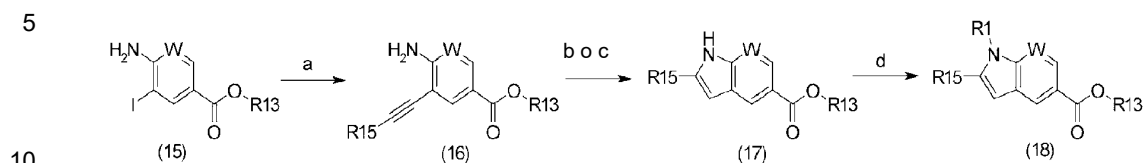
45 a representa R1-OSO₂CH₃ o R1-halógeno, hidruro de sodio,
 R1 y W son como se describen en la definición de los compuestos de la Fórmula 1, y
 R13 representa metilo o etilo.

50 En el esquema de reacción 6, el Compuesto 9 o 10 puede obtenerse por alquilación del Compuesto 13 o 14. La condición de alquilación es bien conocida en este campo. Por ejemplo, el Compuesto 13 o 14 puede hacerse reaccionar con reactivos alquilantes que tienen un grupo saliente tal como halógeno o metanosulfonato en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio en un solvente. Los solventes preferidos son tetrahidrofurano, alcohol tal como metanol, o mezclas de los mismos.

55 El compuesto 13 o 14 está comercialmente disponible o puede prepararse mediante métodos convencionales.

El compuesto 7 puede prepararse mediante el siguiente método.

[Esquema de reacción 7]



en donde

- 15 a representa $R13-C\equiv CH$, yoduro de cobre (I) (CuI), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) $[Pd(Ph_3P)_2Cl_2]$,
 b representa cloruro de acetilo; fluoruro de tetrabutil amonio,
 c representa terc-butóxido de potasio,
 d representa $R1-OSO_2CH_3$ o R1-halógeno, hidruro de sodio,
 R1 y W son como se describen en la definición de los compuestos de la Fórmula 1,
 R13 representa metilo o etilo, y
 R15 representa H, trimetilsililo $[(CH_3)_3Si]$, alquilo.
- 20

El Compuesto 15 está disponible comercialmente o puede prepararse por el método descrito en Tetrahedron Letters, 38 (14), 2439, 1997.

- 25 El Compuesto 16 puede obtenerse haciendo reaccionar $R13-C\equiv CH$ con el Compuesto 15 en presencia de yoduro de cobre (I) (CuI), dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) $[Pd(Ph_3PAG)_2Cl_2]$ y una base, de acuerdo con el método descrito en el Journal of Organic Chemistry, 4 (18), 7052, 2009. Las bases preferidas son trietilamina, dietilamina y como disolventes se pueden usar dimetilformamida y tetrahidrofurano.

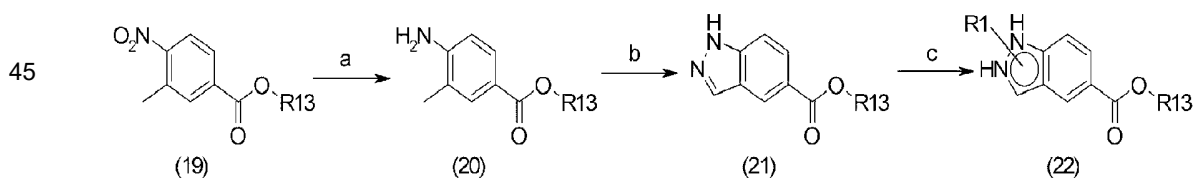
- 30 El Compuesto 17 puede obtenerse por reacción de ciclación del Compuesto 16. La condición de la reacción de ciclación es bien conocida en este campo. El Compuesto 17 puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto 16 con fluoruro de tetrabutilamonio (condición de reacción b), como se describe en WO 2010123975, Ejemplo 58. Alternativamente, puede usar terc-butóxido de potasio o DBU (condición de reacción c) como base, de acuerdo con el método descrito en Tetraedro, 59, 1571, 2003. Los solventes preferidos son tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona y dimetilformamida.
- 35

El Compuesto 18 puede obtenerse por alquilación del Compuesto 17 como en el método de preparación del Compuesto 10.

El Compuesto 7 puede prepararse por el siguiente método.

40

[Esquema de reacción 8]



en donde

- 55 a representa paladio/carbono (Pd/C), hidrógeno,
 b representa anhídrido acético (Ac_2O), nitrito de isoamilo, acetato de potasio (KOAc),
 c representa $R1-OSO_2CH_3$ o R1-halógeno, hidruro de sodio,
 R1 es como se describe en la definición de los compuestos de la Fórmula 1, y
 R13 representa metilo o etilo.

El Compuesto 19 está disponible comercialmente o puede prepararse por el método descrito en US 20100040554.

- 60 El Compuesto 20 puede prepararse mediante la reducción del Compuesto 19 usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador de Pd/C.

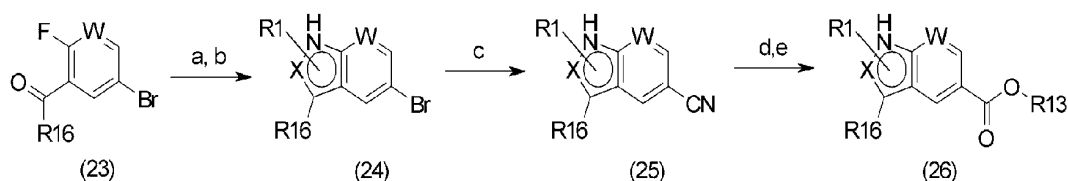
- 65 El Compuesto 21 puede prepararse mediante el uso de la síntesis de indazol, que es bien conocida en este campo. La condición de la síntesis de indazol incluye la condición de reacción en la que el compuesto 1-amino-2-alquilfenilo

(Compuesto 19) se hace reaccionar con anhídrido acético (Ac_2O) en presencia de acetato de potasio (KOAc), y después la reacción con nitrito de isoamilo.

El Compuesto 22 puede obtenerse por alquilación del Compuesto 21 como en el método de preparación del Compuesto 10.

El Compuesto 7 puede prepararse por el siguiente método.

[Esquema de reacción 9]



en donde

a representa hidracina,

b representa $\text{R1-OSO}_2\text{CH}_3$ o R1-halógeno , hidruro de sodio,

c representa cianuro de cinc (ZnCN_2), tetrakis(trifenilfosfina) paladio [$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$],

d representa hidróxido de sodio,

e representa diazometano (CH_2N_2),

R1 y W son como se describen en la definición de los compuestos de la Fórmula 1,

R13 representa metilo o etilo, y

R16 representa H , alquilo.

El Compuesto 23 está disponible comercialmente o puede prepararse por el método descrito en US 20080153813.

El Compuesto 24 puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto 23 con hidracina, y después reaccionando con reactivos alquilantes que tienen un grupo saliente tal como halógeno o metanosulfonato en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio en un solvente. Los solventes preferidos son tetrahidrofurano, alcohol tal como metanol, o mezclas de los mismos.

El Compuesto 25 puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto 24 con cianuro de cinc en presencia de catalizador de paladio tetrakis(trifenilfosfina).

El Compuesto 26 se puede obtener por el método en el que un radical carbonitrilo del Compuesto 25 se convierte en un radical ácido mediante el uso de una solución acuosa ácida o alcalina, y después el compuesto resultante se ésterifica con metanol o etanol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico anhidro o ácido clorhídrico. Alternativamente, el Compuesto también puede obtenerse mediante la metilésterificación de un radical ácido y diazometano en presencia de tetrahidrofurano o solvente diclorometano.

Los compuestos de la Fórmula 1 obtenidos mediante los métodos anteriores pueden separarse o purificarse a partir de los productos de reacción mediante métodos convencionales, tales como recristalización, ionoforesis, cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía de intercambio iónico.

Como se describió anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención, los materiales de partida o intermedios para la preparación de los mismos pueden prepararse por una variedad de métodos, que deben interpretarse como dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o solvatos de los mismos, se usan eficazmente para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con el receptor de la esfingosina-1-fosfato.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica como agonista del receptor de la esfingosina-1-fosfato, que comprende una cantidad eficaz de los compuestos de la Fórmula 1, o sales, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas por infiltración de linfocitos no deseados relacionada con la esfingosina-1-fosfato.

Las enfermedades ilustrativas que pueden tratarse mediante la composición farmacéutica de acuerdo con la presente

invención incluyen enfermedades autoinmunes extensas y enfermedades inflamatorias crónicas que incluyen esclerosis múltiple remitente recurrente.

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para el tratamiento o la prevención de trastornos de inmunorregulación. Aquí, los trastornos de inmunorregulación incluyen lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), arteriosclerosis, aterosclerosis, esclerodermia y hepatitis autoinmune.

10 Además, la presente invención proporciona un método para preparar la composición para prevenir o tratar enfermedades autoinmunes extensas y enfermedades inflamatorias crónicas que incluyen esclerosis múltiple remitente recurrente, que comprende la etapa de mezclar el compuesto de la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero o un solvato del mismo como un componente activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 De acuerdo con la presente invención, la "composición farmacéutica" puede incluir otros componentes tales como diluyentes, portadores, etc., además del componente activo de la presente invención. Por consiguiente, la composición farmacéutica puede incluir portadores, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos, según sea necesario. La composición farmacéutica facilita la administración de los compuestos en el cuerpo. Varios métodos para administrar los compuestos incluyen, pero no se limitan a, administración oral, inyección, aerosol, parenteral y local.

20 En la presente descripción, "portadores" significa compuestos que facilitan la adición de compuestos en la célula o tejido. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador convencional que facilita la administración de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos vivos.

25 En la presente descripción, "diluyentes" significa compuestos que no solo estabilizan una forma biológicamente activa sino que también se diluyen en un solvente que disuelve los compuestos. Las sales disueltas en tampón se usan como diluyentes en este campo. Un tampón usado convencionalmente es una solución salina tamponada con fosfato que imita la forma de la sal en el fluido corporal. Dado que una solución tampón puede controlar el pH de la solución a baja concentración, los diluyentes tampón apenas modifican la actividad biológica de los compuestos.

30 En la presente, "farmacéuticamente aceptable" significa una propiedad que no perjudica la actividad biológica y propiedad física de los compuestos.

35 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse como diversas formas de dosificación administradas farmacéuticamente. En la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, un componente activo específicamente, el compuesto de la Fórmula 1 o una de sus sales, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, se mezcla con vehículos seleccionados farmacéuticamente aceptables considerando la forma de dosificación que se debe preparar. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como preparaciones inyectables, orales, y similares según se desee.

40 Los compuestos de la presente invención pueden formularse mediante métodos convencionales con el uso de portadores y excipientes farmacéuticos conocidos, e insertados en recipientes de una sola unidad o unidades múltiples. Las formulaciones pueden ser solución, suspensión o emulsión en aceite o disolvente acuoso e incluyen agentes dispersantes convencionales, agentes de suspensión o agentes estabilizantes. Además, los compuestos pueden ser, por ejemplo, una forma de polvo seco que se disuelve en agua esterilizada sin pirógenos antes de su uso. Los compuestos de la presente invención pueden formularse en supositorios mediante el uso de una base para supositorios convencional tal como manteca de cacao u otros glicéridos. Las formas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. Se prefieren las cápsulas y comprimidos. Preferentemente, los comprimidos y píldoras tienen recubrimiento entérico. Las formas sólidas pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención junto con al menos un portador seleccionado de diluyentes inertes tales como sacarosa, lactosa, almidón, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes desintegrante, aglutinante, y similares.

55 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar en combinación con otros fármacos, por ejemplo, otros medicamentos para trastornos inmunitarios, según se requiera.

60 La dosis de los compuestos de acuerdo con la presente invención se determina por una prescripción médica que considera el sexo del paciente, el peso corporal, la edad y el estado y la gravedad de la enfermedad. Una dosis típica para adultos está en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 500 mg por día de acuerdo con la frecuencia e intensidad de administración. Una dosis diaria típica de administración intramuscular o intravenosa para adultos está en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 300 mg por día, que se puede administrar en dosis unitarias divididas. Algunos pacientes necesitan una dosis diaria más alta.

65 En la presente descripción, el término "tratamiento" significa frenar, retrasar o mejorar el progreso de las enfermedades en un sujeto que presenta síntomas de esas enfermedades. El término "prevención" se usa para frenar, retrasar o mejorar el signo de las enfermedades en un sujeto con riesgo de presentar síntomas de enfermedades, incluso si él o ella no presentan los síntomas.

Efectos ventajosos de la invención

Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención actúan como un agonista del receptor de la esfingosina-1-fosfato y, por lo tanto, son efectivos en enfermedades autoinmunes extensas y enfermedades inflamatorias crónicas que incluyen esclerosis múltiple remitente recurrente, y también se pueden usar para tratar o prevenir trastornos de la inmunorregulación.

Modo para la invención

La presente invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos de preparación y ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por ellos. Cuando se preparan los compuestos de la presente invención, es posible cambiar apropiadamente la secuencia de reacción. Es decir, es posible ejecutar primero procesos opcionales o insertar procesos opcionales para cambiar los sustituyentes, y usar cualquiera de los reactivos que no sean los reactivos ejemplificados como necesarios. Los compuestos obtenidos en cada proceso se pueden separar o purificar por métodos convencionales, como la recristalización, la destilación o la cromatografía en columna de gel de sílice. Además, el compuesto obtenido en cada proceso se puede usar en la siguiente etapa sin más purificación o separación.

En los siguientes esquemas de reacción, a menos que se indique lo contrario, todos los sustituyentes son como se definieron anteriormente. Los reactivos y materiales de partida pueden obtenerse fácilmente comercialmente. Otros pueden producirse mediante métodos sintéticos descritos en los siguientes ejemplos de preparación y ejemplos, que incluyen los métodos sintéticos conocidos para compuestos estructuralmente similares. A menos que se indique lo contrario, los compuestos usados como materiales de partida son conocidos o los que pueden prepararse mediante métodos sintéticos conocidos o métodos similares a partir de compuestos conocidos.

De aquí en adelante, M significa concentración molar, N significa concentración normal y "temperatura ambiente" significa 1 a 40 °C.

Ejemplo de preparación 1-1: síntesis de metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

Metil éster del ácido 1H-indol-5-carboxílico (1 g, 5.71 mmol) se disolvió en dimetilformamida (20 mL), y yoduro de isopropilo (1.14 mL, 11.42 mmol) e hidruro de sodio (205 mg, 8.56 mmol) se añadieron lentamente en forma de gotas a esto a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C por 8 horas, se añadió con solución de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida y se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (1.1 g, 89 %).

NMR: 1H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.39 (s, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.27(d, 1H), 6.60(d, 1H), 4.70(m, 1H), 3.93(s, 3H), 1.54(d, 6H)

Ejemplo de preparación 1-2: síntesis del ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

El compuesto (1.1 g, 5.06 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-1 se disolvió en una solución mezclada de tetrahidrofurano y metanol (2/1, 20 mL), y se añadió lentamente solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (10 mL, 10.12 mmol) en forma de gotas a esto. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente, se añadió solución de ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (900 mg, 88 %).

NMR: 1H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.49 (s, 1H), 7.98(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.30(d, 1H), 6.64(d, 1H), 4.72(m, 1H), 1.56(d, 6H)

Ejemplo de preparación 1-3: síntesis de etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metilfenil]-propanoico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento EP 2202232.

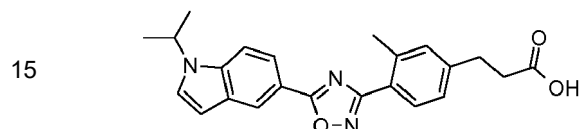
Ejemplo de preparación 1-4: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metilfenil}-propanoico

El ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (933 mg, 4.59 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metilfenil]-propanoico (1.15 g, 4.59 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se disuelven en dimetilformamida (15 mL). La solución se añadió con hidroxibenzotriazol (HOBT, 843 mg, 5.51 mmol) y diisopropilcarbodiimida (DIC, 0.86 mL, 5.51 mmol), y la mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener compuesto de amidoxima (1.5 g, 75 %).

5 El compuesto de amidoxima obtenido (1.5 g, 3.44 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y después a esto se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano (TBAF, 6.88 mL, 6.88 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 18 horas a 50°C, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (880 mg, 61 %).

10 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.52 (s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.48(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.17(m, 2H), 6.66(d, 1H), 4.73(m, 1H), 4.13(q, 2H), 2.98(t, 2H), 2.65(m, 5H), 1.55(d, 6H), 1.24(t, 3H)

15 Ejemplo de referencia 1: síntesis de ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



20 El compuesto (880 mg, 2.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-4 se disolvió en una solución mezclada de tetrahidrofurano y metanol (2/1, 20 mL), y a esto se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio 6N (1 mL, 6.32 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, se añadió solución de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (720 mg, 88 %).

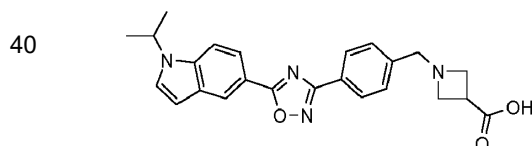
25 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53(d, 1H), 8.05(m, 2H), 7.48(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.20(m, 2H), 6.66(d, 1H), 4.73(m, 1H), 3.00(t, 2H), 2.73(t, 2H), 2.68(s, 3H), 1.56(d, 6H)

30 Ejemplo de preparación 2-1: síntesis de t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-bencil]-azetidina-3-carboxílico

30 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010085581 A1.

35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 7.59 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 5H), 1.40 (s, 9H)

40 Ejemplo de referencia 2: síntesis del ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-azetidina-3-carboxílico



45 Metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (75 mg, 0.346 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-1 y t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-bencil]-azetidina-3-carboxílico (71 mg, 0.231 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 2-1 se disuelven en etanol (10 mL), y a esto se añadió lentamente etóxido de sodio (53 mg, 2.31 mmol) en forma de gotas.

50 La mezcla se agitó por 18 horas bajo reflujo, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (6 mg, 6 %).

55 NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.25-3.16 (m, 4H), 3.05 (br, s, 1H), 1.50 (d, 6H)

60 Ejemplo de preparación 3-1: síntesis de metil éster del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

60 Metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (412 mg, 1.90 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-1 se disolvió en dimetilformamida y se añadió N-clorosuccinimida (NCS, 253 mg, 1.90 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. A esto se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (428 mg, 90 %).

65

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.38 (d, 1H), 7.94(dd, 1H), 7.36(d, 1H), 7.24(s, 1H), 4.66(m, 1H), 3.94(s, 3H), 1.51(d, 6H)

5 Ejemplo de preparación 3-2: síntesis del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

El compuesto (428 mg, 1.7 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-1 se disolvió en una solución mezclada de tetrahidrofurano, metanol y agua (1/1/1, 24 mL), y se añadió hidróxido de litio (143 mg, 3.4 mmol) lentamente en forma de gotas. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente, se añadió solución de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (362 mg, 90 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 1.46 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 3-3: síntesis de t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-bencil]-azetidina-3-carboxílico

20 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010085581 A1.

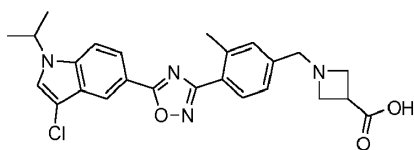
NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.32 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.76 (br, s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 (br, s, 2H), 3.24 (br, s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

25 Ejemplo de preparación 3-4: síntesis de 4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído

Ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (24 mg, 0.1 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-2 y t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-bencil]-azetidina-3-carboxílico (38.5 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-3 se disuelven en una solución mezclada de diclorometano y dimetilformamida (3/1, 4 mL). Hidroxi-benzotriazol (HOBt, 16.4 mg, 0.12 mmol) y diisopropilcarbodiimida (DIC, 0.019 mL, 0.12 mmol) se añadieron a esto y la mezcla se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (1 mL) y la solución se agitó por 5 horas a 139°C. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (5 mg, 13 %).

35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (br, s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.57 (d, 6H)

40 Ejemplo de referencia 3: síntesis del ácido 1-[4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil]-azetidina-3-carboxílico



50 4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metilbenzaldehído (5 mg, 0.013 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-4 y ácido azetidina-3-carboxílico (1.5 mg, 0.014 mmol) se disuelven en metanol (5 mL), y a esto se añadieron cianoborohidruro de sodio (1.6 mg, 0.026 mmol) y una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (2.4 mg, 39 %).

55 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (br, s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.14 (br, s, 4H), 3.92 (t, 2H), 3.32 (br, s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 4-1: síntesis de metil éster del ácido 3-formil-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

60 Cloruro de oxalilo (0.13 mL, 1.51 mmol) y dimetilformamida (0.12 mL, 1.51 mmol) se disuelven en diclorometano (10 mL) a 0°C, y la solución se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (252 mg, 1.16 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-1 se disolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió a esto. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y al residuo se añadió tetrahidrofurano (20 mL), acetato de amonio (800 mg) y agua (10 mL). La mezcla se agitó por 30 minutos bajo reflujo, se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de

etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (267 mg, 94 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.62 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 4-2: síntesis de metil éster del ácido 3-(hidroxiimino-metil)-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

10 Metil éster del ácido 3-formil-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (267 mg, 1.09 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 4-1 se disolvió en piridina (5 mL) y a esto se añadió clorhidrato de hidroxilamina (114 mg, 1.64 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó bajo reflujo por 3 horas a 110°C, se añadió solución de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (255 mg, 90 %).

15 NMR: ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 8.51 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.85 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.58 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 4-3: síntesis de metil éster del ácido 3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

20 Metil éster del ácido 3-(hidroxiimino-metil)-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (170 mg, 0.65 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 4-2 se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y a esto se añadió tiocarbonildiimidazol (290 mg, 1.63 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (157 mg, 99 %).

25 NMR: ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 8.51 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.85 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.58 (d, 6H)

30 Ejemplo de preparación 4-4: síntesis del ácido 3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 3-2, metil éster del ácido 3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (157 mg, 0.65 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 4-3 se usó para obtener el compuesto del título (125 mg, 85 %).

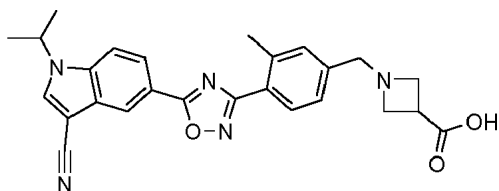
35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 1.50 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 4-5: síntesis de 5-[3-(4-formil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-isopropil-1H-indol-3-carbonitrilo

40 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 3-4, ácido 3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (21 mg, 0.094 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 4-4 y t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-bencil]-azetidina-3-carboxílico (30 mg, 0.094 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-3 se usaron para obtener el compuesto del título (3 mg, 9 %)

45 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.09 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.88-7.85 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.63 (d, 6H)

50 Ejemplo de referencia 4: síntesis de 1-{4-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-ácido carboxílico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, 5-[3-(4-formil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-isopropil-1H-indol-3-carbonitrilo (3 mg, 0.008 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 4-5 se usó para obtener el compuesto del título (3.5 mg, 95 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.65 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.33 (br, s, 2H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.26 (t, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.65 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 5-1: síntesis de t-butil éster del ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico

10

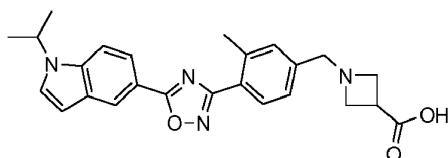
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (20 mg, 0.094 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-bencil]-azetidina-3-carboxílico (30 mg, 0.094 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-3 se usaron para obtener el compuesto del título (23.5 mg, 51.4 %).

15

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.55 (br, s, 2H), 3.27 (br, s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.57 (d, 6H), 1.46 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 5: síntesis del ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico

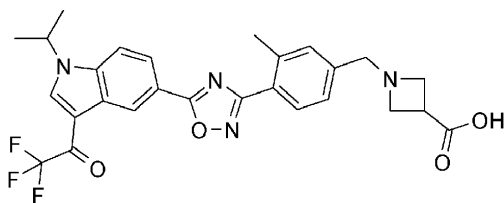
20



25

Ejemplo de referencia 6: síntesis del ácido 1-(4-[5-[1-isopropil-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1H-indol-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil)-azetidina-3-carboxílico

30



35

40

t-Butil éster del ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico (22 mg, 0.045 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 5-1 se disolvió en solución de ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano (2 mL), y la solución se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado y se extrajo con una solución mezclada de diclorometano y metanol (9/1). El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico (3.5 mg, 18 %) el cual se pasó primero a través de cromatografía de columna (Compuesto del Ejemplo 5), y ácido 1-(4-[5-[1-isopropil-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1H-indol-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (4.7 mg, 19 %) el cual se pasó en un segundo momento a través de cromatografía de columna (Compuesto del Ejemplo 6).

45

50

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.90-3.69 (m, 6H), 3.26 (br, s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.55 (d, 6H)

55

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9.24 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32 (br, s, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 6H), 3.27 (br, s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.69 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 7-1: síntesis de metil éster del ácido 1-isobutil-1H-indol-5-carboxílico

60

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, metil éster del ácido 1H-indol-5-carboxílico (960 mg, 5.48 mmol) y yoduro de isobutilo (4 g, 21.92 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (370 mg, 30 %).

65

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.39 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.93 (t, 5H), 2.24-2.15 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 7-2: síntesis del ácido 1-isobutil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 3-2, metil éster del ácido 1-isobutil-1H-indol-5-carboxílico (100 mg, 0.43mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 7-1 se usó para obtener el compuesto del título (95 mg, 99 %).

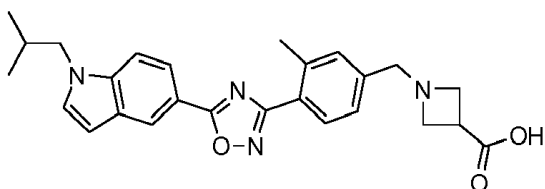
NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.95 (d, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 0.94 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 7-3: síntesis de t-butil éster del ácido 1-{4-[5-(1-isobutil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isobutil-1H-indol-5-carboxílico (31 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 7-2 y t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-bencil]-azetidina-3-carboxílico (45 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-3 se usaron para obtener el compuesto del título (17.5 mg, 30 %).

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.55 (br, s, 2H), 3.289 (br, s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.95 (d, 6H)

Ejemplo de referencia 7: síntesis del ácido 1-{4-[5-(1-isobutil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido 1-{4-[5-(1-isobutil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico (17.5 mg, 0.035 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 7-3 se usó para obtener el compuesto del título (9.9 mg, 64 %).

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.85-3.68 (m, 9H), 3.25 (br, s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 0.88 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 8-1: síntesis de t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metilbencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010085581 A1.

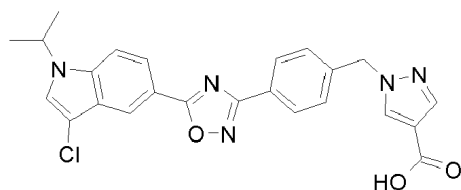
NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.86 (br, s, 2H), 1.53 (s, 9H)

Ejemplo de preparación 8-2: síntesis de t-butil éster del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-1H-pirazol-4-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (21.5 mg, 0.09 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-2 y t-butil éster del ácido 1-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metilbencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (28.5 mg, 0.09 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 8-1 se usaron para obtener el compuesto del título (17.5 mg, 37.5 %).

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.08 (dd, J = 1.6, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 1.56 (d, 6H), 1.54 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 8: síntesis del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-1H-pirazol-4-carboxílico



5

10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-1H-pirazol-4-carboxílico (17.5 mg, 0.034 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 8-2 se usó para obtener el compuesto del título (14.6 mg, 93 %).

15

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.07 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.77-4.70 (m, 1H), 1.56 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 9-1: síntesis de 4-[1,3]dioxolan-2-il-2-metil-benzonitrilo

20

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en European Journal of Organic Chemistry, 25, 4277, 2008.

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 7.62 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.16-4.02 (m, 4H), 2.57 (s, 3H)

25

Ejemplo de preparación 9-2: síntesis de 4-[1,3]dioxolan-2-il-N-hidroxi-2-metil-benzamidina

4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-metil-benzonitrilo (750 mg, 3.51 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 9-1 se disolvió en etanol (10 mL), y solución acuosa de hidroxilamina al 50 % (700 mg) se añadió en forma de gotas a esto. La mezcla se agitó bajo reflujo por 18 horas y se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (890 mg, 100 %).

30

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 7.39-7.29 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 4.16-4.01 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 9-3: síntesis de 3-cloro-5-[3-(4-[1,3]dioxolan-2-il-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-isopropil-1H-indol

35

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (840 mg, 3.51 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-2 y 4-[1,3]dioxolan-2-il-N-hidroxi-2-metil-benzamidina (890 mg, 3.51 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 9-2 se usaron para obtener el compuesto del título (790 mg, 53 %).

40

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.56 (d, 6H),

Ejemplo de preparación 9-4: síntesis de 4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído

45

3-cloro-5-[3-(4-[1,3]dioxolan-2-il-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-isopropil-1H-indol (300 mg, 0.71 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 9-3 se disolvió en tetrahidrofurano, y solución acuosa de ácido acético al 50 % (10 mL) se añadió en forma de gotas a esto. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente, después se agitó por 3 horas bajo reflujo a 80°C y se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (300 mg, 99 %).

50

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 10.09 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (br, s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 9-5: síntesis de {4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-metanol

55

4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (200 mg, 0.53 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 9-4 se disolvió en una solución mezclada de metanol y diclorometano (2/1, 15 mL), y a esto se añadió borohidruro de sodio (30 mg, 0.79 mmol) en forma de gotas a 0°C. La mezcla se agitó por 1 hora a 0°C, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (200 mg, 99 %).

60

Ejemplo de preparación 9-6: síntesis de 5-[3-(4-bromometil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-cloro-1-isopropil-1 H-indol

65

{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-metanol (200 mg, 0.52 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 9-5 se disolvió en tetrahidrofurano, y se añadió lentamente PBr₃ (0.03 mL, 0.32 mmol) en

forma de gotas a 0°C. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (200 mg, 86 %).

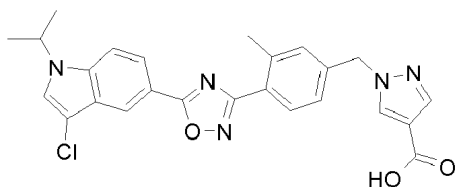
NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (br, s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 9-7: síntesis de etil éster del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-1H-pirazol-4-carboxílico

Hidruro de sodio (40 mg, 0.9 mmol) y etil éster del ácido pirazol-4-carboxílico (76 mg, 0.54 mmol) se disuelven en dimetilformamida (10 mL) y la solución se agitó por 30 minutos a 0°C. 5-[3-(4-Bromometil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-cloro-1-isopropil-1 H-indol (200 mg, 0.45 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 9-6 se añadió a la solución resultante, y la mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (60 mg, 26 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.34 (t, 3H)

Ejemplo de referencia 9: síntesis del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-1H-pirazol-4-carboxílico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 9-7 se usó para obtener el compuesto del título (60 mg, 99 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.04 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (1H), 5.45 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.50 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 10-1: síntesis de N-hidroxi-4-hidroxi-metil-benzamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010142628 A1.

NMR: ¹H-NMR (400MHz, MeOD); δ 7.60 (d, 2H), 7.36(s, 2H), 4.61(s, 2H)

Ejemplo de preparación 10-2: síntesis de {4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (200 mg, 0.84 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-2 y N-hidroxi-4-hidroxi-metil-benzamida (139 mg, 0.84 mmol) obtenida a partir del Ejemplo de preparación 10-1 se usaron para obtener el compuesto del título (70 mg, 23 %).

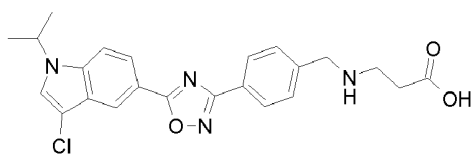
NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.14 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.76-4.71 (m, 1H), 1.60 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 10-3: síntesis de 4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído

{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol (70 mg, 0.19 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 10-2 se disolvió en diclorometano, y 15 % en peso de Dess-Martin periodinano (1 g, 0.38 mmol) se añadió en forma de gotas a esto. La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y se añadió diclorometano, y se lavó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (70 mg, 99 %).

Ejemplo de referencia 10: síntesis del ácido 3-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-propanoico

5



10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, 4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (70 mg, 0.22 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 10-3 y beta-alanina (23 mg, 0.26 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (33 mg, 34 %).

NMR: ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.02 (dd, J = 1.8 1.3 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.52 (d, 6H)

15

Ejemplo de preparación 11-1: síntesis de etil éster del ácido (4-ciano-fenoxi)-acético

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento US 20080167340 A1.

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.55(d, 2H), 6.92(d, 2H), 4.63(s, 2H), 4.22(q, 2H), 1.23(t, 3H)

20

Ejemplo de preparación 11-2: síntesis de etil éster del ácido [4-(N-hidroxicarbimidoil)-fenoxi]-acético

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 9-2, etil éster del ácido (4-ciano-fenoxi)-acético (3.5 g, 17.05 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 11-1 se usó para obtener el compuesto del título (3 g, 74 %).

25

NMR: ¹H-NMR (400MHz, MeOD); δ 7.62 (d, 2H), 7.00(d, 2H), 4.74(s, 2H), 4.23(q, 2H), 1.29(t, 3H)

Ejemplo de preparación 11-3: síntesis de etil éster del ácido {4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-acético

30

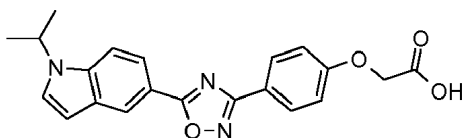
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (600 mg, 2.95 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y etil éster del ácido [4-(N-hidroxicarbimidoil)-fenoxi]-acético (703 mg, 2.95 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 11-2 se usaron para obtener el compuesto del título (390 mg, 33 %).

35

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.52 (s, 1H), 8.14(d, 2H), 8.03(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.02(d, 2H), 6.66(d, 1H), 4.71(m, 5H), 4.29(q, 2H), 1.55(d, 6H), 1.30(t, 3H)

Ejemplo de referencia 11: síntesis del ácido {4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-acético

40



45

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-acético (390 mg, 0.96 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 11-3 se usó para obtener el compuesto del título (300 mg, 83 %).

50

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 8.42(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.89(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.08(d, 2H), 6.68(d, 1H), 4.83(m, 1H), 4.75(s, 2H), 1.45(d, 6H)

55

Ejemplo de preparación 12-1: síntesis de etil éster del ácido {4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-acético

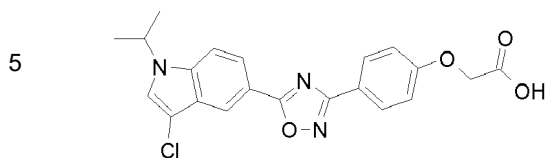
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (269 mg, 1.13 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-2 y etil éster del ácido [4-(N-hidroxicarbimidoil)-fenoxi]-acético (270 mg, 1.13 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 11-2 se usaron para obtener el compuesto del título (100 mg, 20 %).

60

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.51 (s, 1H), 8.15(d, 2H), 8.07(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.28(s, 1H), 7.02(d, 2H), 4.71(m, 5H), 4.29(q, 2H), 1.55(d, 6H), 1.31(t, 3H)

65

Ejemplo de referencia 12: síntesis del ácido {4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-acético



10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-acético (100 mg, 0.23 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 12-1 se usó para obtener el compuesto del título (85 mg, 89 %).

15

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO_{d6}); δ 8.27(s, 1H), 8.02(d, 2H), 7.98(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.09(d, 2H), 4.88(m, 1H), 4.76(s, 2H), 1.45(d, 6H)

Ejemplo de preparación 13-1: síntesis de etil éster del ácido 3-(4-ciano-fenoxi)-propanoico

20

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento US 20080167340 A1.

Ejemplo de preparación 13-2: síntesis de etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-fenoxi]-propanoico

25

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 9-2, etil éster del ácido 3-(4-ciano-fenoxi)-propanoico (3.5 g, 15.0 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 13-1 se usó para obtener el compuesto del título (3 g, 75 %).

Ejemplo de preparación 13-3: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propanoico

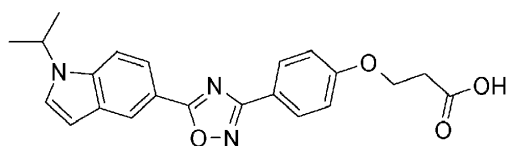
30

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (300 mg, 1.48 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-fenoxi]-propanoico (393 mg, 1.48 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 13-2 se usaron para obtener el compuesto del título (368 mg, 57 %).

35

Ejemplo de referencia 13: síntesis del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propanoico

40



45

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propanoico (368 mg, 0.85 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 13-3 se usó para obtener el compuesto del título (310 mg, 90 %).

50

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO_{d6}); δ 8.42(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.89(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.09(d, 2H), 6.68(d, 1H), 4.83(m, 1H), 4.05(t, 2H), 2.38(t, 2H), 1.95(m, 2H), 1.45(d, 6H)

Ejemplo de preparación 14-1: síntesis de N-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-benzamidina

55

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010112461 A1.

Ejemplo de preparación 14-2: síntesis de {4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-metanol

60

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (1.0 g, 4.92 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y N-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-benzamidina (887 mg, 4.92 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-1 se usaron para obtener el compuesto del título (1.0 g, 56 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.33(m, 3H), 6.67(d, 1H), 4.74(m, 3H), 2.70(s, 3H), 1.55(d, 6H)

65

Ejemplo de preparación 14-3: síntesis de 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído

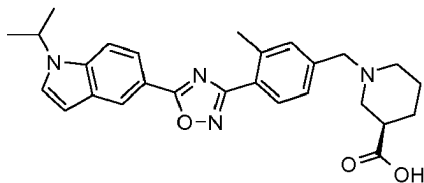
{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-metano 1 (400 mg, 1.09 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-2 se disolvió en diclorometano (30 mL), y a esto se añadió clorocromato de piridinio (PCC, 283 mg, 1.31 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y se secó mediante celita. Al filtrado se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (315 mg, 84 %).

Ejemplo de preparación 14-4: síntesis de etil éster del ácido (R)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-3-carboxílico

4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (50 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-3 y etil éster del ácido (R)-piperidina-3-carboxílico (27 mg, 0.17 mmol) se disolvieron en dicloroetano (10 mL), y a esto se añadió borohidruro de triacetoxi sódico (46 mg, 0.22 mmol). La mezcla se agitó por 5 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, al reactivo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (57 mg, 85 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.50(d, 1H), 7.32(m, 3H), 6.67(d, 1H), 4.75(m, 1H), 4.11(q, 2H), 3.70(m, 2H), 3.14(m, 1H), 2.96(m, 1H), 2.71(m, 3H), 2.30(m, 1H), 2.11(m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.98(m, 1H), 1.71(m, 2H), 1.56(d, 6H), 1.47(m, 1H), 1.23(t, 3H)

Ejemplo de referencia 14: síntesis del ácido (R)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-3-carboxílico



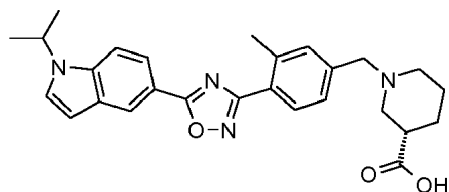
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido (R)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-3-carboxílico (57 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-4 se usó para obtener el compuesto del título (50 mg, 91 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.52(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.31(m, 3H), 6.66(d, 1H), 4.73(m, 1H), 3.76(s, 2H), 3.06(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.43(m, 1H), 1.82(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.56(d, 6H)

Ejemplo de preparación 15-1: síntesis de etil éster del ácido (S)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-3-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (50 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-3 y etil éster del ácido (S)-piperidina-3-carboxílico (27 mg, 0.17 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (52 mg, 78 %).

Ejemplo de referencia 15: síntesis del ácido (S)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-3-carboxílico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido (S)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-3-carboxílico (52 mg, 0.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 15-1 se usó para obtener el compuesto del título (45 mg, 90 %).

5 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.52(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.31(m, 3H), 6.66(d, 1H), 4.73(m, 1H), 3.76(s, 2H), 3.06(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.43(m, 1H), 1.82(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.56(d, 6H)

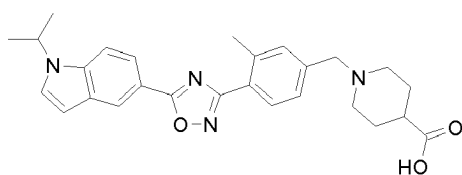
Ejemplo de preparación 16-1: síntesis de metil éster del ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-4-carboxílico

10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (50 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-3 y clorhidrato de metil éster del ácido piperidina-4-carboxílico (31 mg, 0.17 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (55 mg, 83 %).

15 Ejemplo de referencia 16: síntesis del ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-4-carboxílico

20



25

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, metil éster del ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-piperidina-4-carboxílico (55 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 16-1 se usó para obtener el compuesto del título (48 mg, 87 %).

30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.67(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.34(m, 3H), 6.67(d, 1H), 4.75(m, 1H), 3.84(s, 2H), 3.14(m, 2H), 2.37(m, 3H), 2.01(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.57(d, 6H)

Ejemplo de preparación 17-1: síntesis de metil éster del ácido (S)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-pirrolidina-3-carboxílico

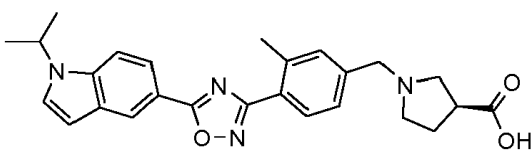
35

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (50 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-3 y clorhidrato de metil éster del ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico (29 mg, 0.17 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (55 mg, 85 %).

40

Ejemplo de referencia 17: síntesis del ácido (S)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-pirrolidina-3-carboxílico

45



50

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, metil éster del ácido (S)-1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-pirrolidina-3-carboxílico (55 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 17-1 se usó para obtener el compuesto del título (48 mg, 90 %).

55

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.49(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.44(m, 3H), 7.30(d, 1H), 6.64(d, 1H), 4.70(m, 1H), 4.11(dd, 2H), 3.52(m, 1H), 3.18(m, 3H), 3.00(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.30(m, 2H), 1.54(d, 6H)

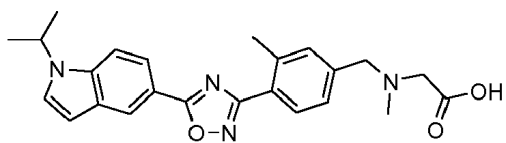
Ejemplo de preparación 18-1: síntesis de etil éster del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-metil-amino)-acético

60

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (40 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-3 y clorhidrato de etil éster de sarcosina (27 mg, 0.17 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (43 mg, 80 %).

65 Ejemplo de referencia 18: síntesis del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-metil-amino)-acético

5



10

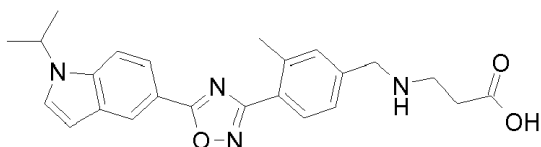
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido ([4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil]-metil-amino)-acético (43 mg, 0.096 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 18-1 se usó para obtener el compuesto del título (39 mg, 97 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.48(s, 1H), 8.14(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.46(m, 3H), 7.30(d, 1H), 6.64(d, 1H), 4.70(m, 1H), 4.30(s, 2H), 3.59(s, 2H), 2.78(s, 3H), 2.68(s, 3H), 1.55(d, 6H)

20

Ejemplo de referencia 19: síntesis del ácido 3-[4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino]-propanoico



25

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (75 mg, 0.22 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-3 y beta-alanina (19 mg, 0.22 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (3 mg).

30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.47(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.43(m, 3H), 7.30(d, 1H), 6.64(d, 1H), 4.70(m, 1H), 4.14(s, 2H), 3.05(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.60(m, 2H), 1.55(d, 6H)

Ejemplo de preparación 20-1: síntesis de etil éster del ácido 3-[3-(N-hidroxicarbimidoil)-2-metilfenil]-propanoico

35

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento EP 2202232.

Ejemplo de preparación 20-2: síntesis de etil éster del ácido 3-[3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-fenil]-propanoico

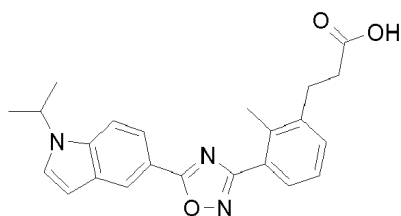
40

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (200 mg, 0.98 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y etil éster del ácido 3-[3-(N-hidroxicarbimidoil)-2-metil-fenil]-propanoico (250 mg, 0.98 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 20-1 se usaron para obtener el compuesto del título (103 mg, 25 %).

45

Ejemplo de referencia 20: síntesis del ácido 3-[3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-fenil]-propanoico

50



55

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-[3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-fenil]-propanoico (103 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 20-2 se usó para obtener el compuesto del título (95 mg, 97 %).

60

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.53(s, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.30(m, 3H), 6.67(d, 1H), 4.74(m, 1H), 3.09(t, 2H), 2.68(t, 2H), 1.56(d, 6H)

65

Ejemplo de preparación 21-1: síntesis de N-hidroxi-3-hidroxi-metil-benzamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2009080663 A1.

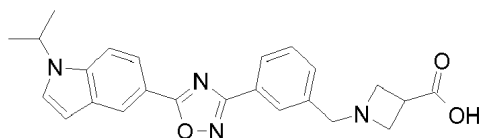
Ejemplo de preparación 21-2: síntesis de {3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (500 mg, 2.46 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y N-hidroxi-3-hidroximetil-benzamidina (409 mg, 2.46 mmol) obtenida a partir del Ejemplo de preparación 21-1 se usaron para obtener el compuesto del título (730 mg, 89 %).

Ejemplo de preparación 21-3: síntesis de 3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-3, {3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol (730 mg, 2.19 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 21-2 se usó para obtener el compuesto del título (590 mg, 81 %)

Ejemplo de referencia 21: síntesis del ácido 1-{3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-azetidina-3-carboxílico



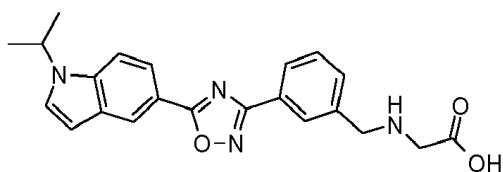
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (50 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 21-3 y ácido azetidina-3-carboxílico (23 mg, 0.23 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (25 mg, 40 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.45(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.45(m, 2H), 7.27(d, 1H), 6.60(d, 1H), 4.67(m, 1H), 4.31(s, 2H), 4.19(m, 4H), 3.53(m, 1H), 1.51(d, 6H)

Ejemplo de preparación 22-1: síntesis de metil éster del ácido {3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-acético

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (50 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 21-3 y glicina clorhidrato de metil éster (28 mg, 0.23 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (46 mg, 75 %).

Ejemplo de referencia 22: síntesis del ácido {3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-acético



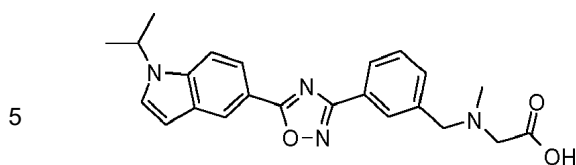
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, metil éster del ácido {3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-acético (46 mg, 0.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 22-1 se usó para obtener el compuesto del título (40 mg, 93 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.46(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.57(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.34(d, 1H), 6.64(d, 1H), 4.72(m, 1H), 4.20(s, 2H), 3.47(s, 2H), 1.56(d, 6H)

Ejemplo de preparación 23-1: síntesis de etil éster del ácido ({3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (50 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 21-3 y N-metil glicina clorhidrato de metil éster (35 mg, 0.23 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (51 mg, 81 %).

Ejemplo de referencia 23: síntesis del ácido ({3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético



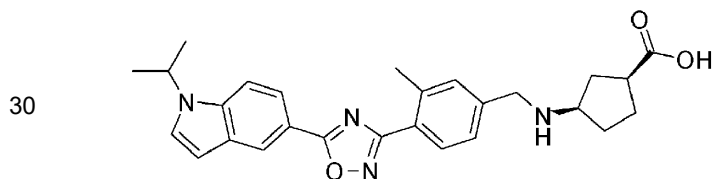
10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido (3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético (51 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 23-1 se usó para obtener el compuesto del título (45 mg, 93 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.47(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.19(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.56(m, 3H), 7.35(d, 1H), 6.66(d, 1H), 4.74(m, 1H), 4.38(s, 2H), 3.64(s, 2H), 2.85(s, 3H), 1.56(d, 6H)

Ejemplo de preparación 24-1: síntesis de metil éster del ácido (1S, 3R)-3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino }-ciclopentanocarboxílico

20 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (50 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-3 y clorhidrato de metil éster del ácido aminociclopentano carboxílico (39 mg, 0.22 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (30 mg, 45 %).

25 Ejemplo 24: síntesis del ácido (1S, 3R)-3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino }-ciclopentanocarboxílico



35 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, metil éster del ácido (1S, 3R)-3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-ciclopentanocarboxílico (30 mg, 0.06 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 24-1 se usó para obtener el compuesto del título (25 mg, 91 %).

40 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.48(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.42(m, 2H), 7.35(d, 1H), 6.66(d, 1H), 4.73(m, 1H), 4.11(d, 1H), 3.93(d, 1H), 3.52(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.00(m, 6H), 1.56(d, 6H)

Ejemplo de preparación 25-1: síntesis de metil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-propanoico

45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (139 mg, 0.41 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 14-3 y beta-alanina clorhidrato de metil éster (93 mg, 0.62 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (139 mg, 79 %).

50 Ejemplo de preparación 25-2: síntesis de metil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil} metil-amino)-propanoico

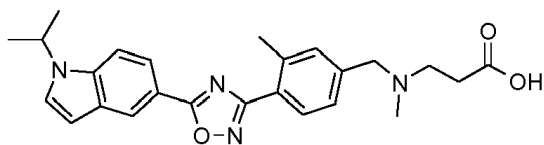
55 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, metil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-propanoico (80 mg, 0.18 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 25-1 y solución acuosa de formaldehído al 37 % (0.02 mL, 0.24 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (65 mg, 81 %).

60 Ejemplo de referencia 25: síntesis del ácido 3-{(4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil)-metil-amino)-propanoico

60

65

5



10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, metil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}metil-amino)-propanoico (65 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 25-2 se usó para obtener el compuesto del título (56 mg, 86 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.53(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.32(m, 3H), 6.66(d, 1H), 4.73(m, 1H), 3.81(s, 3H), 2.93(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.60(t, 2H), 2.40(s, 3H), 1.56(d, 6H)

Ejemplo de preparación 26-1: síntesis de N-hidroxi-3-hidroxi-metil-2-metil-benzamidina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010148649 A1.

20

Ejemplo de preparación 26-2: síntesis de {3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-fenil}-metanol

25

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (500 mg, 2.46 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y N-hidroxi-3-hidroxi-metil-2-metil-benzamidina (443 mg, 2.46 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 26-1 se usaron para obtener el compuesto del título (900 mg, 99 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.53 (s, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.87(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.33(2H), 6.67(d, 1H), 4.81(s, 2H), 4.72(m, 1H), 2.59(s, 3H), 1.58(d, 6H)

30

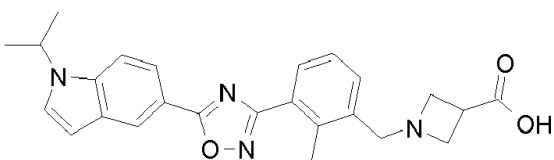
Ejemplo de preparación 26-3: síntesis de 3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-benzaldehído

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-3, {3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-fenil}-metanol (900 mg, 2.46 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 26-2 se usó para obtener el compuesto del título (750 mg, 88 %).

35

Ejemplo de referencia 26: síntesis del ácido 1-{3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico

40



45

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, 3-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-benzaldehído (50 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 26-3 y ácido azetidina-3-carboxílico (22 mg, 0.22 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (20 mg, 33 %).

50

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.47(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.30(m, 2H), 6.62(d, 1H), 4.68(m, 1H), 4.25(s, 2H), 4.09(m, 4H), 3.45(m, 1H), 2.62(s, 3H), 1.52(d, 6H)

55

Ejemplo de preparación 27-1: síntesis de t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010146105 A1.

60

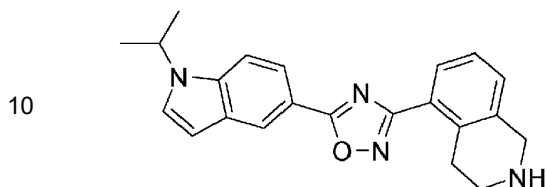
Ejemplo de preparación 27-2: síntesis de t-butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (700 mg, 3.42 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.0 g, 3.42 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 27-1 se usaron para obtener el compuesto del título (1.0 g, 64 %).

65

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.53 (s, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.98(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.34(m, 2H), 7.28(s, 1H), 6.68(d, 1H), 4.74(m, 1H), 4.66(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.28(t, 2H), 1.58(d, 6H), 1.50(s, 9H)

5 Ejemplo 27: síntesis de 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato



15

t-Butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina -2-carboxílico (1.0 g, 2.18 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 27-2 se disolvió en diclorometano (50 mL) y después a esto se añadió una solución de ácido hidrocórico 4N en dioxano (2.2 mL, 8.72 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 5 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con dietil éter para obtener el compuesto del título (800 mg, 93 %).

20

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.66(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.95(m, 1H), 7.78(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.48(m, 2H), 6.72(d, 1H), 4.88(m, 1H), 4.38(s, 2H), 3.42(m, 4H), 1.50(d, 6H)

25

Ejemplo de preparación 28-1: síntesis de etil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 27 se disolvió en dimetilformamida (4 mL), y a esto se añadieron bromoacetato de etilo (0.04 mL, 0.45 mmol) y carbonato de cesio (248 mg, 0.75 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo en exceso y se secó mediante celita. El filtrado se diluyó a presión reducida. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (90 mg, 81 %).

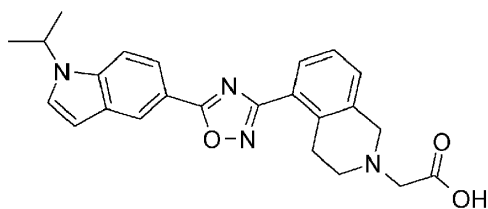
35

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.52(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.66(d, 1H), 4.71(m, 1H), 4.22(q, 2H), 3.89(s, 2H), 3.43(s, 2H), 3.36(t, 2H), 2.94(t, 2H), 1.55(d, 6H), 1.28(t, 3H)

40

Ejemplo 28: síntesis del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

45



50

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (90 mg, 0.20 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 28-1 se usó para obtener el compuesto del título (55 mg, 66 %)

55

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.43(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.25(m, 2H), 7.15(m, 1H), 6.60(d, 1H), 4.65(m, 1H), 4.33(m, 1H), 3.48(m, 6H), 1.51(d, 6H)

Ejemplo de preparación 29-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

60

5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 27 se disolvió en acetonitrilo (10 mL), y acrilato de etilo (38 mg, 0.38 mmol) y a esto se añadió 1,8-diazabicyclo[7.2.1]undec-7-eno (DBU, 231 mg, 1.50 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 1 hora a 70°C , se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (110 mg, 96 %)

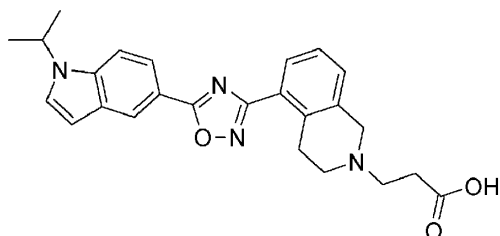
65

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.52 (s, 1H), 8.02(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.65(d, 1H), 4.71(m, 1H), 4.14(q, 2H), 3.74(s, 2H), 3.30(t, 2H), 2.88(t, 2H), 2.82(t, 2H), 2.62(t, 2H), 1.53(d, 6H), 1.24(t, 3H)

5 Ejemplo 29: síntesis del ácido 3-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

10

15



20

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (110 mg, 0.24 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 29-1 se usó para obtener el compuesto del título (72 mg, 70 %).

25

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.52(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.48(d, 1H), 7.32(m, 2H), 7.20(d, 1H), 6.66(d, 1H), 4.73(m, 1H), 3.98(s, 2H), 3.42(t, 2H), 3.08(t, 2H), 2.97(t, 2H), 2.63(t, 2H), 1.55(d, 6H)

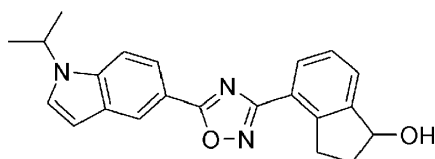
Ejemplo de preparación 30-1: síntesis de 1,N-dihidroxi-indano-4-carboxamidina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2009151529 A1.

30

Ejemplo 30: síntesis de 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ol

35



40

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (254 mg, 1.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y 1,N-dihidroxi-indano-4-carboxamidina (240 mg, 1.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 30-1 se usaron para obtener el compuesto del título (350 mg, 78 %).

45

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.54(s, 1H), 8.19(d, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.58(1H), 7.49(d, 1H), 7.43(m, 1H), 7.33(d, 1H), 6.67(d, 1H), 5.33(m, 1H), 4.74(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.26(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.57(d, 6H)

Ejemplo de preparación 31-1: síntesis de 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ona

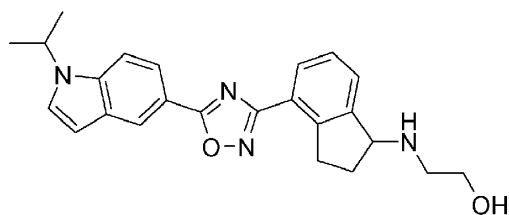
50

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-3, 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ol (300 mg, 0.83 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 30 se usó para obtener el compuesto del título (170 mg, 61 %).

55

Ejemplo 31: síntesis de 2-[4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ilamino]-etanol

60



65

4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ona (50 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 31-1 se disolvió en tolueno (40 mL), y etanolamina (18 mg, 0.30 mmol) y se añadió una cantidad catalítica de ácido p-tolueno sulfónico. La mezcla se agitó bajo reflujo por 18 horas usando el aparato Dean-Stark. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en dicloroetano (20 mL). A la solución se añadió acetoxi borohidruro de sodio (64 mg, 0.30 mmol) y se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (20 mg, 33 %).

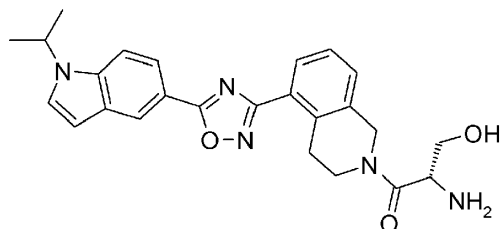
NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53(s, 1H), 8.13(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.50(m, 2H), 7.37(m, 1H), 7.25(d, 1H), 6.66(d, 1H), 4.72(m, 1H), 4.33(t, 1H), 3.69(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.92(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.27(s, 2H), 1.92(m, 1H), 1.55(d, 6H)

Ejemplo de preparación 32-1: síntesis de t-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-2-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-2-oxo-etil)-carbámico

5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 27 se disolvió en dimetilformamida (10 mL) y a esto se añadió N-etilmorfolina (0.06 mL, 0.50 mmol), Boc-serina (43 mg, 0.25 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBT, 35 mg, 0.30 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, 49 mg, 0.30 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo en exceso. La solución resultante se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y después con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (85 mg, 62 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.52(s, 1H), 8.02(m, 2H), 7.48(d, 1H), 7.33(m, 3H), 6.66(d, 1H), 5.78(m, 1H), 4.78(m, 4H), 3.86(m, 4H), 3.39(m, 2H), 1.56(d, 6H), 1.45(s, 9H)

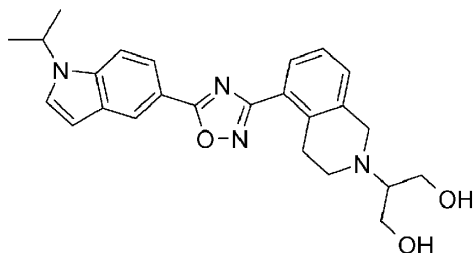
Ejemplo 32: síntesis de (S)-2-amino-3-hidroxi-1-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propan-1-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-2-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-2-oxo-etil)-carbámico (85 mg, 0.16 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 32-1 se usó para obtener el compuesto del título (56 mg, 78 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.52(s, 1H), 8.02(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.33(m, 3H), 6.65(d, 1H), 4.85(m, 2H), 4.71(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.80(m, 3H), 3.60(m, 1H), 3.38(m, 2H), 2.63(s, 3H), 1.56(d, 6H)

Ejemplo 33: síntesis de 2-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propan-1,3-diol



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4, 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 27 y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (132 mg, 1.00 mmol) se usaron para obtener 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (85 mg, 72 %).

La 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina obtenida (85 mg, 0.18 mmol) se disolvió en una solución mezclada de diclorometano y metanol (2/1, 10 mL), y a esto se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (1 mL) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (60 mg, 77 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.52(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.48(d, 1H), 7.32(m, 2H), 7.17(d, 1H), 6.66(d, 1H), 4.71(m, 1H), 4.12(s, 2H), 3.77(m, 4H), 3.29(t, 2H), 3.03(t, 2H), 2.94(m, 1H), 1.55(d, 6H)

Ejemplo de preparación 34-1: síntesis de t-butil éster del ácido [(R)-4-(N-hidroxicarbaimidoil)-indan-1-il]-carbámico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2011060389 A1.

Ejemplo de preparación 34-2: síntesis de t-butil éster del ácido {(S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il}-carbámico

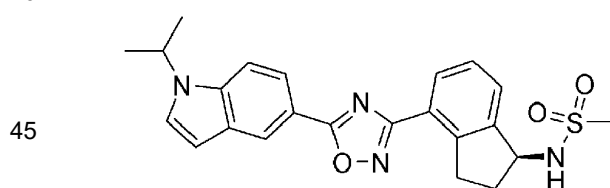
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (215 mg, 1.06 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y t-butil éster del ácido [(R)-4-(N-hidroxicarbaimidoil)-indan-1-il]-carbámico (310 mg, 1.06 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 34-1 se usaron para obtener el compuesto del título (320 mg, 66 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.49(m, 2H), 7.39(m, 1H), 7.33(d, 1H), 6.67(d, 1H), 5.28(m, 1H), 4.74(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.24(m, 1H), 2.66(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.56(d, 6H), 1.50(s, 9H)

Ejemplo de preparación 34-3: síntesis de (S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il amina, clorhidrato

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido {(S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il}-carbámico (300 mg, 0.65 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 34-2 se usó para obtener el compuesto del título (127 mg, 49 %).

Ejemplo 34: síntesis de N-[(S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il]-metanolsulfonamida



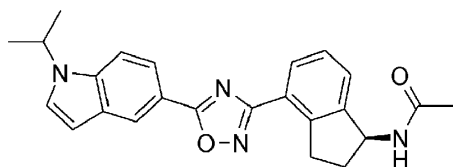
(S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ilamina, clorhidrato (40 mg, 0.10 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 34-3 se disolvió en diclorometano (5 mL), y después a esto se añadió trietilamina (0.04 mL, 0.30 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.009 mL, 0.11 mmol) en forma de gotas a 0°C. La mezcla se agitó por 1 hora a 0°C, se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (31 mg, 71 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.52(s, 1H), 8.19(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.42(t, 1H), 7.33(d, 1H), 6.66(d, 1H), 5.07(m, 1H), 4.72(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.10(s, 3H), 2.72(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.55(d, 6H)

Ejemplo 35: síntesis de N-[(S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il]-acetamida

65

5



10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 34, (S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il amina, clorhidrato (47 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 34-3 y cloruro de acetilo (9 mg, 0.13 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (32 mg, 67 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.52(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.40(m, 4H), 6.67(d, 1H), 5.79(d, 1H), 5.57(m, 1H), 4.73(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.05(s, 3H), 1.87(m, 1H), 1.57(d, 6H)

20 Ejemplo de preparación 36-1: síntesis de t-butil éster del ácido [5-(N-hidroxicarbimidoil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-carbámico

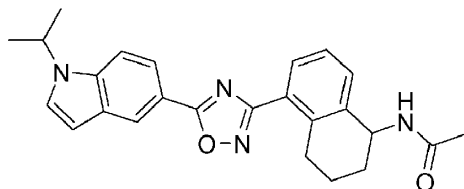
El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2011060389 A1.

25 Ejemplo de preparación 36-2: síntesis de t-butil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-carbámico

30 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (431 mg, 2.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y t-butil éster del ácido [5-(N-hidroxicarbimidoil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-carbámico (647 mg, 2.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 36-1 se usaron para obtener el compuesto del título (590 mg, 59 %).

Ejemplo 36: síntesis de N-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-acetamida

35



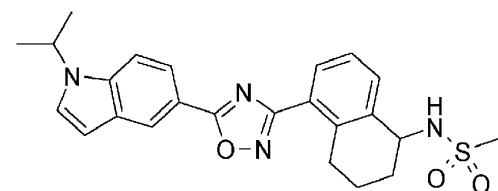
40

45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 34, 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato (60 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 45 y cloruro de acetilo (17 mg, 0.22 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (45 mg, 72 %).

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.52(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.33(m, 2H), 6.66(d, 1H), 5.73(d, 1H), 5.30(m, 1H), 4.74(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.05(s, 3H), 1.87(m, 4H), 1.56(d, 6H)

50 Ejemplo 37: síntesis de N-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-metanolsulfonamida

55



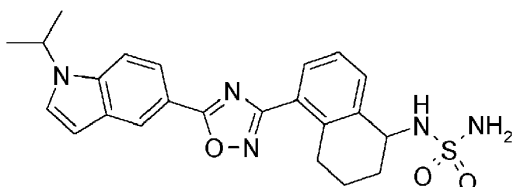
60

65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 34, 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato (60 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 45 y cloruro de metansulfonilo (25 mg, 0.22 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (51 mg, 75 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.51(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.35(m, 2H), 6.66(d, 1H), 4.75(m, 2H), 4.62(d, 1H), 3.21(m, 1H), 3.08(m, 4H), 2.12(m, 1H), 1.98(m, 3H), 1.56(d, 6H)

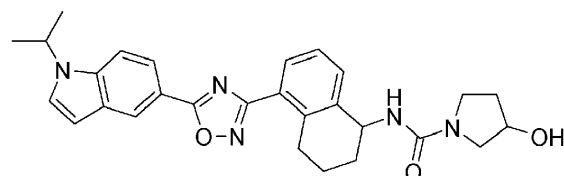
Ejemplo 38: síntesis de N-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-sulfamida



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 34, 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato (100 mg, 0.24 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 45 y sulfamida (28 mg, 0.29 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (35 mg, 32 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, MeOD); δ 8.44(d, 1H), 7.98(dd, 1H), 7.84(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.35(t, 1H), 6.66(d, 1H), 4.84(m, 1H), 4.61(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.14(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.84(m, 1H), 1.54(d, 6H)

Ejemplo 39: síntesis de ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida



5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato (60 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 45 se disolvió en diclorometano, y a esto se añadió trifósgeno (22 mg, 0.075 mmol) en forma de gotas a 0°C. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió trietilamina (76 mg, 0.75 mmol) y pirrolidina-3-ol (13 mg, 0.15 mmol) y se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (36 mg, 49 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.52(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.30(m, 2H), 6.66(d, 1H), 5.18(s, 1H), 4.73(m, 1H), 4.51(s, 1H), 3.50(m, 4H), 3.20(m, 4H), 2.3(m, 1H), 1.94(m, 6H), 1.56(d, 6H)

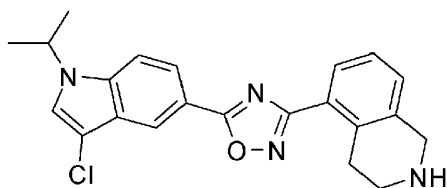
Ejemplo de preparación 40-1: síntesis de t-butil éster del ácido 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (1.5 g, 6.31 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-2 y t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.84 g, 6.31 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 27-1 se usaron para obtener el compuesto del título (2.35 g, 76 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 1.55 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 40: síntesis de 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

5



10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.35 g, 2.74 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 40-1 se usó para obtener el compuesto del título (1.2 g, 100 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (q, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 1.49 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 41-1: síntesis de t-butil éster del ácido 7-(N-hidroxicarbimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010069949 A1.

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 9.56 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.50 (br, s, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 1.43 (s, 9H)

25 Ejemplo de preparación 41-2: síntesis de t-butil éster del ácido 7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

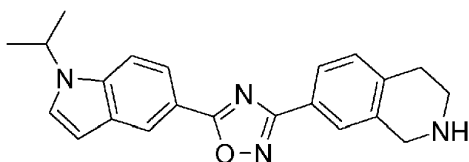
30 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (700 mg, 3.54 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y t-butil éster del ácido

7-(N-hidroxicarbimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (880 mg, 3.02 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 41-1 se usaron para obtener el compuesto del título (1.2 g, 87 %).

35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.70 (br, s, 2H), 2.91 (br, s, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 41: síntesis de 7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

40



45

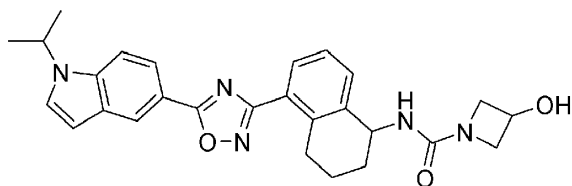
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.2 g, 2.62 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 41-2 se usó para obtener el compuesto del título (1.02 g, 98 %).

50

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.94 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.42 (br, s, 2H), 3.42 (br, s, 2H), 3.11 (t, 2H), 1.50 (d, 6H)

55 Ejemplo 42: síntesis del ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida

60



65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 39, 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato (70 mg, 0.17 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 45 y azetidin-3-ol clorhidrato (19 mg, 0.17 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (38 mg, 47 %).

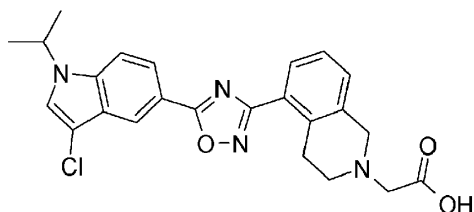
NMR: ¹H-NMR (400HMz, MeOD); δ 8.43(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.32(t, 1H), 6.72(d, 1H), 6.66(d, 1H), 5.00(m, 1H), 4.82(m, 1H), 4.51(m, 1H), 4.15(m, 2H), 3.75(dd, 2H), 3.07(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.54(d, 6H)

Ejemplo de preparación 43-1: síntesis de t-butil éster del ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-iso quinolin-2-il}-acético

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (600 mg, 1.40 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 40 y t-butil bromoacetato (0.23 mL, 1.54 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (510 mg, 77 %).

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 1.55 (d, 6H), 1.50 (s, 9H)

Ejemplo 43: síntesis del ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-iso quinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-iso quinolin-2-il}-acético (510 mg, 1.08 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 43-1 se usó para obtener el compuesto del título (650 mg, 114 %).

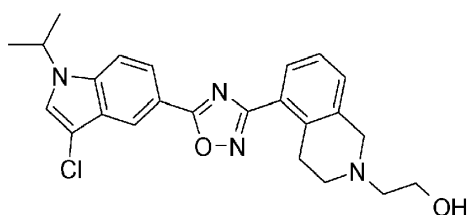
NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.72-4.64 (m, 3H), 4.05 (br, s, 2H), 3.75 (br, s, 2H), 3.66 (br, s, 2H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 44-1: síntesis de etil éster del ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-iso quinolin-2-il}-acético

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (600 mg, 1.40 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 40 y bromoacetato de etilo (0.17 mL, 1.54 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (510 mg, 77 %).

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 1.56 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)

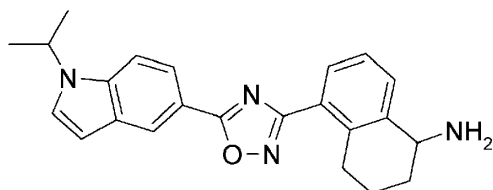
Ejemplo 44: síntesis de 2-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etanol



Etil éster del ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (50 mg, 0.10 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 44-1 se disolvió en tetrahidrofurano, y a esto se añadió borohidruro de litio y aluminio (8 mg, 0.20 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, se añadió secuencialmente agua (1 mL), solución acuosa de hidróxido de sodio 6N (1 mL) y agua (3 mL), y se secó con Celita. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (20 mg, 46 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.56 (d, 6H)

Ejemplo 45: síntesis de 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-carbámico (590 mg, 1.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 36-2 se usó para obtener el compuesto del título (500 mg, 98 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, MeOD); δ 8.45(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.48(t, 1H), 6.66(d, 1H), 4.84(m, 1H), 4.62(t, 1H), 3.10(m, 2H), 2.21(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.97(m, 2H), 1.54(d, 6H)

Ejemplo de preparación 46-1: síntesis de 1-oxo-indano-4-carbonitrilo

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método descrito e el documento WO 2010129379 A1.

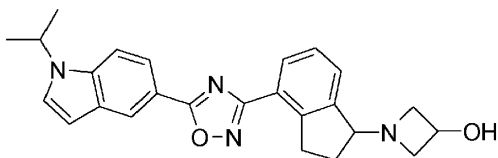
Ejemplo de preparación 46-2: síntesis de 1-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-indano-4-carbonitrilo

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, 1-oxo-indano-4-carbonitrilo (210 mg, 1.33 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 46-1 y azetidina-3-ol clorhidrato (220 mg, 2.00 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (190 mg, 67 %).

Ejemplo de preparación 46-3: síntesis de N-hidroxi-1-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-indano-4-carboxamida

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 9-2, 1-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-indano-4-carbonitrilo (190 mg, 0.89 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 46-2 se usó para obtener el compuesto del título (160 mg, 73 %).

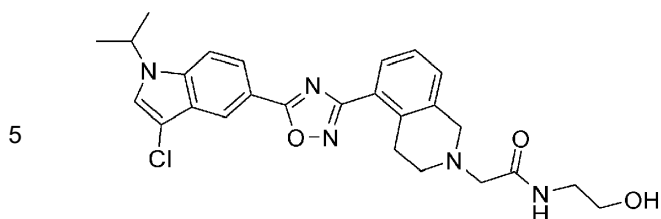
Ejemplo 46: síntesis de 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il}-azetidín-3-ol



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (132 mg, 0.65 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y N-hidroxi-1-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-indano-4-carboxamida (160 mg, 0.65 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 46-3 se usaron para obtener el compuesto del título (125 mg, 46 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO_{d6}); δ 8.43(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.36(t, 1H), 6.69(d, 1H), 5.28(d, 1H), 4.84(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.94(t, 1H), 2.81(t, 1H), 2.05(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.47(d, 6H)

Ejemplo 47: síntesis de 2-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



10

15

Ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato (50 mg, 0.10 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 43 se disolvió en dimetilformamida (5 mL), y a esto se añadió 2-aminoetanol (0.007 mL, 0.11 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 78 mg, 0.20 mmol) y diisopropiletilamina (0.089 mL, 0.50 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (32 mg, 65 %).

20

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.75 (q, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.81 (br, s, 1H) 1.57 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 48-1: síntesis de etil éster del ácido {7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

25

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (600 mg, 1.40 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 41 y bromoacetato de etilo (0.19 mL, 1.54 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (620 mg, 99 %).

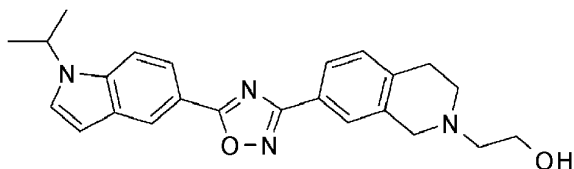
30

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.02-2.95 (m, 4H), 1.57 (d, 6H), 1.32 (t, 3H)

35

Ejemplo 48: síntesis de 2-{7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etanol

40



45

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44, etil éster del ácido {7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (50 mg, 0.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 48-1 se usó para obtener el compuesto del título (20 mg, 45 %).

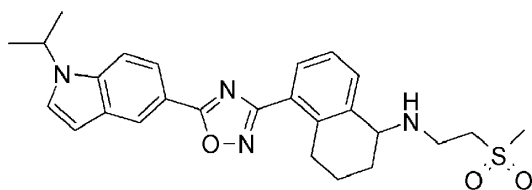
50

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 1.57 (d, 6H)

55

Ejemplo 49: síntesis de {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-(2-metanolsulfonil-etil)-amina, clorhidrato

60

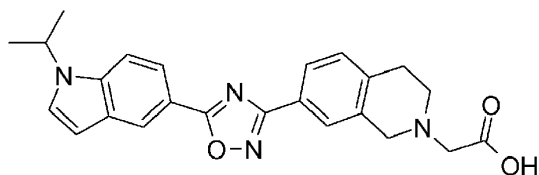


65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 34, 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato (110 mg, 0.27 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 45 y metil vinil sulfona (287 mg, 2.70 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (85 mg, 61 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO_{d6}); δ 8.48(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.55(t, 1H), 6.72(d, 1H), 4.89(m, 1H), 4.70(m, 1H), 3.71(m, 2H), 3.38(m, 2H), 3.18(m, 4H), 3.05(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.87(m, 1H), 1.51(d, 6H)

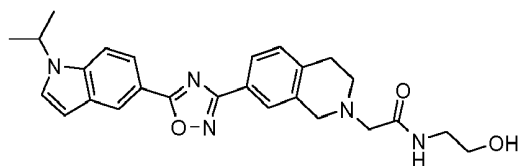
Ejemplo 50: síntesis del ácido {7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (800 mg, 1.80 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 48-1 se usó para obtener el compuesto del título (330 mg, 44 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.56 (br, s, 2H), 4.20 (br, s, 2H), 3.56 (br, s, 2H), 3.20 (br, s, 2H), 1.50 (d, 6H)

Ejemplo 51: síntesis de N-(2-hidroxi-etil)-2-{7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acetamida



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 47, ácido {7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato (46 mg, 0.10 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 50 se usó para obtener el compuesto del título (18 mg, 39 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (br, s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.57 (d, 6H)

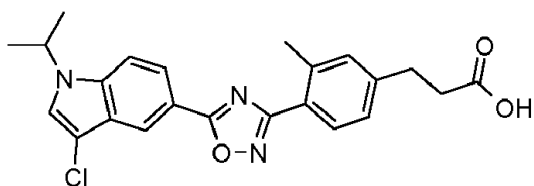
Ejemplo de preparación 52-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (100 mg, 0.42 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-2 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (105 mg, 0.42 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (65 mg, 34 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.538 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (br, s, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 1.56 (d, 6H), 1.26 (t, 3H)

Ejemplo de referencia 52: síntesis del ácido 3-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

5



10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (65 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 52-1 se usó para obtener el compuesto del título (60 mg, 100 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.76-4.68 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)

20

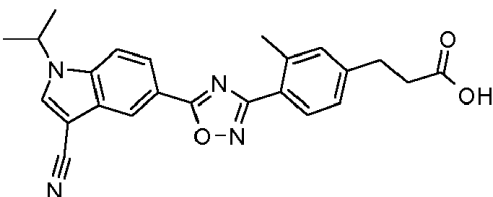
Ejemplo de preparación 53-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (200 mg, 0.88 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 4-4 y etil éster del ácido 3-{4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil}-propanoico (221 mg, 0.88 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (90 mg, 23 %).

25

Ejemplo de referencia 53: síntesis del ácido 3-{4-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

30



35

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (90 mg, 0.20 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 53-1 se usó para obtener el compuesto del título (75 mg, 90 %).

40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$); δ 8.67(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.27(s, 1H), 7.24(d, 1H), 4.94(m, 1H), 2.85(t, 2H), 2.57(s, 3H), 2.52(t, 2H), 1.49(d, 6H)

45

Ejemplo de preparación 54-1: síntesis de metil éster del ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, metil éster del ácido 1H-indol-5-carboxílico (300 mg, 1.71 mmol) y yoduro de metilo (485 mg, 3.42 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (300 mg, 93 %).

50

Ejemplo de preparación 54-2: síntesis del ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico (300 mg, 1.59 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 54-1 se usó para obtener el compuesto del título (200 mg, 72 %).

55

Ejemplo de preparación 54-3: síntesis de etil éster del ácido 3-{3-metil-4-[5-(1-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-propanoico

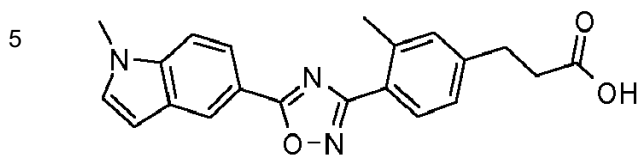
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico (90 mg, 0.51 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 54-2 y etil éster del ácido 3-{4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil}-propanoico (128 mg, 0.51 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (70 mg, 35 %).

60

65

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.53 (s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.43(d, 1H), 7.17(m, 2H), 7.15(d, 1H), 6.63(d, 1H), 4.13(m, 2H), 3.85(s, 3H), 2.98(t, 2H), 2.65(m, 5H), 1.24(t, 3H)

Ejemplo de referencia 54: síntesis del ácido 3-{3-metil-4-[5-(1-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-propanoico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{3-metil-4-[5-(1-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-propanoico (33 mg, 0.08 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 54-3 se usó para obtener el compuesto del título (25 mg, 86 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400MHz, MeOD); δ 8.44(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.24(s, 1H), 7.22(d, 1H), 6.62(d, 1H), 3.86(s, 3H), 2.95(t, 2H), 2.64(t, 2H), 2.61(s, 3H)

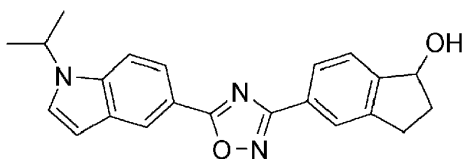
20 Ejemplo de preparación 55-1: síntesis de 1-hidroxi-indano-5-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2004092116 A1

Ejemplo de preparación 55-2: síntesis de 1,N-dihidroxi-indano-5-carboxamida

25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 9-2, 1-hidroxi-indano-5-carbonitrilo (220 mg, 1.38 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 55-1 se usó para obtener el compuesto del título (200 mg, 75 %).

30 Ejemplo 55: síntesis de 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ol



40 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (211 mg, 1.04 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y 1,N-dihidroxi-indano-5-carboxamida (200 mg, 1.04 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 55-2 se usaron para obtener el compuesto del título (280 mg, 75 %).

45 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.40(t, 1H), 7.32(d, 1H), 6.66(d, 1H), 5.31(t, 1H), 4.72(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.24(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.16(b, 1H), 2.01(m, 1H), 1.55(d, 6H)

Ejemplo de preparación 56-1: síntesis de t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

50 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010146105 A1.

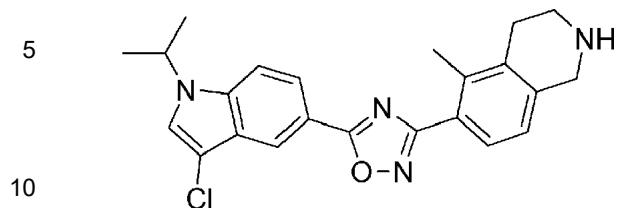
NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 9.24 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

55 Ejemplo de preparación 56-2: síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

60 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (600 mg, 2.52 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 3-2 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (770 mg, 2.52 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 56-1 se usaron para obtener el compuesto del título (1.05 g, 82 %).

65 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 56: síntesis de 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato



15 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.05 g, 2.07 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 56-2 se usó para obtener el compuesto del título (750 mg, 86 %).

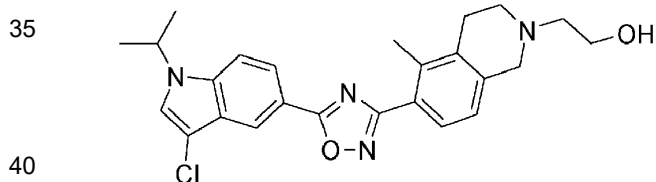
20 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.49 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 57-1: síntesis de etil éster del ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (630 mg, 1.42 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 56 y bromoacetato de etilo (0.17 mL, 1.56 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (503 mg, 72 %).

30 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)

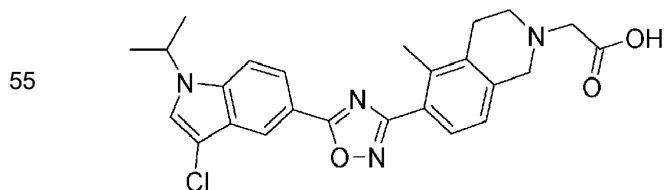
Ejemplo 57: síntesis de 2-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etanol



45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44, etil éster del ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (53 mg, 0.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 57-1 se usó para obtener el compuesto del título (37 mg, 76 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.76 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)

50 Ejemplo 58: síntesis del ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato



65

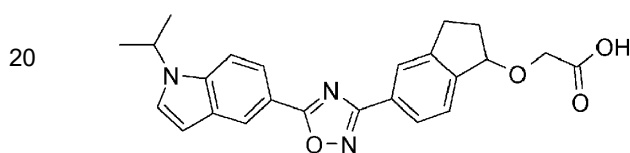
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (450 mg, 0.91 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 57-1 se usó para obtener el compuesto del título (410 mg, 90 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.15 (br, s, 2H), 3.76 (br, s, 2H), 3.25 (br, s, 2H), 2.95 (br, s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.49 (d, 6H)
Ejemplo de preparación 59-1: síntesis de etil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-iloxi}-acético

10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ol (150 mg, 0.42 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 55 y bromoacetato de etilo (139 mg, 0.84 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (30 mg, 16 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.07(m, 3H), 7.60(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.33(d, 1H), 6.66(d, 1H), 5.12(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.18(s, 2H), 3.17(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.43(m, 1H), 2.22(m, 1H), 1.56(d, 6H), 1.30(t, 3H)

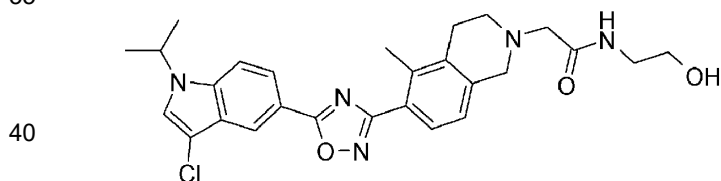
Ejemplo 59: síntesis del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-iloxi}-acético



25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-iloxi}-acético (30 mg, 0.07 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 59-1 se usó para obtener el compuesto del título (25 mg, 86 %).

30 NMR: ¹H-NMR (400MHz, MeOD); δ 8.42(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.60(m, 2H), 7.49(d, 1H), 6.65(d, 1H), 5.06(m, 1H), 4.81(m, 1H), 4.18(s, 2H), 3.11(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.53(d, 6H)

Ejemplo 60: síntesis de 2-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 47, ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato (50 mg, 0.10 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 58 se usó para obtener el compuesto del título (22 mg, 63 %).

50 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (br, s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.68 (t, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 61-1: síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

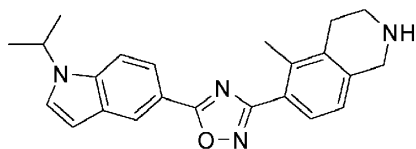
55 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (230 mg, 0.97 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (300 mg, 0.97 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 56-1 se usaron para obtener el compuesto del título (360 mg, 79 %).

60 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.57 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 61: síntesis de 6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, clorhidrato

65

5



10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (360 mg, 0.76 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 61-1 se usó para obtener el compuesto del título (260 mg, 84 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 62-1: síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (66 mg, 0.29 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 4-4 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxycarbimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (88 mg, 0.29 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 56-1 se usaron para obtener el compuesto del título (60 mg, 42 %).

25

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.63 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo de preparación 62-2: síntesis de 1-isopropil-5-[3-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1H-indol-3-carbonitrilo, clorhidrato

30

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 6-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (60 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 62-1 se usó para obtener el compuesto del título (40 mg, 77 %).

35

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.17 (br, s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.53 (d, 6H),

Ejemplo de preparación 62-3: síntesis de etil éster del ácido {6-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

40

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 1-isopropil-5-[3-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1H-indol-3-carbonitrilo, clorhidrato (40 mg, 0.09 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 62-2 y bromoacetato de etilo (0.015 mL, 0.13 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (17 mg, 39 %).

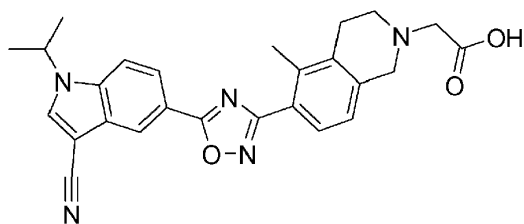
45

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.67 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.00-2.91 (m 4H), 2.53 (s, 3H), 1.62 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)

50

Ejemplo 62: síntesis de ácido {6-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato

55



60

65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {6-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (17 mg, 0.035 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 62-3 se usó para obtener el compuesto del título (5 mg, 29 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.94 (br s, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.53 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 63-1: síntesis de etil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (160 mg, 0.39 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 61 y bromoacetato de etilo (0.048 mL, 0.43 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (70 mg, 39 %).

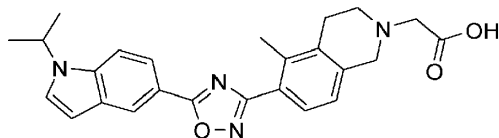
15

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.57 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)

20

Ejemplo 63: síntesis del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato

25



30

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (70 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 63-1 se usó para obtener el compuesto del título (60 mg, 84 %).

35

NMR: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.47 (br. s, 2H), 3.08 (br, s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 64-1: síntesis de 4-amino-3-cloro-5-metil éster del ácido yodobenzoico

40

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010093191 A2.

Ejemplo de preparación 64-2: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-5-prop-1-inil-benzoico

45

Metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-5-yodobenzoico (3.4 g, 10.91 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 64-1 se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL), y a esto se añadió metil acetileno (900 mg, 21.82 mmol), yoduro de cobre (I) (206 mg, 1.09 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro (Pd(Ph₃P)₂Cl₂, 760 mg, 1.09 mmol) y trietilamina (4.5 mL, 32.73 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (2.4 g, 98 %).

50

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.87 (d, 2H), 4.99(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.11(s, 3H)

Ejemplo de preparación 64-3: síntesis de metil éster del ácido 7-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

55

Metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-5-prop-1-inil-benzoico (1.7 g, 7.6 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 64-2 se disolvió en N-metilpirrolidona, y a esto se añadió lentamente t-butoxido de potasio (840 mg, 7.6 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (1.4 g, 82 %).

60

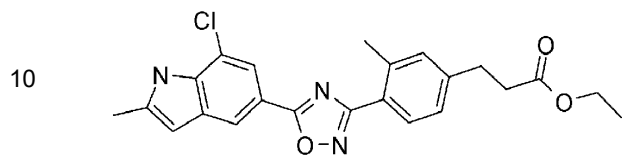
NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.30(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.83(s, 1H), 6.35(s, 1H), 3.92(s, 3H), 2.49(s, 3H)

Ejemplo de preparación 64-4: síntesis del ácido 7-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

65

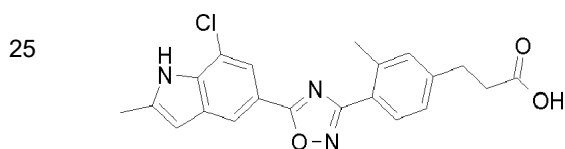
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 7-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (300 mg, 1.34 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 64-3 se usó para obtener el compuesto del título (230 mg, 82 %).

5 Ejemplo de preparación 64-5: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



15 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 7-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (230 mg, 1.1 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 64-4 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (275 mg, 1.1 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (318 mg, 68 %).

20 Ejemplo de referencia 64: síntesis del ácido 3-{4-[5-(7-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



30 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (30 mg, 0.07 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 64-5 se usó para obtener el compuesto del título (21 mg, 76 %).

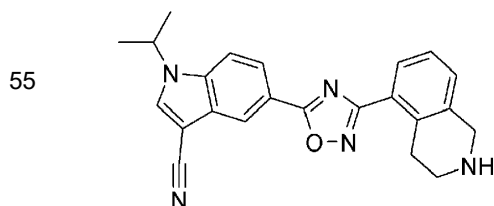
35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, MeOD); δ 8.26(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.27(s, 1H), 7.25(d, 1H), 6.42(d, 1H), 2.98(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.64(s, 3H), 2.50(s, 3H)

40 Ejemplo de preparación 65-1: síntesis de t-butil éster del ácido 5-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (500 mg, 2.19 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 4-4 y t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (638 mg, 2.19 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 27-1 se usaron para obtener el compuesto del título (620 mg, 59 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.69 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 1.63 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

50 Ejemplo 65: síntesis de 1-isopropil-5-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1H-indol-3-carbonitrilo, clorhidrato



60

65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 5-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (620 mg, 1.28 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 65-1 se usó para obtener el compuesto del título (480 mg, 89 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.6 Hz, s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.40 (br, s, 2H), 3.45 (br, s, 2H), 3.38 (t, 2H), 1.53 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 66-1: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-yodobenzoico

10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2007103759 A2.

Ejemplo de preparación 66-2: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-ciclopentiletinil-benzoico

15 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-2, metil éster del ácido 4-amino-3-yodobenzoico (1.0 g, 3.61 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 66-1 y ciclopentilacetileno (0.2 mL, 4.33 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (1.0 g, 100 %).

20 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.94 (d, 1H), 7.74(dd, 1H), 6.64(d, 1H), 4.57(s, 2H), 3.84(s, 3H), 2.88(m, 1H), 2.03(m, 2H), 1.73(m, 6H)

Ejemplo de preparación 66-3: síntesis del ácido 4-amino-3-ciclopentiletinil-benzoico

25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-4, metil éster del ácido 4-amino-3-ciclopentiletinil-benzoico (1.0 g, 4.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 66-2 se usó para obtener el compuesto del título (600 mg, 64 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.01(s, 1H), 7.79(d, 1H), 6.65(d, 1H), 2.89(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.79(m, 6H)

Ejemplo de preparación 66-4: síntesis del ácido 2-ciclopentil-1H-indol-5-carboxílico

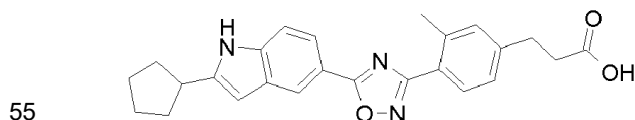
30 Ácido 4-amino-3-ciclopentiletinil-benzoico (600 mg, 2.62 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 66-3 se disolvió en N-metilpirrolidona, y a esto se añadió una cantidad catalítica de bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (Pd(Ph₃P)₂Cl₂) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 2 horas bajo reflujo a 150°C, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (450 mg, 75 %).

35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.37(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.31(d, 1H), 6.35(s, 1H), 3.17(m, 1H), 2.12(m, 2H), 1.76(m, 6H)

Ejemplo de preparación 66-5: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(2-ciclopentil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 2-ciclopentil-1H-indol-5-carboxílico (30 mg, 0.13 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 66-4 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (33 mg, 0.13 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (50 mg, 68 %).

Ejemplo de referencia 66: síntesis de ácido 3-{4-[5-(2-ciclopentil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



60 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(2-ciclopentil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (50 mg, 0.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 66-5 se usó para obtener el compuesto del título (38 mg, 83 %).

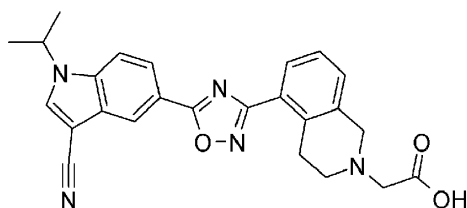
65 NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11.44(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.25(s, 1H), 7.23(d, 1H), 6.35(s, 1H), 3.15(m, 1H), 2.83(t, 2H), 2.56(m, 5H), 2.05(m 2H), 1.65(m, 6H)

Ejemplo de preparación 67-1: síntesis de etil éster del ácido {5-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 1-isopropil-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1H-indol e-3-carbonitrilo, clorhidrato (100 mg, 0.24 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 65 y bromoacetato de etilo (0.048 mL, 0.43 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (90 mg, 80 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.62 (d, 6H), 1.32 (t, 3H)

Ejemplo 67: síntesis de ácido {5-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, clorhidrato



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {5-[5-(3-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (90 mg, 0.19 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 67-1 se usó para obtener el compuesto del título (70 mg, 83 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, 1H), 8.12 (t, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.51 (d, 5H), 1.62 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 68-1: síntesis de metil éster del ácido 1-bencil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, metil éster del ácido 1H-indol-5-carboxílico (72 mg, 0.41 mmol) y bencilbromuro (84 mg, 0.49 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (93 mg, 85 %).

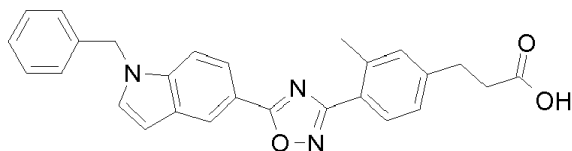
Ejemplo de preparación 68-2: síntesis de ácido 1-bencil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 1-bencil-1H-indol-5-carboxílico (93 mg, 0.35 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 68-1 se usó para obtener el compuesto del título (65 mg, 75 %).

Ejemplo de preparación 68-3: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-bencil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-bencil-1H-indol-5-carboxílico (65 mg, 0.26 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 68-2 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (66 mg, 0.26 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (80 mg, 65 %).

Ejemplo de referencia 68: síntesis de ácido 3-{4-[5-(1-bencil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-bencil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (80 mg, 0.17 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 68-3 se usó para obtener el compuesto del título (65 mg, 87 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 8.44(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.68(m, 2H), 7.25(m, 7H), 6.72(d, 1H), 5.49(s, 2H), 2.84(t, 2H), 2.55(m, 5H)

5 Ejemplo de preparación 69-1: síntesis de metil éster del ácido 1-ciclopentil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, metil éster del ácido 1H-indol-5-carboxílico (42 mg, 0.24 mmol) y ciclopentilbromuro (43 mg, 0.29 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (50 mg, 83 %).

10 Ejemplo de preparación 69-2: síntesis de ácido 1-ciclopentil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 1-ciclopentil-1H-indol-5-carboxílico (50 mg, 0.20 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 69-1 se usó para obtener el compuesto del título (39 mg, 83 %).

15

Ejemplo de preparación 69-3: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-ciclopentil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

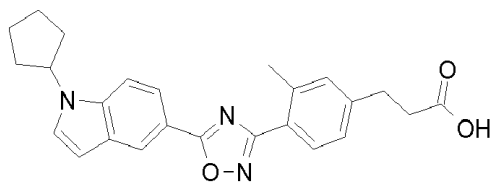
20

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-ciclopentil-1H-indol-5-carboxílico (39 mg, 0.17 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 69-2 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (43 mg, 0.17 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (50 mg, 65 %).

25

Ejemplo de referencia 69: síntesis de ácido 3-{4-[5-(1-ciclopentil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

30



35

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-ciclopentil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (50 mg, 0.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 69-3 se usó para obtener el compuesto del título (39 mg, 85 %).

40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 8.41(s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.24(d, 1H), 6.67(d, 1H), 4.94(m, 1H), 2.84(t, 2H), 2.58(m, 5H), 2.14(m, 2H), 1.83(m, 4H), 1.69(m, 2H)

Ejemplo de preparación 70-1: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-yodobenzoico

45

Metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-benzoico (1.4 g, 7.95 mmol) se disolvió en una solución mezclada de tetrahidrofurano y metanol (1/1, 50 mL), y a esto se añadieron yodo (I_2 , 2.2 g, 8.74 mmol) y nitrato de plata (AgNO_3 , 1.5 g, 8.74 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 6 horas a temperatura ambiente y se secó con celita. El filtrado se añadió con 10 % solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (2.0 g, 84 %).

50

Ejemplo de preparación 70-2: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-prop-1-inil-benzoico

55

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-2, metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-yodobenzoico (2.0 g, 6.62 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 70-1 y metil acetileno (530 mg, 13.24 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (1.4 g, 99 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.32 (br, s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

60

Ejemplo de preparación 70-3: síntesis de metil éster del ácido 7-ciano-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-3, metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-prop-1-inil-benzoico (1.4 g, 6.54 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 70-2 se usó para obtener el compuesto del título (1.0 g, 71 %).

65

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.62 (br, s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

5 Ejemplo de preparación 70-4: síntesis del ácido 7-ciano-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 7-ciano-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (1.0 g, 4.67 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 70-3 se usó para obtener el compuesto del título (880 mg, 83 %).

10

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 12.86 (br, s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 70-5: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

15

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 7-ciano-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (200 mg, 0.99 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 70-4 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (250 mg, 0.99 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (220 mg, 68 %).

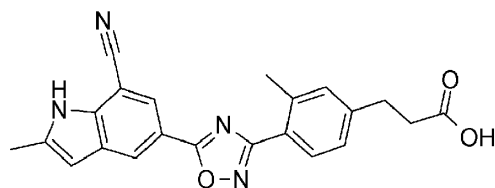
20

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.69 (br, s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.19 (br, s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.24 (t, 3H)

25

Ejemplo de referencia 70: síntesis del ácido 3-[4-[5-(7-ciano-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil]-propanoico

30



35

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-[4-[5-(7-ciano-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil]-propanoico (220 mg, 0.68 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 70-5 se usó para obtener el compuesto del título (110 mg, 42 %).

40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.58-2.55 (m, 5H), 2.44 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 71-1: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-ciclopropiletinil-benzoico

45

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-2, metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-yodobenzoico (2.0 g, 6.62 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 70-1 y ciclopropilacetileno (1.12 mL, 13.24 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (1.7 g, 100 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.31 (br, s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H)

50

Ejemplo de preparación 71-2: síntesis de metil éster del ácido 7-ciano-2-ciclopropil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-3, metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-ciclopropiletinil-benzoico (1.7 g, 7.08 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 71-1 se usó para obtener el compuesto del título (1.2 g, 70 %).

55

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.87 (br, s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H)

60

Ejemplo de preparación 71-3: síntesis del ácido 7-ciano-2-ciclopropil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 7-ciano-2-ciclopropil-1H-indol-5-carboxílico (1.2 g, 4.99 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 71-2 se usó para obtener el compuesto del título (1.1 g, 97 %).

65

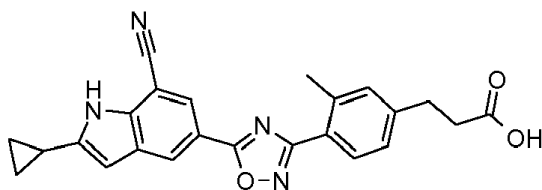
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 12.85 (br, s, 1H), 12.23 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 71-4: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-2-ciclopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 7-ciano-2-ciclopropil-1H-indol-5-carboxílico (226 mg, 1.0 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 71-3 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (250 mg, 1.0 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (200 mg, 45 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.80 (br, s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.19 (br, s, 2H), 6.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 2H)

Ejemplo de referencia 71: síntesis del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-2-ciclopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-2-ciclopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (200 mg, 0.45 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 71-4 se usó para obtener el compuesto del título (130 mg, 55 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.58-2.55 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.04 (q, 2H), 0.87 (q, 2H)

Ejemplo de preparación 72-1: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-trimetilsilaniletinil-benzoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-2, metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-yodobenzoico (2.0 g, 6.62 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 70-1 y trimetilsililacetileno (1.0 mL, 7.28 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (2.0 g, 100 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.94 (d, 1H), 7.87(d, 1H), 5.18(s, 2H), 3.69(s, 3H), 0.15(s, 9H)

Ejemplo de preparación 72-2: síntesis de metil éster del ácido 7-ciano-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-3, metil éster del ácido 4-amino-3-ciano-5-trimetilsilaniletinil-benzoico (1.3 g, 4.77 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 72-1 se usó para obtener el compuesto del título (570 mg, 60 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.26 (s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.42(m, 1H), 6.76(m, 1H), 3.97(s, 3H)

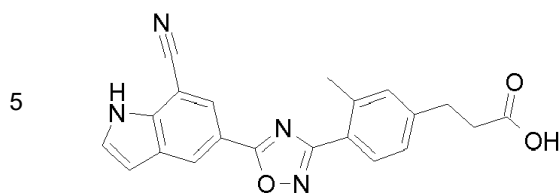
Ejemplo de preparación 72-3: síntesis del ácido 7-ciano-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 7-ciano-1H-indol-5-carboxílico (46 mg, 0.23 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 72-2 se usó para obtener el compuesto del título (39 mg, 92 %).

Ejemplo de preparación 72-4: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 7-ciano-1H-indol-5-carboxílico (39 mg, 0.21 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 72-3 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico(53 mg, 0.21 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (50 mg, 57 %).

Ejemplo de referencia 72: síntesis del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (50 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 72-4 se usó para obtener el compuesto del título (30 mg, 65 %).

15

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO_{d6}); δ 8.71(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.24(d, 1H), 6.92(d, 1H), 2.84(t, 2H), 2.56(m, 5H)

20

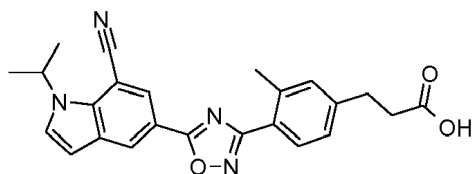
Ejemplo de preparación 73-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (92 mg, 0.23 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 72-4 y yoduro de isopropilo (46 mg, 0.27 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (85 mg, 85 %).

25

Ejemplo de referencia 73: síntesis del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

30



35

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (50 mg, 0.11 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 73-1 se usó para obtener el compuesto del título (33 mg, 71 %).

40

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO_{d6}); δ 8.71(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.24(d, 1H), 6.92(d, 1H), 5.34(m, 1H), 2.84(t, 2H), 2.56(m, 5H), 1.55(d, 6H)

45

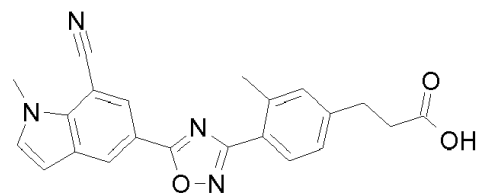
Ejemplo de preparación 74-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (54 mg, 0.18 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 72-4 y yoduro de metilo (31 mg, 0.22 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (65 mg, 85 %).

50

Ejemplo de referencia 74: síntesis de ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

55



60

65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-ciano-1-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (50 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 74-1 se usó para obtener el compuesto del título (38 mg, 82 %).

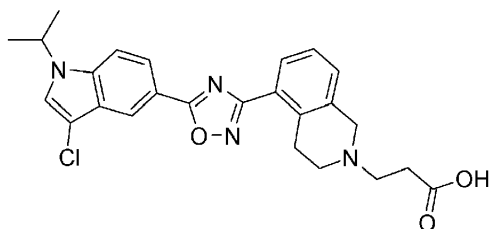
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 8.70(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.27(s, 1H), 7.25(d, 1H), 6.83(d, 1H), 4.12(s, 3H), 2.84(t, 2H), 2.56(m, 5H)

Ejemplo de preparación 75-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1, 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (200 mg, 0.47 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 40 y acrilato de etilo (0.07 mL, 0.70 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (190 mg, 82 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.53 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.31 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.56 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)

Ejemplo 75: síntesis del ácido 3-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, clorhidrato



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (190 mg, 0.39 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 75-1 se usó para obtener el compuesto del título (150 mg, 77 %).

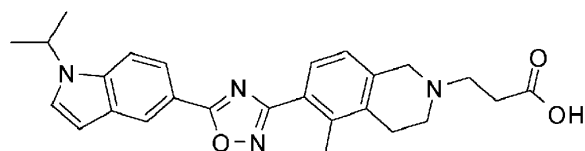
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.54 (br, s, 2H), 3.47 (d, 2H), 2.91 (t, 2H), 1.49 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 76-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1, 6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (90 mg, 0.22 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 61 y acrilato de etilo (0.036 mL, 0.33 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (72 mg, 69 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.53 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 6H), 2.63 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)

Ejemplo 76: síntesis del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, clorhidrato



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (72 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 76-1 se usó para obtener el compuesto del título (50 mg, 69 %).

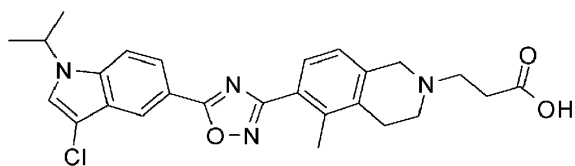
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.80 (q, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.47 (br, s, 2H), 3.42 (br, s, 2H), 3.07 (br s, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.51 (br, s, 5H), 1.50 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 77-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1,6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.23 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 56 y acrilato de etilo (0.04 mL, 0.34 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (100 mg, 85 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 6H), 2.63 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)

Ejemplo 77: síntesis de ácido 3-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, clorhidrato



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (100 mg, 0.20 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 77-1 se usó para obtener el compuesto del título (69 mg, 67 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.48 (br, s, 2H), 3.42 (br, s, 2H), 3.09 (br, s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.54 (br, s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.49 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 78-1: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-yodo-5-metoxi-benzoico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron, 63(2007), 347-355.

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.04 (d, 1H), 7.44(d, 1H), 4.74(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.91(s, 3H)

Ejemplo de preparación 78-2: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-metoxi-5-prop-1-inil-benzoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-2, metil éster del ácido 4-amino-3-yodo-5-metoxi-benzoico (1.0 g, 3.26 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 78-1 y metil acetileno (260 mg, 6.51 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (630 mg, 88 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.65 (s, 1H), 7.35(s, 1H), 4.73(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 2.10(s, 3H)

Ejemplo de preparación 78-3: síntesis de metil éster del ácido 7-metoxi-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

Metil éster del ácido 4-amino-3-metoxi-5-prop-1-inil-benzoico (480 mg, 2.19 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 78-2 se disolvió en piridina (6 mL) y después a esto se añadió acetilcloruro (0.31 mL, 4.38 mmol) en forma de gotas a 0°C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y después a esto se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M en tetrahidrofurano (2.6 mL, 2.62 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 18 horas bajo reflujo, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (110 mg, 23 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.26 (s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.27(s, 1H), 3.98(s, 3H), 3.92(s, 3H), 2.45(s, 3H)

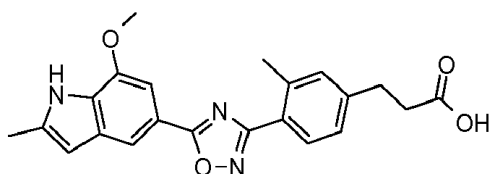
Ejemplo de preparación 78-4: síntesis del ácido 7-metoxi-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 7-metoxi-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (110 mg, 0.50 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 78-3 se usó para obtener el compuesto del título (93 mg, 90 %).

Ejemplo de preparación 78-5: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 7-metoxi-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (93 mg, 0.45 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 78-4 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (113 mg, 0.45 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (119 mg, 63 %).

Ejemplo de referencia 78: síntesis del ácido 3-{4-[5-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (50 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 78-5 se usó para obtener el compuesto del título (34 mg, 72 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 11.54(s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.24(m, 3H), 6.29(s, 1H), 4.00(s, 3H), 2.84(t, 2H), 2.55(m, 5H), 2.35(s, 3H)

Ejemplo de preparación 79-1: síntesis de metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-5-trimetilsilaniletinil-benzoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-2, metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-5-yodobenzoico (2.1 g, 6.74 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 64-1 y trimetilsililacetileno (1.0 mL, 7.41 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (1.9 g, 100 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.73 (d, 1H), 7.72(d, 1H), 4.85(s, 2H), 3.67(s, 3H), 0.08(s, 9H)

Ejemplo de preparación 79-2: síntesis de metil éster del ácido 7-cloro-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 64-3, metil éster del ácido 4-amino-3-cloro-5-trimetilsilaniletinil-benzoico (1.3 g, 4.61 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 79-1 se usó para obtener el compuesto del título (800 mg, 83 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 11.92 (s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.56(d, 1H), 6.74(d, 1H), 3.86(s, 3H),

Ejemplo de preparación 79-3: síntesis del ácido 7-cloro-1H-indol-5-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 7-cloro-1H-indol-5-carboxílico (800 mg, 3.82 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 79-2 se usó para obtener el compuesto del título (650 mg, 87 %).

Ejemplo de preparación 79-4: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-cloro-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 7-cloro-1H-indol-5-carboxílico (650 mg, 3.32 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 79-3 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil]-propanoico (831 mg, 3.32 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (762 mg, 56 %).

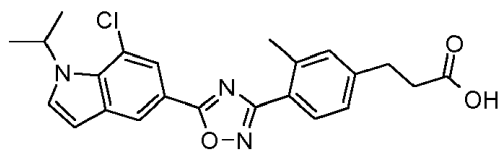
Ejemplo de preparación 79-5: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-cloro-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (60 mg, 0.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 79-4 y yoduro de isopropilo (29 mg, 0.17 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (56 mg, 85 %).

Ejemplo de referencia 79: síntesis del ácido 3-{4-[5-(7-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

65

5



10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(7-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (56 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 79-5 se usó para obtener el compuesto del título (34 mg, 83 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400HMz, MeOD); δ 8.22(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.17(m, 2H), 6.66(d, 1H), 5.69(m, 1H), 2.92(t, 2H), 2.63(t, 2H), 2.59(s, 3H), 1.54(d, 6H)

Ejemplo de preparación 80-1: síntesis de metil éster del ácido 1H-indazol-5-carboxílico

20 Metil éster del ácido 4-amino-3-metil-benzoico (2.0 g, 12.03 mmol) se disolvió en cloroformo (25 mL) y después a esto se añadió anhídrido acético (2.12 g, 30.07 mmol) lentamente en forma de gotas a 0°C. La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, y a esto se añadieron acetato de potasio (250 mg, 3.61 mmol) y nitrito de isoamilo (2.23 mL, 24.06 mmol). La mezcla se agitó baja reflujo por 18 horas a 70°C y se añadió diclorometano en exceso. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el acetil indazol intermedio (1.2 g, 5.50 mmol).

25 El acetil indazol obtenido (1.2 g, 5.50 mmol) se disolvió en una solución mezclada de tetrahidrofurano y metanol (1/1, 20 mL) y después a esto se añadió la solución acuosa de hidróxido de sodio 6N (1.8 mL) se en forma de gotas. La mezcla se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente y se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 6N. La mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.0 g, 47 %).

30 NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 9.72 (br, s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.97 (s, 3H)

35 Ejemplo de preparación 80-2: síntesis de metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico y metil éster del ácido 2-isopropil-2H-indazol-5-carboxílico

40 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1, metil éster del ácido 1H-indazol-5-carboxílico (1.0 g, 5.68 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 80-1 y yoduro de isopropilo (1.7 mL, 17.03 mmol) se usaron para obtener metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (680 mg, 55 %) el cual se pasó primero a través de cromatografía de columna y metil éster del ácido 2-isopropil-2H-indazol-5-carboxílico (320 mg, 26 %) el cual se pasó en un segundo momento a través de cromatografía de columna.

45 NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.61 (d, 6H)

50 NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.68 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 80-3: síntesis del ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico

55 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (680 mg, 3.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 80-2 se usó para obtener el compuesto del título (610 mg, 96 %).

60 NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 1.2, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 1.63 (d, 6H)

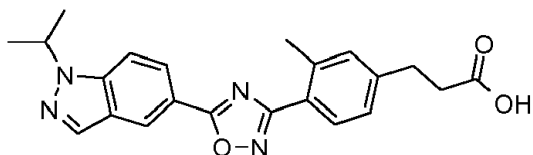
Ejemplo de preparación 80-4: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

65 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0.49 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 80-3 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxycarbimidoil)-3-metil-fenil]-

propanoico (123 mg, 0.49 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (180 mg, 88 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.66 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.19 (br, s, 2H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 1.64 (d, 6H), 1.25 (t, 3H)

Ejemplo de referencia 80: síntesis del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (180 mg, 0.43 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 80-4 se usó para obtener el compuesto del título (145 mg, 86 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.93-4.88 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.64 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 81-1: síntesis de t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbimidoil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010042998 A1.

Ejemplo de preparación 81-2: síntesis de t-butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (100 mg, 0.49 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-2 y t-butil éster del ácido

5-(N-hidroxicarbimidoil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (135 mg, 0.49 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 81-1 se usaron para obtener el compuesto del título (163 mg, 75 %).

Ejemplo de preparación 81-3: síntesis de 5-[3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-isopropil-1H-indol, clorhidrato

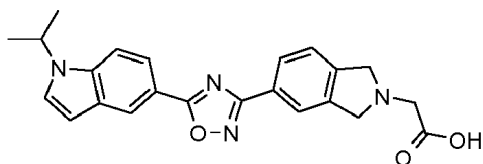
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (163 mg, 0.37 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 81-2 se usó para obtener el compuesto del título (113 mg, 89 %).

Ejemplo de preparación 81-4: síntesis de etil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-acético

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 5-[3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-isopropil-1H-indol, clorhidrato (113 mg, 0.33 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 81-3 y bromoacetato de etilo (0.07 mL, 0.66 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (112 mg, 79 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.05(m, 3H), 7.48(d, 1H), 7.33(m, 2H), 6.66(d, 1H), 4.73(m, 1H), 4.23(m, 6H), 3.64(s, 2H), 1.56(d, 6H), 1.32(t, 3H)

Ejemplo 81: síntesis del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-acético



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-acético (50 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 81-4 se usó para obtener el compuesto del título (42 mg, 86 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO_{d6}); δ 8.45(s, 1H), 7.95(m, 3H), 7.77(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.48(d, 1H), 6.72(d, 1H), 4.87(m, 1H), 4.19(m, 4H), 3.52(s, 2H), 1.50(d, 6H)

Ejemplo de preparación 82-1: síntesis del ácido 2-isopropil-2H-indazol-5-carboxílico

10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 2-isopropil-2H-indazol-5-carboxílico (320 mg, 1.47 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 80-2 se usó para obtener el compuesto del título (310 mg, 100 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 1.70 (d, 6H)

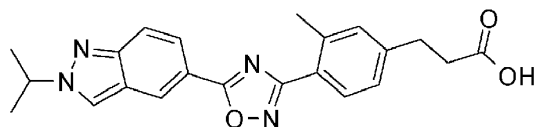
Ejemplo de preparación 82-2: síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

20 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 2-isopropil-2H-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0.49 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 82-1 y etil éster del ácido 3-{4-(N-hidroxicarbimidoil)-3-metil-fenil}-propanoico (123 mg, 0.49 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1-3 se usaron para obtener el compuesto del título (60 mg, 29 %).

25 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.19 (br, s, 2H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 1.70 (d, 6H), 1.25 (t, 3H)

Ejemplo de referencia 82: síntesis del ácido 3-{4-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

30



35

40 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{4-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico (60 mg, 0.14 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 82-2 se usó para obtener el compuesto del título (37 mg, 68 %).

45 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.71 (d, 6H)

50

Ejemplo de preparación 83-1: síntesis de etil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

50 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 96 y bromoacetato de etilo (0.04 mL, 0.38 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (107 mg, 95 %).

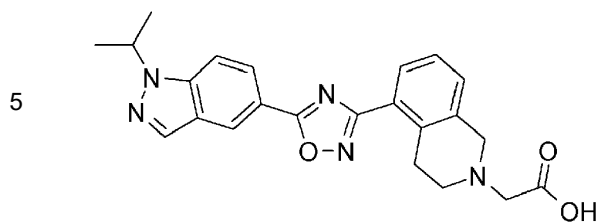
55 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 1.64 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)

60

Ejemplo 83: síntesis del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

60

65



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido
 15 {5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (97 mg, 0.22 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 83-1 se usó para obtener el compuesto del título (30 mg, 33 %).

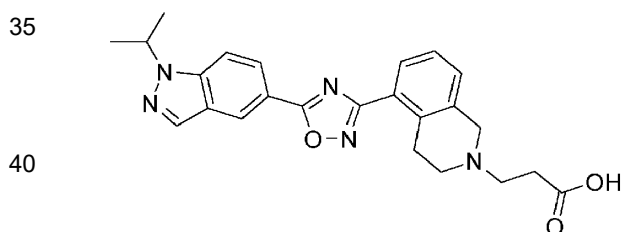
NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.99 (t, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.14 (br, s, 2H), 3.72 (br, s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 1.53 (d, 6H)

20 Ejemplo de preparación 84-1: síntesis de etil éster del ácido 3-{5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1,
 25 5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 96 y acrilato de etilo (0.04 mL, 0.38 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (100 mg, 86 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.65 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.64 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)

30 Ejemplo 84: síntesis del ácido 3-{5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico



45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, etil éster del ácido 3-{5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (111 mg, 0.24 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 84-1 se usó para obtener el compuesto del título (62 mg, 59 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (dd, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.36 (d, 1H),
 50 5.14-5.08 (m, 1H), 3.93 (br, s, 2H), 3.32 (br, s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.94 (br, s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.52 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 85-1: síntesis de t-butil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

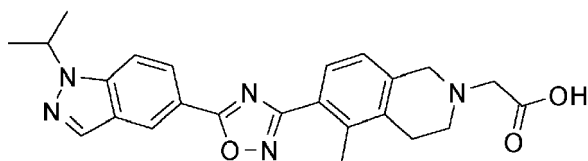
55 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (104 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 89 y t-butil bromoacetato (0.06 mL, 0.38 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (110 mg, 89 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.66 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.93-
 60 4.89 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.64 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 85: síntesis del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato

65

5



10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (110 mg, 0.23 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 85-1 se usó para obtener el compuesto del título (76 mg, 62 %).

15

NMR: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.12 (br, s, 2H), 3.74 (br, s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 2.92 (br s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 86-1: síntesis de t-butil éster del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il}-propanoico

20

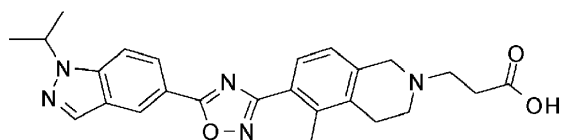
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1, 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro -isoquinolina, clorhidrato (104 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 89 y t-butil acrilato (0.06 mL, 0.38 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (79 mg, 62 %).

25

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.87-2.82 (m, 6H), 2.55 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.64 (d, 6H), 1.46 (s, 9H)

Ejemplo 86: síntesis del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato

30



35

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il}-propanoico (79 mg, 0.16 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 86-1 se usó para obtener el compuesto del título (85 mg, 96 %).

40

NMR: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.48 (br, s, 2H), 3.42 (br, s, 2H), 3.34 (br, d, 2H), 3.05 (br, s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.48 (d, 6H)

45

Ejemplo de preparación 87-1: síntesis de t-butil éster de ácido {5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

50

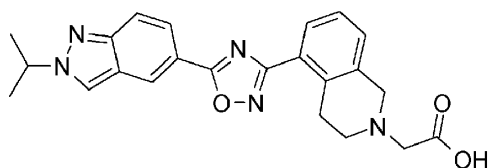
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 90 y t-butil bromoacetato (0.06 mL, 0.38 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (100 mg, 84 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.35 (t, 4H) 2.96 (t, 2H), 1.71 (d, 6H), 1.50 (s, 9H)

55

Ejemplo 87: síntesis del ácido {5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato

60



65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido {5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (100 mg, 0.21 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 87-1 se usó para obtener el compuesto del título (88 mg, 78 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.40 (br, s, 2H), 4.03 (br, s, 2H), 3.41 (br, s, 4H), 1.60 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 88-1: síntesis de t-butil éster del ácido 3-{5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1, 5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.24 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 90 y t-butil acrilato (0.05 mL, 0.37 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (85 mg, 71 %).

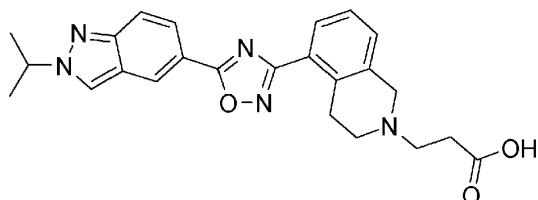
15

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.2, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.88-2.80 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 1.71 (d, 6H), 1.46 (s, 9H)

20

Ejemplo 88: síntesis del ácido 3-{5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato

25



30

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido 3-{5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (85 mg, 0.17 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 88-1 se usó para obtener el compuesto del título (60 mg, 63 %).

35

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.54 (br, s, 2H), 3.57 (br, s, 2H), 3.45 (br, s, 4H), 2.86 (t, 2H), 1.60 (d, 6H)

40

Ejemplo de preparación 89-1: síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

45

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (235 mg, 1.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 80-3 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxycarbimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (352 mg, 1.15 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 56-1 se usaron para obtener el compuesto del título (521 mg, 96 %).

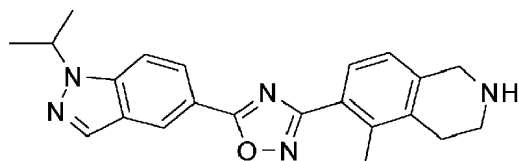
50

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.66 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.64 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

55

Ejemplo 89: síntesis de 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro -isoquinolina, clorhidrato

60



65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (521 mg, 1.10 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 89-1 se usó para obtener el compuesto del título (450 mg, 100 %).

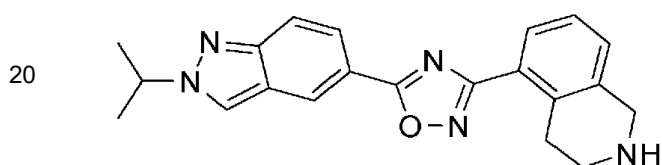
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.37 (br, s, 2H), 3.48 (br, s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.52 (d, 6H)

5 Ejemplo de preparación 90-1: síntesis de t-butil éster del ácido 5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 2-isopropil-2H-indazol-5-carboxílico (319 mg, 1.56 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 82-1 y t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (453 mg, 1.56 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 27-1 se usaron para obtener el compuesto del título (620 mg, 87 %).

15 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 1.71 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 90: síntesis de 5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato



25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 5-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (620 mg, 1.35 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 90-1 se usó para obtener el compuesto del título (590 mg, 100 %).

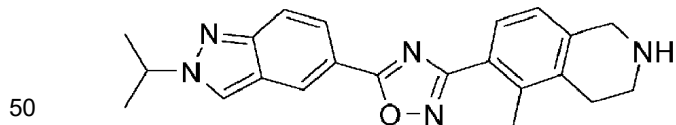
30 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.40 (br, s, 2H), 3.45 (br, s, 2H), 3.36 (br, s, 2H), 1.60 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 91-1: síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

35 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 2-isopropil-2H-indazol-5-carboxílico (319 mg, 1.56 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 82-1 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (475 mg, 1.56 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 56-1 se usaron para obtener el compuesto del título (672 mg, 91 %).

40 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

45 Ejemplo 91: síntesis de 6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato



55 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (672 mg, 1.46 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 91-1 se usó para obtener el compuesto del título (630 mg, 100 %).

60 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.35 (br, s, 2H), 3.46 (br, s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.60 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 92-1: síntesis de metil éster del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico

65 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 3-1, metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (500 mg, 2.29 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 80-2 se usó para obtener el compuesto del título (420 mg, 72 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.43 (s, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 4.79(m, 1H), 3.95(s, 3H), 1.58(d, 6H)

Ejemplo de preparación 92-2: síntesis del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico

5

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2, metil éster del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (420 mg, 1.66 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 92-1 se usó para obtener el compuesto del título (390 mg, 98 %).

10

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 1.60 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 92-3: síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

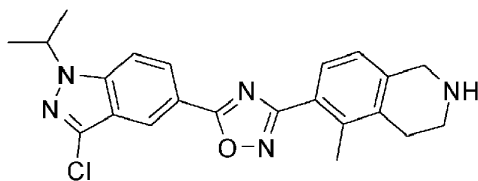
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (390 mg, 1.63 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 92-2 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg, 1.63 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 56-1 se usaron para obtener el compuesto del título (450 mg, 62 %).

20

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.60 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.62 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 92: síntesis de 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, clorhidrato

25



30

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (450 mg, 1.01 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 92-3 se usó para obtener el compuesto del título (380 mg, 97 %).

35

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.47 (br, s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.51 (d, 6H)

40

Ejemplo de preparación 93-1: síntesis de t-butil éster del ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

45

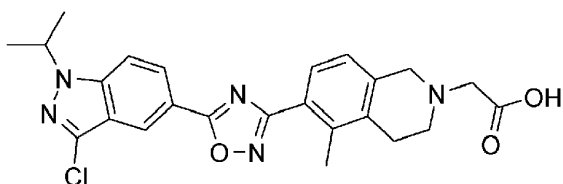
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.23 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 92 y t-butil bromoacetato (0.05 mL, 0.34 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (100 mg, 81 %).

50

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.60 (s, 1H), 8.23 (d, H), 7.75 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.62 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 93: síntesis del ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato

55



60

65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido {6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (100 mg, 0.18 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 93-1 se usó para obtener el compuesto del título (73 mg, 69 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 1.2, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.72 (br, s, 2H), 3.21 (br, s, 2H), 2.94 (br, s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.51 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 94-1: síntesis de t-butil éster del ácido 3-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

10

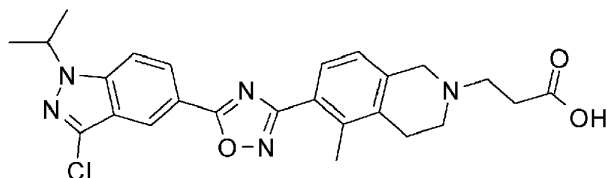
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1, 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.23 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 92 y t-butil acrilato (0.05 mL, 0.34 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (45 mg, 38 %).

15

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.88-2.84 (m, 6H), 2.55 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.62 (d, 6H), 1.46 (s, 9H)

Ejemplo 94: síntesis del ácido 3-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato

20



30

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido 3-{6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (45 mg, 0.08 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 94-1 se usó para obtener el compuesto del título (40 mg, 80 %).

35

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.59 (br, s, 2H), 3.42 (br, s, 2H), 3.08 (br, s, 2H), 2.86 (t, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.51 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 95-1: síntesis de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

40

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2009016460 A2.

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.56(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.03(s, 1H)

45 Ejemplo de preparación 95-2: síntesis de 5-bromo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina y 5-bromo-2-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1,5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1.8 g, 9.09 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 95-1 y yoduro de isopropilo (1.4 mL, 13.64 mmol) se usaron para obtener 5-bromo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1.7 g, 78 %) el cual se pasó primero a través de cromatografía de columna y 5-bromo-2-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (350 mg, 16 %) el cual se pasó en un segundo momento a través de cromatografía de columna.

50

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53(d, 1H), 8.17(d, 1H), 7.96(s, 1H), 5.26(m, 1H), 1.58(d, 6H) (5-bromo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina)

55

Ejemplo de preparación 95-3: síntesis de 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilo

5-Bromo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1.7 g, 7.08 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 95-2 se disolvió en N-metilpirrolidona, y después a esto se añadieron cianuro de cinc (ZnCN₂, 1.9 g, 14.16 mmol) y paladio tetrakis trifenilfosfina ([Pd(PPh₃)₄], 1.0 g, 0.71 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 4 horas a 100°C, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (750 mg, 58 %).

60

65

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.72(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.14(s, 1H), 5.33(m, 1H), 1.61(d, 6H)

Ejemplo de preparación 95-4: síntesis del ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

5 1-Isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilo (750 mg, 4.02 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 95-3 se disolvió en etanol (100 mL), y a esto se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 6N (6.7 mL, 40.20 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó bajo reflujo por 18 horas y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg, 97 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.06(d, 1H), 8.80(d, 1H), 8.33(s, 1H), 5.26(m, 1H), 1.53(d, 6H)

15 Ejemplo de preparación 95-5: síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4 -dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (335 mg, 1.63 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 95-4 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg, 1.63 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 56-1 se usaron para obtener el compuesto del título (503 mg, 65 %).

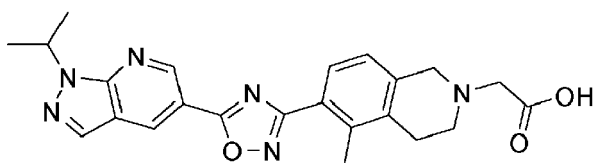
Ejemplo de preparación 95-6: síntesis de 6-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2 ,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4 -dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (503 mg, 1.06 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 95-5 se usó para obtener el compuesto del título (374 mg, 81 %).

30 Ejemplo de preparación 95-7: síntesis de t-butil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3, 4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

35 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 6-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2 ,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.24 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 95-6 y t-butil bromoacetato (0.05 mL, 0.35 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (85 mg, 72 %).

40 Ejemplo 95: síntesis del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3, 4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético



45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3, 4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (85 mg, 0.17 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 95-7 se usó para obtener el compuesto del título (68 mg, 92 %).

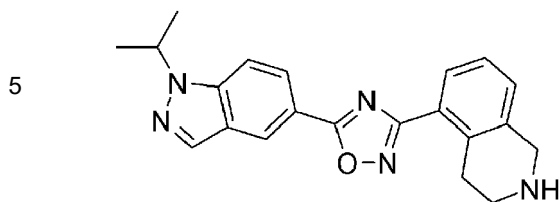
50 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.21(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.23(m, 1H), 4.10(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.19(s, 2H), 2.90(s, 2H), 2.42(s, 3H), 1.50(d, 6H)

55 Ejemplo de preparación 96-1: síntesis de t-butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

60 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4, ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (253 mg, 1.24 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 80-3 y t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (362 mg, 1.24 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 27-1 se usaron para obtener el compuesto del título (490 mg, 86 %).

65 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.66 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 1.64 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 96: síntesis de 5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato



10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27, t-butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (490 mg, 1.07 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 96-1 se usó para obtener el compuesto del título (340 mg, 81 %).

15

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.99 (br, s, 2H), 4.39 (br, s, 2H), 3.41 (br, s, 2H), 1.53 (d, 6H)

20

Ejemplo de preparación 97-1: síntesis de t-butil éster del ácido {6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1, 6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (104 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 91 y t-butil bromoacetato (0.06 mL, 0.38 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (100 mg, 81 %).

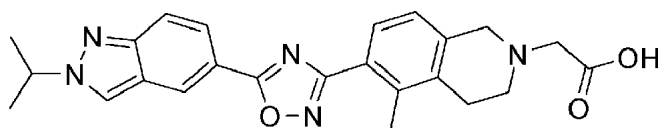
25

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.52 (s, 2H), 1.70 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

30

Ejemplo 97: síntesis del ácido {6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato

35



40

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido {6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (100 mg, 0.21 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 97-1 se usó para obtener el compuesto del título (60 mg, 54 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.25 (br, s, 2H), 3.87 (br, s, 2H), 3.32 (br, s, 2H), 2.99 (br, s, 2H), 1.60 (d, 6H)

45

Ejemplo de preparación 98-1: síntesis de t-butil éster del ácido 3-{6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il}-propanoico

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1, 6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (104 mg, 0.25 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 91 y t-butil acrilato (0.05 mL, 0.38 mmol) se usaron para obtener el compuesto del título (60 mg, 48 %).

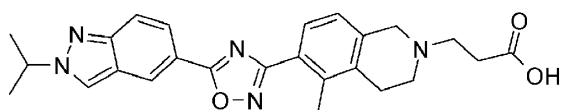
50

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.73-2.83 (m, 6H), 2.55 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.71 (d, 6H), 1.46 (s, 9H)

55

Ejemplo 98: síntesis del ácido 3-{6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato

60



65

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5, t-butil éster del ácido 3-{6-[5-(2-isopropil-2H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (60 mg, 0.12 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 98-1 se usó para obtener el compuesto del título (55 mg, 100 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.53 (br, s, 2H), 3.62 (br, s, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.09 (br, s, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.59 (d, 6H)

10 Ejemplo de preparación 99-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15 Ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (335 mg, 1.63 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 95-4 y t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbamidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg, 1.63 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 27-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (562 mg, 75 %).

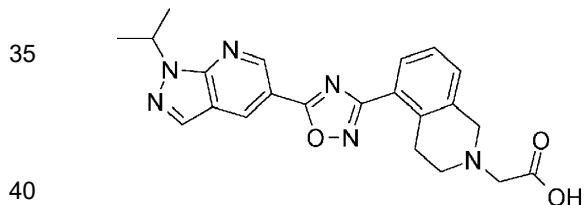
Ejemplo de preparación 99-2: Síntesis de 5-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

20 t-Butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (562 mg, 1.22 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 99-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (343 mg, 78 %).

25 Ejemplo de preparación 99-3: Síntesis de t-butil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

30 6-[5-(1-Isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.24 mmol) obtenido en el Ejemplo 95-6 y t-butilbromoacetato (0.05 mL, 0.35 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (92 mg, 81 %).

Ejemplo 99: Síntesis del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético



40 t-Butil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (92 mg, 0.19 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 99-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (73 mg, 92 %).

45 NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 9.30 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.56 (d, 6H)

50 Ejemplo de preparación 100-1: Síntesis de 4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-metanol

Ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (1.13 g, 5.55 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 80-3 y N-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-benzamida (1.0 g, 5.55 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 14-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (1.25 g, 65 %).

55 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.66 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 9.2 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 4.89-4.92 (m, 1H), 4.77 (br s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

Ejemplo de preparación 100-2: Síntesis de 4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído

60 4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-metanol (1.25 g, 3.59 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 100-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-3 para obtener el compuesto del título (1.1 g, 89 %).

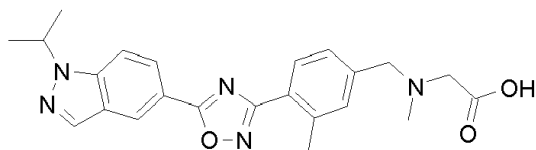
65 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19-8.22 (m, 2H), 7.87 (br s, 2H), 7.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.90-4.94 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (d, J = 4.0 Hz, 6H)

Ejemplo de preparación 100-3: Síntesis de t-butil éster del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-metil-amino)-acético

4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (100 mg, 0.29 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 100-2 y sarcosina t-butil éster clorhidrato (79 mg, 0.43 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (120 mg, 87 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.49 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 100: Síntesis del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-metil-amino)-acético, trifluoroacetato



t-Butil éster del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-metil-amino)-acético (120 mg, 0.25 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 100-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (76 mg, 72 %).

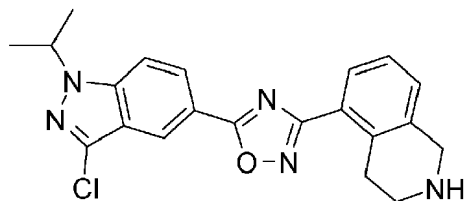
NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10-8.16 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.53 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 101-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

Ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (172 mg, 0.84 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 92-2 y t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbamidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (246 mg, 0.84 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 27-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (220 mg, 56 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.69 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo 101: Síntesis de 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato



t-Butil éster del ácido 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (220 mg, 0.45 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 101-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (193 mg, 100 %).

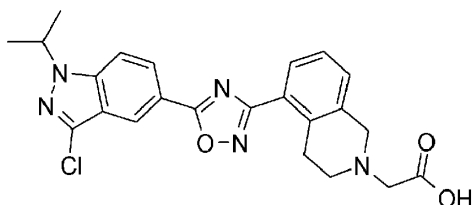
NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 5.12-5.15 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 3.37 (br s, 2H), 1.51 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 102-1: Síntesis de t-butil éster del ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (93 mg, 0.24 mmol) obtenido en el Ejemplo 101 y t-butilbromoacetato (0.05 mL, 0.31 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (95 mg, 78 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 20.0$ Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 4.79-4.89 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.18-3.33 (m, 4H), 2.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 1.49 (s, 9H)

Ejemplo 102: Síntesis del ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato



t-Butil éster del ácido {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H -isoquinolin-2-il}-acético (95 mg, 0.19 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 102-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (77 mg, 89 %).

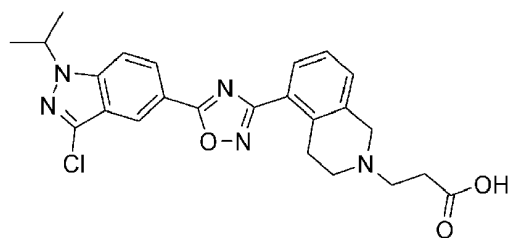
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 5.10-5.16 (m, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.95 (br s, 2H), 3.37 (br s, 4H), 1.51 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 103-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H -isoquinolin-2-il}-propanoico

5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (93 mg, 0.24 mmol) obtenido en el Ejemplo 101 y t-butil acrilato (0.05 mL, 0.35 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1 para obtener el compuesto del título (75 mg, 60 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.78 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.59-2.89 (m, 4H), 2.53-2.57 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 1.49 (s, 9H)

Ejemplo 103: Síntesis del ácido 3-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H -isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato



t-Butil éster del ácido 3-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il}-propanoico (75 mg, 0.14 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 103-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (48 mg, 73 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.37-3.56 (m, 6H), 2.85 (t, 4H), 1.67 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 104-1: Síntesis de metil éster del ácido 1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxílico

Metil éster del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxílico (1.2 g, 6.81 mmol) y yoduro de isopropilo (1.02 mL, 10.22 mmol) reaccionaron para obtener el compuesto del título (1.2 g, 85 %).

Ejemplo de preparación 104-2: Síntesis del ácido 1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxílico

Metil éster del ácido 1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxílico (1.2 g, 5.79 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 104-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-2 para obtener el compuesto del título (922 mg, 78 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.08(d, 1H), 8.64(d, 1H), 7.41(d, 1H), 6.61(d, 1H), 5.28(m, 1H), 1.55(d, 6H)

Ejemplo de preparación 104-3: Síntesis del t-butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

Ácido 1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridina-5-carboxílico (460 mg, 2.26 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 104-2 y t-butil éster del ácido 5-(N-hidroxicarbamidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (490 mg, 2.26 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 27-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (650 mg, 62 %).

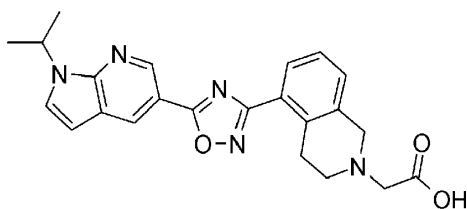
Ejemplo de preparación 104-4: Síntesis de 5-[5-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

t-Butil éster del ácido 5-[5-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (650 mg, 2.80 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 104-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (463 mg, 92 %).

Ejemplo de preparación 104-5: Síntesis de t-butil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

5-[5-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 104-4 y t-butilbromoacetato (0.04 mL, 0.38 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (89 mg, 75 %).

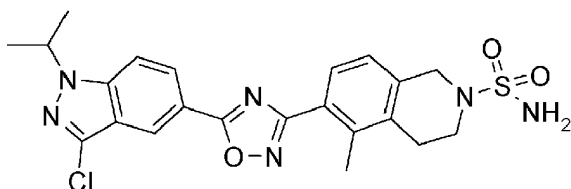
Ejemplo 104: Síntesis del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético



t-butil éster del ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (89 mg, 0.19 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 104-5 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (59 mg, 75 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.04(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.37(m, 2H), 6.74(d, 1H), 5.18(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.42(s, 2H), 3.18(m, 2H), 2.94(m, 2H), 1.52(d, 6H)

Ejemplo 105: Síntesis de amida del ácido 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfónico



6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (80 mg, 0.18 mmol) obtenido en el Ejemplo 92 se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL), y a esto se añadieron diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.54 mmol) y sulfamida (21 mg, 0.22 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó a 110°C por 18 horas y después se destiló a presión reducida para eliminar el solvente. Al residuo se añadió agua y se extrajo con etilacetato. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (31 mg, 35 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1H), 8.07 (d, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.92 (br s, 2H), 2.48 (br s, 2H), 1.51 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 106-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

Ácido 1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (460 mg, 2.26 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 104-2 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbamimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (490 mg, 2.26 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 56-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (696 mg, 65 %).

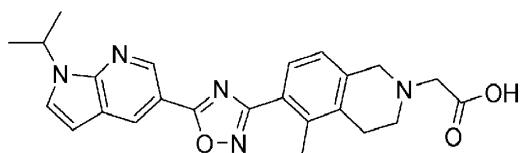
Ejemplo de preparación 106-2: Síntesis de 6-[5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

t-Butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (696 mg, 1.47 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 106-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (467 mg, 85 %).

Ejemplo de preparación 106-3: Síntesis de etil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

6-[5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 106-2 y t-butilbromoacetato (0.04 mL, 0.38 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (94 mg, 82 %).

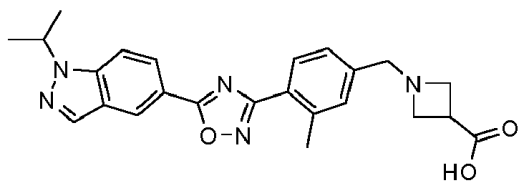
Ejemplo 106: Síntesis del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético



Etil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (94 mg, 0.20 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 106-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (72 mg, 84 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.03(s, 1H), 8.76(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.71(d, 1H), 6.75(d, 1H), 5.17(m, 1H), 3.96(s, 2H), 3.44(s, 2H), 3.06(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.51(d, 6H)

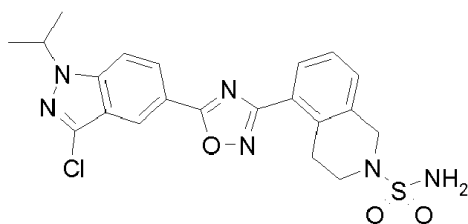
Ejemplo de referencia 107: Síntesis del ácido 1-{4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico



4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (100 mg, 0.29 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 100-2 y ácido azetidina-3-carboxílico (32 mg, 0.32 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (44 mg, 35 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.11-8.17 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 4.87-4.90 (m, 1H), 4.11 (br s, 4H), 3.93 (br s, 2H), 3.49 (br s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

Ejemplo 108: Síntesis de amida del ácido 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfónico



5

10

5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (120 mg, 0.28 mmol) obtenido en el Ejemplo 101 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 105 para obtener el compuesto del título (40 mg, 34 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (br s, 2H), 3.58 (dd, 2H), 3.46 (dd, 2H), 1.62 (d, 6H)

20

Ejemplo de preparación 109-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbamimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2010/146105 A1.

25

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.43 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (br, s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.49 (s, 9H)

30

Ejemplo de preparación 109-2: Síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

Ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (318 mg, 1.56 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 80-3 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbamimidoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (453 mg, 1.56 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 109-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (640 mg, 90 %).

35

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.67 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.70 (br, s, 2H), 2.95 (br, s, 2H), 1.64 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

40

Ejemplo de preparación 109-3: Síntesis de 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

t-Butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (640 mg, 1.39 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 109-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (480 mg, 87 %).

45

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.52 (br, s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 4.37 (br, s, 2H), 3.44 (br, s, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.52 (d, 6H)

50

Ejemplo de preparación 109-4: Síntesis de t-butil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 109-3 y t-butilbromoacetato (0.06 mL, 0.38 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (67 mg, 56 %).

55

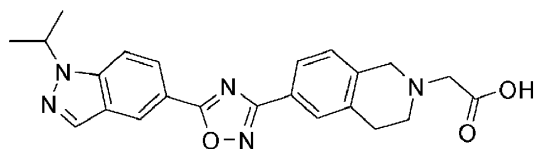
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.67 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.50 (s, 9H)

60

Ejemplo 109: Síntesis del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato

65

5



10 t-Butil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético (67 mg, 0.14 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 109-4 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (6 mg, 8 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.12 (br, s, 2H), 3.71 (br, s, 2H), 3.17 (br, s, 2H), 3.08 (br, s, 2H), 1.52 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 110-1: Síntesis de (4-bromo-indan-1-il)-metil-amina

20 4-Bromo-indan-1-ona (320 mg, 1.52 mmol) y metilamina clorhidrato (123 mg, 1.82 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (258 mg, 75 %).

Ejemplo de preparación 110-2: Síntesis de t-butil éster del ácido (4-bromo-indan-1-il)-metil-carbámico

25 (4-Bromo-indan-1-il)-metil-amina (258 mg, 1.14 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 110-1 se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y a esto se añadieron Boc₂O (298 mg, 1.37 mmol) y trietilamina (0.31 mL, 2.28 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y después a esto se añadió agua. La solución se extrajo con etilacetato. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (279 mg, 75 %).

30 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.38(m, 1H), 7.08(m, 2H), 5.80(m, 1H), 3.0(m, 1H), 2.81(m, 1H), 2.58(m, 3H), 2.38(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.54(s, 9H)

Ejemplo de preparación 110-3: Síntesis de t-butil éster del ácido (4-ciano-indan-1-il)-metil-carbámico

35 t-butil éster del ácido (4-bromo-indan-1-il)-metil-carbámico (279 mg, 0.86 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 110-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 95-3 para obtener el compuesto del título (187 mg, 80 %).

40 Ejemplo de preparación 110-4: Síntesis de t-butil éster del ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-indan-1-il]-metil-carbámico

t-Butil éster del ácido (4-ciano-indan-1-il)-metil-carbámico (187 mg, 0.69 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 110-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 9-2 para obtener el compuesto del título (164 mg, 78 %).

45 Ejemplo de preparación 110-5: Síntesis de t-butil éster del ácido {4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il}-metil-carbámico

50 Ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (110 mg, 0.54 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 80-3 y t-butil éster del ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-indan-1-il]-metil-carbámico (164 g, 0.54 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 110-4 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (166 mg, 65 %).

55 Ejemplo de preparación 110-6: Síntesis de {4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il}-metil-amina, clorhidrato

60 t-Butil éster del ácido {4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il}-metil-carbámico (166 mg, 0.35 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 110-5 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (123 mg, 87 %).

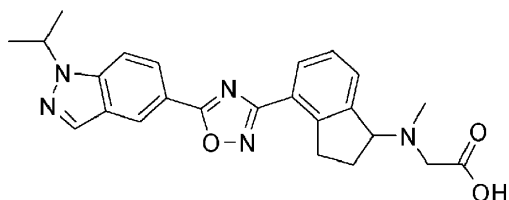
Ejemplo de preparación 110-7: Síntesis de etil éster del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il}-metil-amino)-acético

65

{4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il]-metilamina, clorhidrato (123 mg, 0.30 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 110-6 y etilbromoacetato (0.07 mL, 0.60 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (98 mg, 71 %).

5 Ejemplo 110: Síntesis del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il]-metil-amino)-acético

10



15

Etil éster del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il]-metil-amino)-acético (98 mg, 0.21 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 110-7 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (68 mg, 75 %).

20

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO_{d6}); δ 8.61(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.44(m, 1H), 5.03(m, 1H), 4.68(m, 1H), 3.3(m, 3H), 3.1(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.18(m, 2H), 1.46(d, 6H)

25

Ejemplo de preparación 111-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquino lin-2-il]-propanoico

6-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (100 mg, 0.25 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 109-3 y t-butil acrilato (0.06 mL, 0.38 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1 para obtener el compuesto del título (88 mg, 71 %).

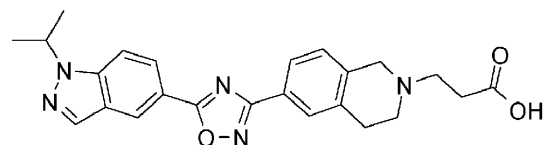
30

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.66 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.64 (d, 6H), 1.46 (s, 9H)

35

Ejemplo 111: Síntesis del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquino lin-2-il]-propanoico, trifluoroacetato

40



45

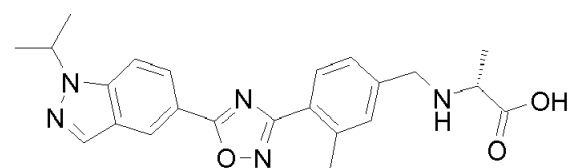
t-Butil éster del ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propanoico (88 mg, 0.18 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 111-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (86 mg, 87 %).

50

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.52 (br, s, 2H), 3.61 (br, s, 2H), 3.45 (br, s, 2H), 3.24 (br, s, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.52 (d, 6H)

Ejemplo de referencia 112: Síntesis del ácido (R)-2-{4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-propanoico

55



60

65

4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (100 mg, 0.29 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 100-2 y D-alanina (29 mg, 0.32 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (100 mg, 82 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 5.09-5.12 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.49 (d, 3H), 1.52 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 113-1: Síntesis de t-butil éster del ácido {4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-acético

10

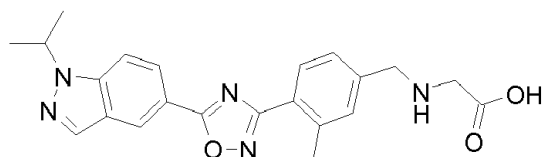
4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (100 mg, 0.29 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 100-2 y glicina t-butil éster (72 mg, 0.43 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (93 mg, 69 %).

15

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.56 (s, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 4.77-4.84 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.54 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.40 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 113: Síntesis del ácido {4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol 1-3-il]-3-metil-bencilamino}-acético, trifluoroacetato

20



25

t-Butil éster del ácido {4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-acético (93 mg, 0.20 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 113-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (51 mg, 63 %).

30

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 5.11-5.13 (m, 1H), 4.13 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.52 (d, 6H)

35

Ejemplo de preparación 114-1: Síntesis de t-butil éster del ácido (etil-{4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-amino)-acético

40

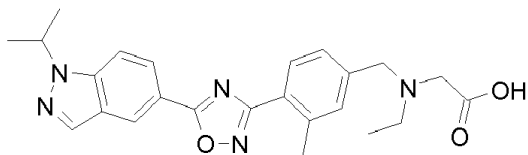
4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzaldehído (80 mg, 0.23 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 100-2 y N-etilglicina t-butil éster (61 mg, 0.35 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (87 mg, 78 %).

45

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.86 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 4.85-4.95 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.73 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.64 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 1.52 (s, 9H), 1.11 (t, J = 8.0 Hz, 3H)

Ejemplo de referencia 114: Síntesis del ácido (etil-{4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-amino)-acético, trifluoroacetato

50



55

t-Butil éster del ácido (etil-{4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metilbencil}-amino)-acético (87 mg, 0.18 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 114-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (24 mg, 31 %).

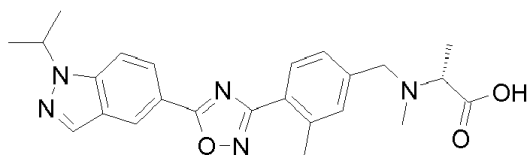
60

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.12-8.14 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (br s, 2H), 4.87-4.90 (m, 1H), 4.46 (br s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.35 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.62 (d, 6H), 1.40 (t, 3H)

65

Ejemplo de referencia 115: Síntesis del ácido (R)-2-({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencil}-metil-amino)-propanoico

5



10

Ácido {4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-acético, trifluoroacetato (25 mg, 0.06 mmol) obtenido en el Ejemplo 113 y 37 % en peso de solución de formaldehído (3 mg, 0.05 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (15 mg, 82 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.99-8.06 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 3H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (d, 3H), 1.58 (d, 6H), 1.52 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 116-1: Síntesis de {4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol

20

Ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (1.26 g, 6.22 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 80-3 y N-hidroxi-4-hidroximetil-benzamida (1.0 g, 6.22 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 10-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (1.33 g, 64 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.66 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 1.76 (t, 1H), 1.63 (d, 6H)

25

Ejemplo de preparación 116-2: Síntesis de 4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído

{4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol (1.33 g, 4.0 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 116-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-3 para obtener el compuesto del título (1.28 g, 97 %).

30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.12 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.21 (dd, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 1.65 (d, 6H)

35

Ejemplo de preparación 116-3: Síntesis de t-butil éster del ácido ({4-[isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético

4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (200 mg, 0.60 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 116-2 y N-metilglicina t-butil éster (131 mg, 0.90 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (150 mg, 54 %).

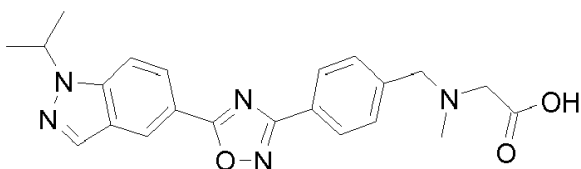
40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.68 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 4.94-4.90 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.64 (d, 6H), 1.49 (s, 9H)

45

Ejemplo de referencia 116: Síntesis del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético, trifluoroacetato

50



55

t-Butil éster del ácido ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético (150 mg, 0.32 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 116-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (180 mg, 100 %).

60

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.34 (br, s, 2H), 3.98 (br, s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.53 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 117-1: Síntesis de 5-bromo-3-metil-1H-indazol

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2009/011880 A2.

65

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.20 (s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 2.57(s, 3H)

Ejemplo de preparación 117-2: Síntesis de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol

5 5-Bromo-3-metil-1H-indazol (750 mg, 3.55 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 117-1 y yoduro de isopropilo (0.43 mL, 4.26 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1 para obtener el compuesto del título (670 mg, 74 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.78(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.26(d, 1H), 4.73(m, 1H), 2.54(s, 3H), 1.55(d, 6H)

10 Ejemplo de preparación 117-3: Síntesis de 1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-carbonitrilo

5-Bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol (670 mg, 2.64 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 117-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 95-3 para obtener el compuesto del título (500 mg, 95 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.02(s, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 4.77(m, 1H), 2.58(s, 3H), 1.56(d, 6H)

Ejemplo de preparación 117-4: Síntesis del ácido 1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico

20 1-Isopropil-3-metil-1H-indazol-5-carbonitrilo (500 mg, 2.51 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 117-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 95-4 para obtener el compuesto del título (455 mg, 83 %).

Ejemplo de preparación 117-5: Síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

25

Ácido 1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 117-4 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxycarbamimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (139 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 56-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (106 mg, 48 %).

30

Ejemplo de preparación 117-6: Síntesis de 6-[5-(1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, clorhidrato

35 t-Butil éster del ácido 6-[5-(1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (106 mg, 0.22 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 117-5 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (80 mg, 87 %).

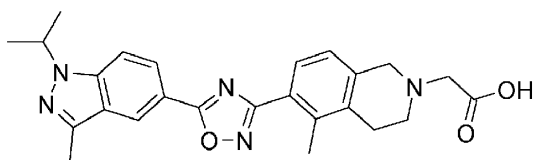
Ejemplo de preparación 117-7: Síntesis de t-butil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético

40

6-[5-(1-Isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4 -tetrahydro-isoquinolina, clorhidrato (80 mg, 0.19 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 117-6 y t-butilbromoacetato (0.08 mL, 0.57 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (82 mg, 85 %).

45 Ejemplo 117: Síntesis del ácido {6-[5-(1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato

50



55

t-Butil éster del ácido {6-[5-(1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1-isoquinolin-2-il}-acético (82 mg, 0.16 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 117-7 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (87 mg, 95 %).

60 NMR: ¹H-NMR (400MHz, MeOD); δ 8.60(s, 1H), 8.15(m, 1H), 7.86(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.23(d, 1H), 4.96(m, 1H), 4.61(s, 2H), 4.21(s, 2H), 3.75(m, 2H), 3.28(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.54(d, 6H)

Ejemplo de preparación 118-1: Síntesis de {3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol

65

Ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (133 mg, 0.56 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 3-2 y N-hidroxi-3-hidroximetil-benzamidina (94 mg, 0.56 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 21-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (170 mg, 82 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.27-4.20 (m, 1H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 118-2: Síntesis de 3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído

10 {3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol (170 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 118-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-3 para obtener el compuesto del título (150 mg, 89 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.11 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.75-4.66 (m, 1H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 118-3: Síntesis de t-butil éster del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético

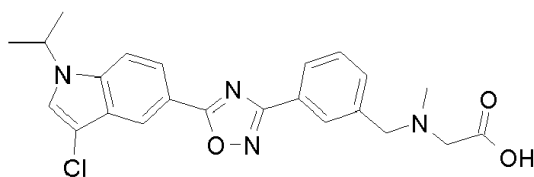
20 3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (150 mg, 0.41 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 118-2 y N-metilglicina t-butil éster clorhidrato (112 mg, 0.62 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (150 mg, 74 %).

25 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.51 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 118: Síntesis del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético, trifluoroacetato

30

35



40 t-Butil éster del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-acético (150 mg, 0.30 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 118-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (133 mg, 80 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.51 (br, s, 2H), 3.50 (br, s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.51 (d, 6H)

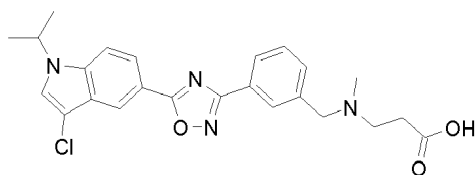
45 Ejemplo de preparación 119-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-((3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-propanoico

50 4-[5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (158 mg, 0.43 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 116-2 y t-butil éster del ácido 3-metilamino propanoico clorhidrato (93 mg, 0.48 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (65 mg, 30 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.13-8.04 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 4.77-4.69 (m 1H), 3.62 (s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.46 (s, 9H)

55 Ejemplo de referencia 119: Síntesis del ácido 3-((3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-propanoico, trifluoroacetato

60



65

t-Butil éster del ácido 3-({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-propanoico (65 mg, 0.13 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 119-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (54 mg, 73 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 120-1: Síntesis de {3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-fenil}-metanol

10

Ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (435 mg, 1.83 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 3-2 y N-hidroxi-3-hidroximetil-2-metil-benzamida (330 mg, 1.83 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 26-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (598 mg, 86 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.65 (br, s, 1H), 1.56 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 120-2: Síntesis de 3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-benzaldehído

20

{3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-metanol (598 mg, 1.57 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 120-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-3 para obtener el compuesto del título (533 mg, 89 %).

25 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 120-3: Síntesis de t-butil éster del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencil}-metil-amino)-acético

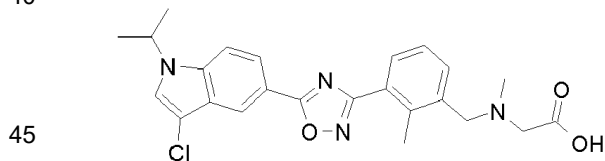
30

3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbenzaldehído (139 mg, 0.37 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 120-2 y N-metilglicina t-butil éster clorhidrato (100 mg, 0.55 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (128 mg, 68 %).

35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.54 (d, 6H), 1.49 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 120: Síntesis del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencil}-metil-amino)-acético, trifluoroacetato

40



50 t-Butil éster del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbencil}-metil-amino)-acético (128 mg, 0.25 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 120-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (72 mg, 51 %).

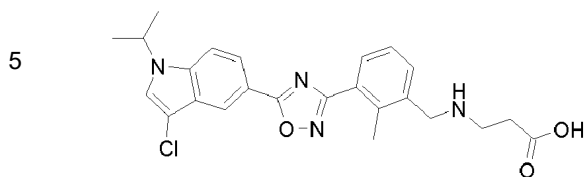
55 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52(d, 1H), 4.92 (br, s, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.16 (d, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.49 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 121-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencilamino}-propanoico

60 3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbenzaldehído (186 mg, 0.49 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 120-2 y t-butil éster del ácido 3-metilamino propanoico clorhidrato (178 mg, 0.98 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (130 mg, 52 %).

65 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.54 (d, 6H), 1.45 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 121: Síntesis del ácido 3-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencilamino}-propanoico, trifluoroacetato



t-Butil éster del ácido 3-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencilamino}-propanoico (40 mg, 0.08 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 121-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (34 mg, 75 %).

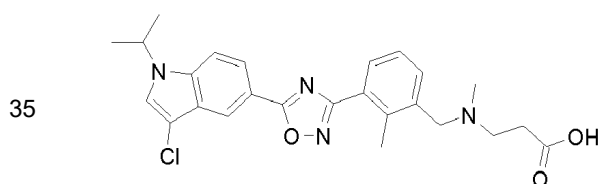
15 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.00 (t, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.27 (br, s, 2H), 2.81 (br, s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.54 (d, 6H)

20 Ejemplo de preparación 122-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencil}-metil-amino)-propanoico

t-Butil éster del ácido 3-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencilamino}-propanoico (91 mg, 0.18 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 121-1 y 37 % en peso de solución de formaldehído reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (57 mg, 61 %).

25 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.54 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.44 (s, 9H),

30 Ejemplo de referencia 122: Síntesis del ácido 3-({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencil}-metil-amino)-propanoico, trifluoroacetato



t-Butil éster del ácido 3-({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbencil}-metil-amino)-propanoico (57 mg, 0.11 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 122-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (54 mg, 84 %).

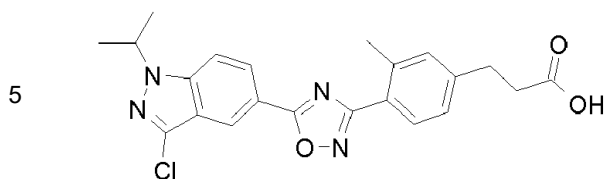
45 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.53 (br, s, 2H), 3.43 (br, s, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.50 (d, 6H)

50 Ejemplo de preparación 123-1: Síntesis de etil éster del ácido 3-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico

55 Ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (234 mg, 0.98 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 92-2 y etil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidóil)-3-metil-fenil]-propanoico (246 mg, 0.98 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 1-3 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (122 mg, 27 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.19 (br, s, 2H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.68 (br, s, 5H), 1.61 (d, 6H), 1.26 (t, 3H)

60 Ejemplo de referencia 123: Síntesis del ácido 3-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-propanoico



10

Etil éster del ácido 3-[4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metilfenil]-propanoico (122 mg, 0.27 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 123-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (79 mg, 69 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.21 (br, s, 1H), 4.85 (br, s, 1H), 3.02 (br, s, 2H), 2.74 (br, s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.62 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 124-1: Síntesis de {3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-fenil}-metanol

20

Ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (404 mg, 1.69 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 92-2 y N-hidroxi-3-hidroximetil-2-metil-benzamidina (304 mg, 1.69 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 26-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (479 mg, 74 %).

25

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.62 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.65 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 124-2: Síntesis de 3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-benzaldehído

30

{3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-metanol (479 mg, 1.25 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 124-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-3 para obtener el compuesto del título (400 mg, 84 %).

35

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.46 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (t, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 4.91-4.82 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.62 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 124-3: Síntesis de t-butil éster del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencil}-metil-amino)-acético

40

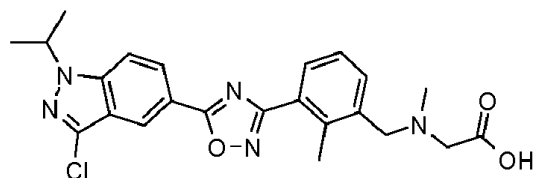
3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbenzaldehído (136 mg, 0.36 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 124-2 y N-metilglicina t-butil éster clorhidrato (98 mg, 0.54 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (74 mg, 40 %).

45

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.60 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.62 (d, 6H), 1.49 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 124: Síntesis del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbencil}-metil-amino)-acético, trifluoroacetato

50



55

t-Butil éster del ácido ({3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbencil}-metil-amino)-acético (74 mg, 0.15 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 124-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (64 mg, 75 %).

60

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.48 (br, s, 2H), 4.14 (br, s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.51 (d, 6H)

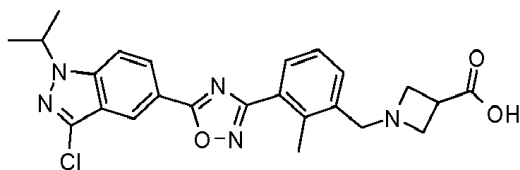
65

Ejemplo de preparación 125-1: Síntesis de metil éster del ácido 1-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico

3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbenzaldehído (160 mg, 0.42 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 124-2 y metil éster del ácido azetidina-3-carboxílico (145 mg, 1.26 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (110 mg, 55 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 3.73 (br, s, 4H), 3.60 (br, s, 2H), 3.38 (br, s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.61 (d, 6H)

Ejemplo de referencia 125: Síntesis del ácido 1-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-bencil}-azetidina-3-carboxílico



Metil éster del ácido 1-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metilbencil}-azetidina-3-carboxílico (110 mg, 0.23 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 125-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (25 mg, 23 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.56 (br, s, 2H), 4.48 (br, s, 2H), 4.22 (br, s, 1H), 3.07 (br, s, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.61 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 126-1: Síntesis de 3-cloro-1-isopropil-5-{3-[3-((E)-2-metoxi-vinil)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1 H-indol

Cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (234 mg, 0.68 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (7 mL), y a esto se añadió solución de NaHMD tetrahidrofurano 1.0M (0.68 mL, 0.68 mmol) lentamente en forma de gotas a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos, y después a esto se añadió lentamente 3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (100 mg, 0.27 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 118-2 disuelto en solución de tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y después a esto se añadió agua. La solución se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (69 mg, 65 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.54 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 126-2: Síntesis de {3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acetaldehído

3-Cloro-1-isopropil-5-{3-[3-((E)-2-metoxi-vinil)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-1H-indol (69 mg, 0.18 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 126-1 se disolvió en acetona (4 mL), y a esto se añadió solución de ácido clorhídrico 6N (0.18 mL) en forma de gotas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, y después a esto se añadió agua. La solución se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (62 mg, 91 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9.83 (t, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.55 (d, 6H)

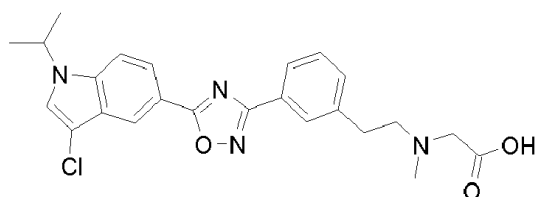
Ejemplo de preparación 126-3: Síntesis de t-butil éster del ácido [(2-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-metil-amino]-acético

{3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acetaldehído (62 mg, 0.16 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 126-2 y N-metilglicina t-butil éster clorhidrato (59 mg, 0.33 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (58 mg, 71 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.94-2.83 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.49 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 126: Síntesis del ácido [(2-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-metil-amino]-acético, trifluoroacetato

5



10 t-Butil éster del ácido [(2-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-metil-amino]-acético (58 mg, 0.11 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 126-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (55 mg, 88 %).

15 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.44 (br, s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.50 (d, 6H)

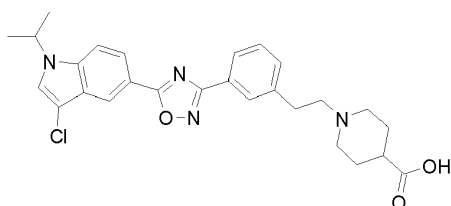
Ejemplo de preparación 127-1: Síntesis de etil éster del ácido 1-(2-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-piperidina-4-carboxílico

20 {3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acetaldehído (67 mg, 0.18 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 126-2 y etil éster del ácido piperidina-4-carboxílico (0.05 mL, 0.35 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (50 mg, 54 %).

25 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.16 (t, 2H), 1.96 (d, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.55 (d, 6H), 1.26 (t, 3H)

Ejemplo de referencia 127: Síntesis del ácido 1-(2-{3-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-piperidina-4-carboxílico

30



35

40 1-(2-{3-[5-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-piperidina-4-etil éster del ácido carboxílico (50 mg, 0.10 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 127-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (41 mg, 83 %).

45 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.93-4.90 (m, 1H), 3.62 (br, s, 1H), 3.35-3.00 (m, 8H), 2.06 (br s, 2H), 1.92 (br s, 2H), 1.49 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 128-1: Síntesis de 5-bromo-3-ciclopropil-1H-indazol

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2006/081230 A2.

50

Ejemplo de preparación 128-2: Síntesis de 5-bromo-3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol

55 5-Bromo-3-ciclopropil-1H-indazol (394 mg, 1.66 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 128-1 y yoduro de isopropilo (0.20 mL, 1.99 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1 para obtener el compuesto del título (323 mg, 70 %).

Ejemplo de preparación 128-3: Síntesis de 3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-carbonitrilo

60 5-Bromo-3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol (323 mg, 1.16 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 128-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 95-3 para obtener el compuesto del título (233 mg, 90 %).

Ejemplo de preparación 128-4: Síntesis del ácido 3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico

65 3-Ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-carbonitrilo (233 mg, 1.04 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 128-3

reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 95-4 para obtener el compuesto del título (214 mg, 85 %).

Ejemplo de preparación 128-5: Síntesis de t-butil éster del ácido 6-[5-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

Ácido 3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (214 mg, 0.88 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 128-4 y t-butil éster del ácido 6-(N-hidroxicarbamimidoil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (290 mg, 0.88 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 56-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (250 mg, 56 %).

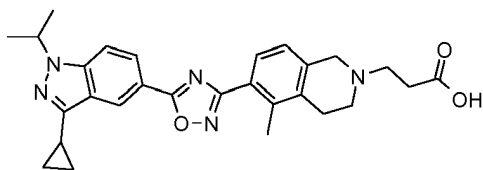
Ejemplo de preparación 128-6: Síntesis de 6-[5-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

t-Butil éster del ácido 6-[5-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (250 mg, 0.49 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 128-5 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (170 mg, 78 %).

Ejemplo de preparación 128-7: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-{6-[5-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico

6-[5-(3-Ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-1, 2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (170 mg, 0.38 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 128-6 y t-butil acrilato (0.16 mL, 1.14 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1 para obtener el compuesto del título (170 mg, 81 %).

Ejemplo 128: Ácido 3-{6-[5-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato



t-Butil éster del ácido 3-{6-[5-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico (170 mg, 0.31 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 128-7 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (160 mg, 85 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.41(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.12(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.35(m, 4H), 3.52(m, 2H), 3.05(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.21(m, 1H), 1.51(d, 6H), 1.04(m, 4H)

Ejemplo de preparación 129-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metilfenil]-butírico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007(17), 828~831.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.30 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.80 (br, s, 2H), 3.19 (q, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.26 (d, 3H),

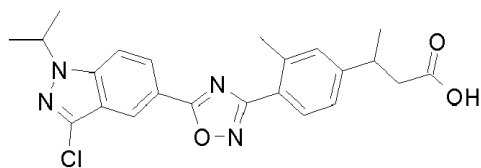
Ejemplo de preparación 129-2: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-butírico

Ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (81 mg, 0.34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 92-2 y t-butil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metil-fenil]-butírico (99 mg, 0.34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 129-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (157 mg, 94 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.58 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60-2.47 (m, 2H), 1.62 (d, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.33 (d, 3H)

Ejemplo de referencia 129: Síntesis del ácido 3-{4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil}-butírico, trifluoroacetato

5



10

t-Butil éster del ácido 3-[4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metilfenil]-butírico (157 mg, 0.32 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 129-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (128 mg, 72 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (br, s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.89-4.79 (m, 1H), 3.33 (q, 1H), 2.76-2.61 (m, 5H), 1.61 (d, 6H), 1.36 (d, 3H)

15

Ejemplo de preparación 130-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 3-[4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil]-butírico

20

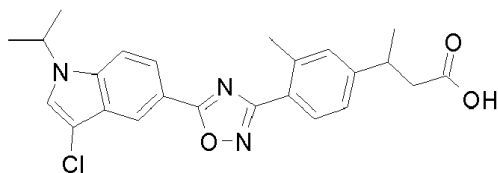
Ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carboxílico (81 mg, 0.34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 3-2 y t-butil éster del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidol)-3-metil-fenil]-butírico (99 mg, 0.34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 129-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-4 para obtener el compuesto del título (158 mg, 94 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.52 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60-2.49 (m, 2H), 1.53 (d, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (d, 3H)

25

Ejemplo de referencia 130: Síntesis del ácido 3-[4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil]-butírico, trifluoroacetato

30



35

t-Butil éster del ácido 3-[4-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metilfenil]-butírico (157 mg, 0.32 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 130-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (126 mg, 72 %).

40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (br, s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (t, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.33 (q, 1H), 2.76-2.60 (m, 5H), 1.54 (d, 6H), 1.36 (d, 3H)

Ejemplo de preparación 131-1: Síntesis de 1-isopropil-1H-indol-5-carbaldehído

45

1H-Indol-5-carbaldehído (300 mg, 2.07 mmol) y yoduro de isopropilo (108 mg, 2.48 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1 para obtener el compuesto del título (320 mg, 83 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.02(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.32(d, 1H), 6.67(d, 1H), 4.72(m, 1H), 1.55(d, 6H)

50

Ejemplo de preparación 131-2: Síntesis de (1-isopropil-1H-indol-5-il)-metanol

1-Isopropil-1H-indol-5-carbaldehído (320 mg, 1.71 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 131-1 se disolvió en metanol (10 mL), y después a esto se añadió borohidruro de sodio (97 mg, 2.56 mmol) en forma de gotas a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 1 hora, y después a esto se añadió agua. La solución se extrajo con etilacetato. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida para obtener el compuesto del título (300 mg, 93 %).

55

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.61(s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.23(m, 2H), 6.50(d, 1H), 4.75(d, 2H), 4.67(m, 1H), 1.53(d, 6H)

60

Ejemplo de preparación 131-3: Síntesis de 4-(1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-benzaldehído

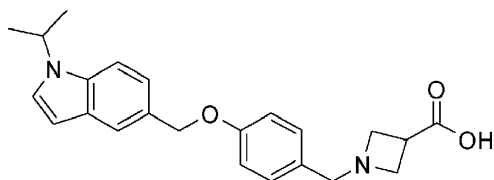
(1-Isopropil-1H-indol-5-il)-metanol (300 mg, 1.59 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 131-2 y 4-hidroxibenzaldehído (314 mg, 2.57 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano, y después a esto se añadieron trifenilfosfina (PhP_3 , 897 mg, 3.42 mmol) y dietil azodicarboxilato (DEAD, 0.62 mL, 3.42 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó

65

a temperatura ambiente por 18 horas y se destiló a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (150 mg, 20 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.87 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.73-7.65 (m, 1H), 1.53 (d, 6H)

Ejemplo de referencia 131: Síntesis del ácido 1-[4-(1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-bencil]-azetidina-3-carboxílico



4-(1-Isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-benzaldehído (150 mg, 0.51 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 131-3 y ácido azetidina-3-carboxílico (57 mg, 0.56 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (65 mg, 34 %).

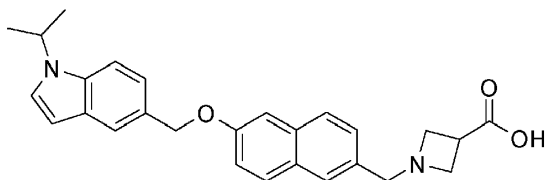
NMR: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4); δ 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 1.2$ 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.17 (d, 4H), 3.46-3.37 (m, 1H), 1.52 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 132-1: Síntesis de 6-(1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído

(1-Isopropil-1H-indol-5-il)-metanol (200 mg, 1.06 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 131-2 y 6-hidroxinaftaleno-2-carbaldehído (182 mg, 1.06 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 131-3 para obtener el compuesto del título (90 mg, 25 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.73-4.65 (m, 1H), 1.56 (d, 6H)

Ejemplo 132: Síntesis del ácido 1-[4-(1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-bencil]-azetidina-3-carboxílico



6-(1-Isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído (90 mg, 0.26 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 132-1 y ácido azetidina-3-carboxílico (30 mg, 0.29 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (1 mg, 1 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.89-7.83 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.89-7.43 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.13 (d, 4H), 3.46-3.37 (m, 1H), 1.54 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 133-1: Síntesis de etil éster del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propanoico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el Journal of Medicinal Chemistry, 2007(50), 1495~1503.

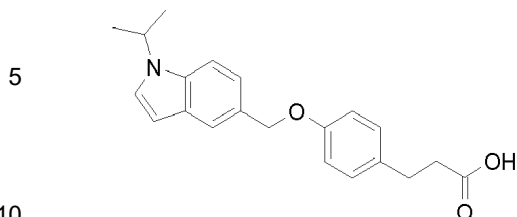
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.06(d, 2H), 6.74(d, 2H), 4.12(q, 2H), 2.87(t, 2H), 2.57(t, 2H), 1.22(t, 3H)

Ejemplo de preparación 133-2: Síntesis de etil éster del ácido 3-[4-(1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-fenil]-propanoico

(1-Isopropil-1H-indol-5-il)-metanol (195 mg, 1.03 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 131-2 y etil éster del ácido 3-(4-hidroxifenil)-propanoico(200 mg, 1.03 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 133-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 131-3 para obtener el compuesto del título (160 mg, 43 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.77 (s, 1H), 7.43(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.20(d, 2H), 7.03(d, 2H), 5.21(s, 2H), 4.75(m, 2H), 4.20(q, 2H), 2.99(t, 2H), 2.66(t, 2H), 1.60(d, 6H), 1.30(t, 3H)

Ejemplo de referencia 133: Síntesis del ácido 3-[4-(1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-fenil]-propanoico



Etil éster del ácido 3-[4-(1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-fenil]-propanoico (160 mg, 0.44 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 133-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (130 mg, 88 %).

15 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD); δ 7.61(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.13(d, 2H), 6.94(d, 2H), 6.46(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.73(m, 1H), 2.84(t, 2H), 2.53(t, 2H), 1.54(d, 6H)

20 Ejemplo de preparación 134-1: Síntesis de 3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carbaldehído

1-Isopropil-1H-indol-5-carbaldehído (490 mg, 2.62 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 131-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 3-1 para obtener el compuesto del título (220 mg, 38 %).

25 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.05(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 7.27(s, 1H), 4.70(m, 1H), 1.53(d, 6H)

Ejemplo de preparación 134-2: Síntesis de (3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-metanol

30 3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-carbaldehído (220 mg, 0.99 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 134-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 131-2 para obtener el compuesto del título (190 mg, 86 %).

35 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.60 (s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.20(s, 1H), 4.79(d, 2H), 4.65(m, 1H), 1.50(d, 6H)

Ejemplo de preparación 134-3: Síntesis de 3-cloro-5-clorometil-1-isopropil-1H-indol

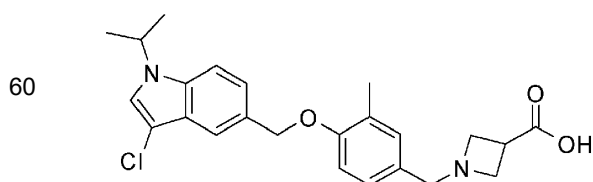
40 (3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-metanol (190 mg, 0.85 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 134-2 se disolvió en diclorometano (3 mL), y después a esto se añadieron tionilcloruro (0.18 mL, 2.54 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida en forma de gotas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (180 mg, 87 %).

Ejemplo de preparación 134-4: Síntesis de 4-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-3-metil-benzaldehído

45 3-Cloro-5-clorometil-1-isopropil-1H-indol (180 mg, 0.74 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 134-3 se disolvió en dimetilformamida (3 mL), y después se añadieron carbonato de potasio (235 mg, 1.70 mmol) y 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (122 mg, 0.89 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó a 70 °C por 18 horas y se destiló a presión reducida para eliminar el solvente. Después de añadir agua, la solución se extrajo con etilacetato. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se secó. El filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (150 mg, 59 %).

50 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.90 (s, 1H), 7.73(m, 3H), 7.45(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.27(s, 1H), 7.11(d, 1H), 5.32(s, 2H), 4.70(m, 1H), 2.36(s, 3H), 1.54(d, 6H)

55 Ejemplo de referencia 134: Síntesis del ácido 1-[4-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-3-metil-bencil]-azetidina-3-carboxílico



4-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-3-metil-benzaldehído (150 mg, 0.44 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 134-4 y ácido azetidina-3-carboxílico (44 mg, 0.44 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (95 mg, 51 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400HMz, MeOD); δ 7.59(s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.42(s, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.16(dd, 2H), 7.04(d, 1H), 5.22(s, 2H), 4.77(m, 1H), 3.92(s, 2H), 3.85(t, 2H), 3.76(t, 2H), 3.28(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.52(d, 6H)

Ejemplo de preparación 135-1: Síntesis de (1-isopropil-1H-indazol-5-il)-metanol

10 Metil éster del ácido 1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (2.0 g, 9.16 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 80-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título (1.76 g, 100 %).

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 7.99 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.90 (m, 1H), 4.79 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.65 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 4.0 Hz, 6H)

15

Ejemplo de preparación 135-2: Síntesis de t-butil éster del ácido 5-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2005/051945 A1.

20 NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 7.05 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.49 (s, 9H)

Ejemplo de preparación 135-3: Síntesis de t-butil éster del ácido 5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

25

(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-metanol (215 mg, 1.13 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 135-1 y t-butil éster del ácido 5-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (254 mg, 1.02 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 135-2 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 131-3 para obtener el compuesto del título (139 mg, 32 %).

30

NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.57 (br, s, 2H), 3.64 (br, t, 2H), 2.82 (br, t, 2H), 1.63 (d, 6H), 1.48 (s, 9H)

Ejemplo de preparación 135-4: Síntesis de 5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

35

t-Butil éster del ácido 5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (139 mg, 0.33 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 135-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (101 mg, 95 %).

40 NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.36 (br, s, 2H), 3.48 (br, s, 2H), 3.16 (br, s, 2H), 1.64 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 135-5: Síntesis de t-butil éster del ácido [5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético

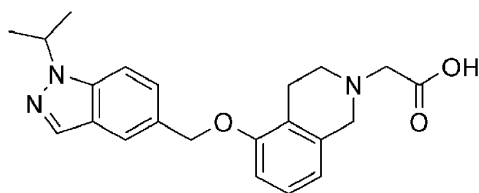
45

5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (101 mg, 0.31 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 135-4 y t-butilbromoacetato (0.06 mL, 0.43 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (80 mg, 56 %).

50 NMR: ¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.81-4.89 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.93 (s, 4H), 1.64 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 1.58 (s, 9H)

Ejemplo 135: Síntesis de ácido [5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato

55



60

65

t-Butil éster del ácido [5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (80 mg, 0.18 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 135-5 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (30 mg, 34 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.81 (br s, 2H), 2.32 (br s, 2H), 1.48 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 136-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 5-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en WO 2009/080724 A1.

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 6.83 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

15 Ejemplo de preparación 136-2: Síntesis de t-butil éster del ácido 6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

(1-Isopropil-1H-indazol-5-il)-metanol (215 mg, 1.13 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 135-1 y t-butil éster del ácido 5-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (268 mg, 1.02 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 136-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 131-3 para obtener el compuesto del título (180 mg, 40 %).

20 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.83-4.88 (m, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.65 (br t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.75 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.60 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.48 (s, 9H)

Ejemplo de preparación 136-3: Síntesis de 6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

30 t-Butil éster del ácido 6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (180 mg, 0.41 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 136-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (131 mg, 95 %).

35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.47 (br t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.03 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.61 (d, J = 4.0 Hz, 6H)

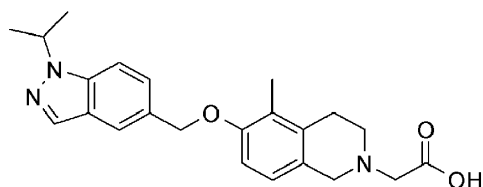
Ejemplo de preparación 136-4: Síntesis de t-butil éster del ácido [6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético

40 6-(1-Isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (131 mg, 0.39 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 136-3 y t-butilbromoacetato (0.08 mL, 0.53 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (124 mg, 67 %).

45 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.82-4.91 (m, 1H), 3.73 (br s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.49 (s, 9H)

Ejemplo 136: Síntesis de ácido [6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato

50



55

60

65

t-Butil éster del ácido [6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (124 mg, 0.28 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 136-4 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (52 mg, 37 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.54 (br s, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.48 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 137-1: Síntesis de (2-isopropil-2H-indazol-5-il)-metanol

10 Metil éster del ácido 2-isopropil-2H-indazol-5-carboxílico (2.0 g, 9.16 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 80-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título (1.65 g, 95 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 4.75 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 4.0 Hz, 6H)

15 Ejemplo de preparación 137-2: Síntesis de t-butil éster del ácido 6-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20 (2-Isopropil-2H-indazol-5-il)-metanol (500 mg, 2.63 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 137-1 y t-butil éster del ácido 5-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (623 mg, 2.37 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 136-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 131-3 para obtener el compuesto del título (470 mg, 46 %).

25 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 2.75 (br s, 2H), 1.66 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.48 (s, 9H)

Ejemplo de preparación 137-3: Síntesis de 6-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

30 t-Butil éster del ácido 6-(2-1sopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (470 mg, 1.08 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 137-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (484 mg, 100 %).

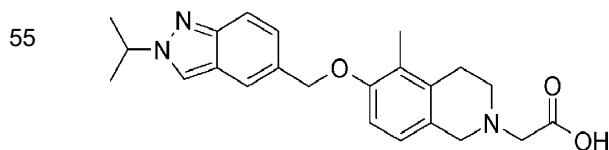
35 NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.78-4.83 (m, 1H), 3.35 (br s, 2H), 2.87 (br t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.54 (d, J = 4.0 Hz, 6H)

40 Ejemplo de preparación 137-4: Síntesis de t-butil éster del ácido [6-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético

45 6-(2-Isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (400 mg, 1.08 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 137-3 y t-butilbromoacetato (0.27 mL, 1.40 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (242 mg, 50 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.82 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.76-4.82 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.90 (br t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.80 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 1.65 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 1.48 (s, 9H)

50 Ejemplo 137: Síntesis del ácido [6-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato



65

t-Butil éster del ácido [6-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (100 mg, 0.22 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 137-4 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (27 mg, 24 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.98 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.18 (br, s, 2H), 3.94 (br, s, 2H), 3.34 (br, s, 2H), 2.90 (br, s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.54 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 138-1: Síntesis de t-butil éster del ácido 5-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10

(2-Isopropil-2H-indazol-5-il)-metanol (500 mg, 2.63 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 137-1 y t-butil éster del ácido 5-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (590 mg, 2.37 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 135-2 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 131-3 para obtener el compuesto del título (500 mg, 50 %).

15

Ejemplo de preparación 138-2: Síntesis de 5-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato

t-Butil éster del ácido 5-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg, 1.19 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 138-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (384 mg, 100 %).

20

Ejemplo de preparación 138-3: Síntesis de t-butil éster del ácido [5-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético

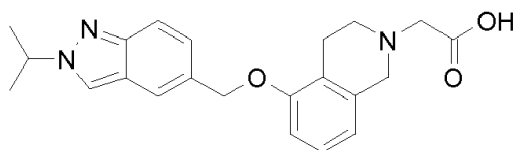
25

5-(2-Isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (383 mg, 1.19 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 138-2 y t-butilbromoacetato (0.23 mL, 1.55 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 28-1 para obtener el compuesto del título (260 mg, 50 %).

30

Ejemplo 138: Síntesis del ácido [5-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato

35



40

t-Butil éster del ácido [5-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (100 mg, 0.23 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 138-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (34 mg, 30 %).

45

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.20 (br, s, 2H), 3.91 (br, s, 2H), 3.31 (br, s, 2H), 2.89 (br, s, 2H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 139-1: Síntesis de etil éster del ácido 3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-propanoico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2004/063155 A1.

50

Ejemplo de preparación 139-2: Síntesis de etil éster del ácido 3-[4-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-2-fluoro-fenil]-propanoico

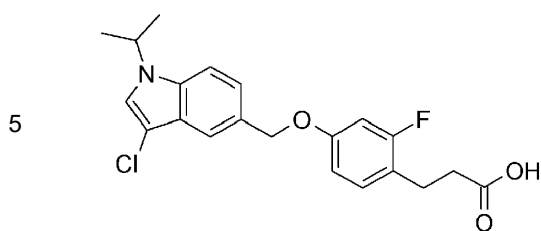
55

(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-metanol (160 mg, 0.72 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 134-2 y etil éster del ácido 3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-propanoico (152 mg, 0.72 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 139-1 se disolvieron en tolueno (10 mL), y después a esto se añadieron tributilfosfina (BuP₃, 291 mg, 1.44 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADD, 363 mg, 1.44 mmol) en forma de gotas. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente por 18 horas, a esto se añadió una cantidad en exceso de hexano. La mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto del título (169 mg, 56 %).

60

Ejemplo de referencia 139: Síntesis del ácido 3-[4-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-2-fluoro-fenil]-propanoico

65



10

Etil éster del ácido 3-[4-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-2-fluoro-fenil]-propanoico (169 mg, 0.40 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 139-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (105 mg, 67 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.66(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.10(m, 1H), 6.72(m, 2H), 5.11(s, 2H), 4.65(m, 1H), 2.91(t, 2H), 2.65(t, 2H), 1.50(d, 6H)

20

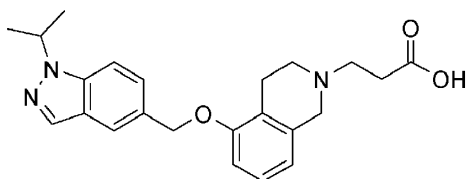
Ejemplo de preparación 140-1: Síntesis de 3-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-t-butil éster del ácido propanoico

5-(1-Isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato (150 mg, 0.36 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 135-4 y t-butil acrilato (0.16 mL, 1.14 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 29-1 para obtener el compuesto del título (123 mg, 75 %).

25

Ejemplo 140: Síntesis del ácido 3-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propanoico, trifluoroacetato

30



35

t-Butil éster del ácido 3-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propanoico (100 mg, 0.22 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 140-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (64 mg, 57 %).

40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.00(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.17(m, 1H), 6.86(d, 1H), 6.68(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85(m, 1H), 4.43(m, 2H), 4.17(m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.03(2H), 2.89(m, 2H) 1.53(d, 6H)

Ejemplo de preparación 141-1: Síntesis de etil éster del ácido 3-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-propanoico

45

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento EP 1535915 A1.

Ejemplo de preparación 141-2: Síntesis de etil éster del ácido 3-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-propanoico

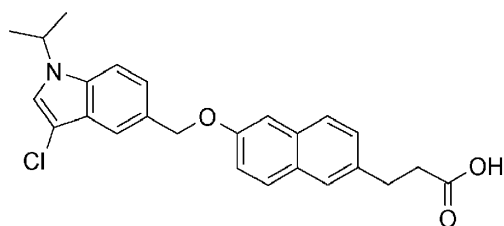
50

(3-Cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-metanol (380 mg, 1.71 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 134-2 y etil éster del ácido 3-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-propanoico (417 mg, 1.71 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 141-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 139-2 para obtener el compuesto del título (500 mg, 65 %).

55

Ejemplo 141: Síntesis del ácido 3-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-propanoico

60



65

Etil éster del ácido 3-[4-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-2-fluoro-fenil]-propanoico (500 mg, 1.11 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 141-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (333 mg, 71 %).

5 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.72(s, 1H), 7.68(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.37(s, 2H), 7.23(m, 4H), 5.26(s, 2H), 4.65(m, 1H), 3.08(t, 2H), 2.75(t, 2H), 1.50(d, 6H)

Ejemplo de preparación 142-1: Síntesis de (3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-metanol

10 Metil éster del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-carboxílico (200 mg, 0.79 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 92-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título (163 mg, 92 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.64 (s, 1H), 7.43(m, 2H), 4.79(m, 3H), 1.83(br s, 1H), 1.56(d, 6H)

15

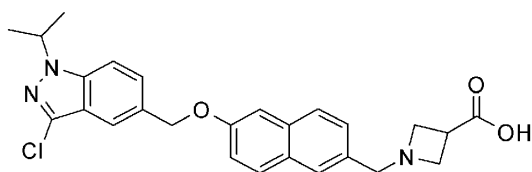
Ejemplo de preparación 142-2: Síntesis de 6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído

20 (3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-metanol (163 mg, 0.73 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 142-1 y 6-hidroxinaftaleno-2-carbaldehído (178 mg, 0.73 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 139-2 para obtener el compuesto del título (174 mg, 63 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.08(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.79(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.31(m, 2H), 5.29(s, 2H), 4.79(m, 1H), 1.56(d, 6H)

25 Ejemplo 142: Síntesis del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico

30



35

6-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído (174 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 142-2 y ácido azetidina-3-carboxílico (93 mg, 0.92 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (90 mg, 42 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 8.78(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.20(m, 1H), 5.35(s, 2H), 5.18(m, 1H), 3.64(s, 2H), 3.39(m, 2H), 3.21(m, 3H), 1.46(d, 6H)

40

Ejemplo de preparación 143-1: Síntesis de metil éster del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico

45 Metil éster del ácido 1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (451 mg, 2.07 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 104-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 3-1 para obtener el compuesto del título (392 mg, 75 %).

Ejemplo de preparación 143-2: Síntesis de (3-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanol

50 3-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico metil éster del ácido (392 mg, 1.55 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 143-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título (297 mg, 85 %).

Ejemplo de preparación 143-3: Síntesis de 6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído

55

(3-Cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanol (297 mg, 1.32 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 143-2 y 6-hidroxinaftaleno-2-carbaldehído (322 mg, 1.32 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 139-2 para obtener el compuesto del título (314 mg, 63 %).

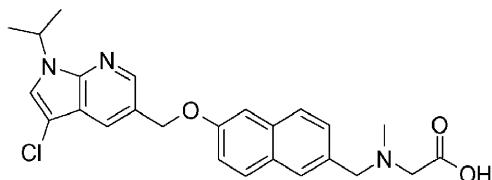
60 Ejemplo de preparación 143-4: Síntesis de etil éster del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético

65 6-(3-Cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído (314 mg, 0.83 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 143-3 y sarcosina etil éster clorhidrato (152 mg, 0.83 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (300 mg, 75 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.46 (s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.70(m, 3H), 7.48(1H), 7.25(m, 2H), 7.21(dd, 1H), 5.25(s, 2H), 5.19(m, 1H), 4.17(q, 1H), 3.78(s, 2H), 3.27(s, 2H), 2.41(s, 3H), 1.49(d, 6H), 1.25(t, 3H)

5 Ejemplo 143: Síntesis del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético

10



15

Etil éster del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-etil-metil-amino}-acético (300 mg, 0.62 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 143-4 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (219 mg, 78 %).

20

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 8.46(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.56(m, 3H), 7.45(m, 2H), 7.20(m, 1H), 5.31(s, 2H), 5.06(m, 1H), 3.85(s, 2H), 3.24(s, 2H), 2.33(s, 3H), 1.42(d, 6H)

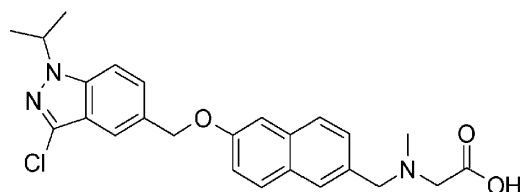
Ejemplo de preparación 144-1: Síntesis de etil éster del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético

25

6-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído (224 mg, 0.59 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 142-2 y sarcosina etil éster clorhidrato (129 mg, 0.59 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (220 mg, 78 %).

30 Ejemplo 144: Síntesis del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético

35



40

Etil éster del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-etil-metil-amino}-acético (220 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 144-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (141 mg, 68 %).

45 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 7.76(m, 5H), 7.57(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.22(m, 1H), 5.30(s, 2H), 4.96(m, 1H), 3.95(s, 2H), 3.39(s, 2H), 2.42(s, 3H), 1.42(d, 6H)

Ejemplo de preparación 145-1: Síntesis de 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído

50 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2006/064757 A1.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.25 (s, 1H), 9.95 (br, s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.72 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (t, 2H)

55 Ejemplo de preparación 145-2: Síntesis de 6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído

(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-metanol (300 mg, 1.34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 142-1 y 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (252 mg, 1.34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 145-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 139-2 para obtener el compuesto del título (360 mg, 68 %).

60

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.31 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.90 (dd, J = 2.45 Hz, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.57 (d, 6H)

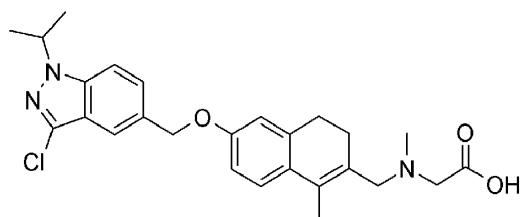
65

Ejemplo de preparación 145-3: Síntesis de etil éster del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético

6-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen e-2-carbaldehído (180 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 145-2 y sarcosina etil éster clorhidrato (139 mg, 0.91 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (120 mg, 52 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.57 (d, 6H), 1.27 (t, 3H)

Ejemplo 145: Síntesis del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético



Etil éster del ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético (120 mg, 0.24 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 145-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (40 mg, 36 %).

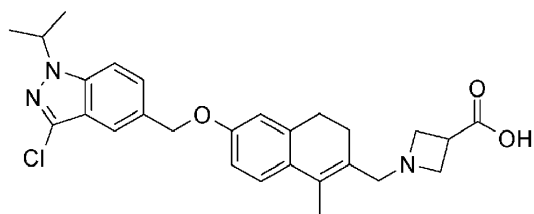
NMR: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.79-4.76 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 146-1: Síntesis de metil éster del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico

6-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (180 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 145-2 y metil éster del ácido azetidina-3-ácido carboxílico clorhidrato (137 mg, 0.91 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (180 mg, 78 %).

NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.72 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.36-3.27 (m 5H), 2.69 (t, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo 146: Síntesis del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Metil éster del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico (180 mg, 0.36 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 146-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (90 mg, 52 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.04-5.00 (m, 1H), 3.98-3.74 (m, 4H), 3.46 (br, s, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.21 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.48 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 147-1: Síntesis de metil éster del ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

Ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (300 mg, 1.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 95-4 se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y después a esto se añadió una solución de diazometano dietiléter 0.25M (7 mL,

1.75 mmol) se añadió lentamente en forma de gotas a esto. Las mezclas se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (260 mg, 81 %).

Ejemplo de preparación 147-2: Síntesis de metil éster del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

Metil éster del ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (260 mg, 1.18 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 147-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 3-1 para obtener el compuesto del título (204 mg, 68 %).

Ejemplo de preparación 147-3: Síntesis de (3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanol

Metil éster del ácido 3-cloro-1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxílico (204 mg, 0.80 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 147-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título (153 mg, 85 %).

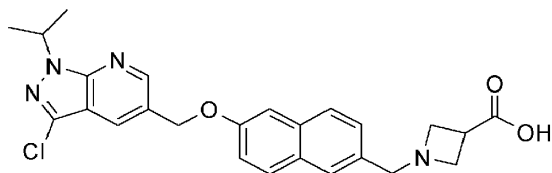
Ejemplo de preparación 147-4: Síntesis de 6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído

(3-Cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanol (153 mg, 0.68 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 147-3 y 6-hidroxinaftaleno-2-carbaldehído (166 mg, 0.68 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 139-2 para obtener el compuesto del título (152 mg, 59 %).

Ejemplo de preparación 147-5: Síntesis de metil éster del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico

6-(3-Cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftaleno-2-carbaldehído (152 mg, 0.40 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 147-4 y metil éster del ácido azetidina-3-carboxílico clorhidrato (121 mg, 0.80 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (157 mg, 82 %).

Ejemplo 147: Síntesis del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico



Metil éster del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico (157 mg, 0.33 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 147-5 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (86 mg, 56 %).

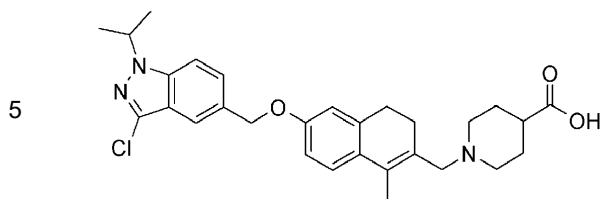
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 8.81(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.77(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.24(m, 1H), 5.40(s, 2H), 5.22(m, 1H), 3.68(s, 2H), 3.43(m, 2H), 3.23(m, 2H), 1.50(d, 6H)

Ejemplo de preparación 148-1: Síntesis de etil éster del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico

6-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (2.5 g, 6.33 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 145-2 y etil éster del ácido piperidina-4-carboxílico (2.0 mL, 12.66 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (3.0 g, 88 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.81 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.12 (q 2H), 3.09 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.24 (t, 3H)

Ejemplo 148: Síntesis del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico



10

Etil éster del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico (3.0 g, 5.60 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 148-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (996 mg, 35 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.57 (d, 6H)

20

Ejemplo de preparación 149-1: Síntesis de etil éster del ácido azepano-4-carboxílico, clorhidrato

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento US2007/0225275.

25

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 9.55(br, s, 2H), 4.09(m, 2H), 3.41-2.95(m, 4H), 2.68(br, s, 1H), 2.41-1.73(m, 6H), 1.22-1.10(m, 3H)

30

Ejemplo de preparación 149-2: Síntesis de etil éster del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azepano-4-carboxílico

35

6-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (180 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 145-2 y etil éster del ácido azepano-4-carboxílico clorhidrato (142 mg, 0.69 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 149-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (270 mg, 100 %).

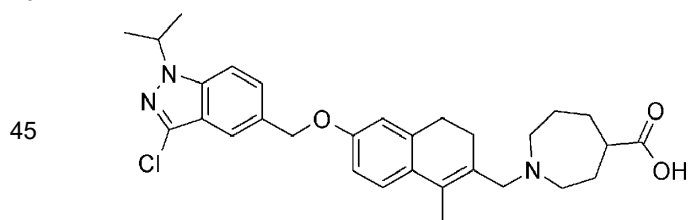
40

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.81 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.31 (t, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.24 (t, 3H)

45

Ejemplo 149: Síntesis del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azepano-4-carboxílico

50



55

Etil éster del ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azepano-4-carboxílico (270 mg, 0.49 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 149-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (225 mg, 88 %).

60

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.57 (d, 6H)

65

Ejemplo de preparación 150-1: Síntesis de 1-cloro-6-hidroxi-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el documento EP 1760071 A1.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.30 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)

Ejemplo de preparación 150-2: Síntesis de 1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído

(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-metanol (300 mg, 1.34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 142-1 y 1-cloro-6-hidroxi-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (252 mg, 1.34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 139-2 para obtener el compuesto del título (360 mg, 68 %).

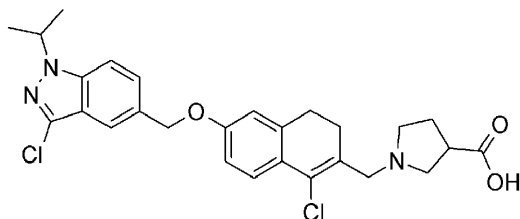
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.31 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.45$ Hz, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 150-3: Síntesis de metil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (190 mg, 0.45 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y metil éster del ácido pirrolidina carboxílico clorhidrato (150 mg, 0.90 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (80 mg, 33 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.70 (s 3H), 3.44 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo 150: Síntesis del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico



Metil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico (80 mg, 0.15 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (43 mg, 56 %).

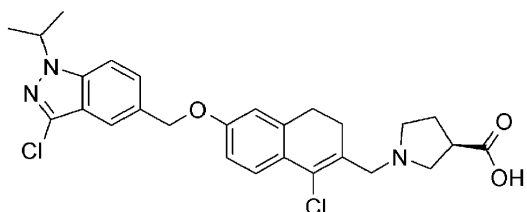
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.02~2.54 (m, 6H), 2.32 (m, 2H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 151-1: Síntesis de metil éster del ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico

1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (100 mg, 0.24 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y metil éster del ácido (R)-pirrolidina carboxílico clorhidrato (80 mg, 0.48 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (56 mg, 42 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.68 (s 3H), 3.43 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo 151: Síntesis del ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico



Metil éster del ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico (56 mg, 0.10 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 151-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (22 mg, 42 %).

5 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.81 (t, 2H), 2.74~2.18 (m, 6H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 152-1: Síntesis de metil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico

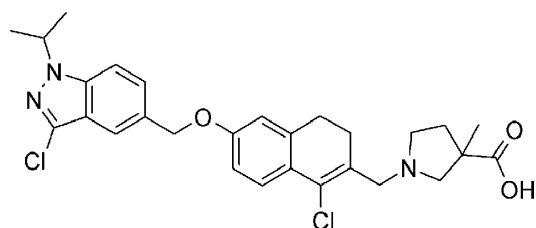
10

1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (79 mg, 0.19 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y metil éster del ácido 3-metil-pirrolidina carboxílico (70 mg, 0.39 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (90 mg, 89 %).

15 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.68 (s 3H), 3.41 (s, 2H), 3.03 (d, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.57 (d, 6H), 1.33 (s, 3H)

Ejemplo 152: Síntesis del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico

20



25

Metil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico (90 mg, 0.17 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 152-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (32 mg, 36 %).

35 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.28 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.57 (d, 6H), 1.33 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 153-1: Síntesis de etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico

40

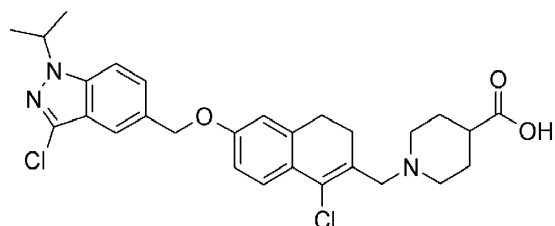
1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (2.1 g, 5.06 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y etil éster del ácido piperidina-4-carboxílico (1.6 mL, 10.11 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (2.0 g, 71 %).

45

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.56 (d, 6H), 1.25 (t, 3H)

Ejemplo 153: Síntesis del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen -2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico

50



55

60

65

Etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico (2.0 g, 3.59 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 153-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (1.1 g, 58 %).

5 NMR: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.28 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 154-1: Síntesis de etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-fluoro-piperidina-4-carboxílico

10

1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (50 mg, 0.12 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y etil éster del ácido 4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (50 mg, 0.24 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (53 mg, 75 %).

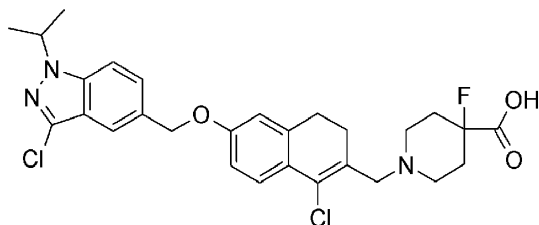
15

NMR: ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.23 (q 2H), 3.34 (s, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)

20

Ejemplo 154: Síntesis del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen -2-ilmetil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico

25



30

Etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-fluoro-piperidina-4-carboxílico (53 mg, 0.09 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 154-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (27 mg, 56 %).

35

NMR: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.57 (d, 6H)

40

Ejemplo de preparación 155-1: Síntesis de etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico

45

1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno -2-carbaldehído (100 mg, 0.24 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y etil éster del ácido piperidina-3-carboxílico (0.07 mL, 0.48 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (100 mg, 75 %).

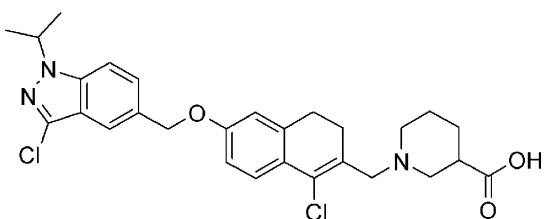
50

NMR: ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.11 (q 2H), 3.48 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.76 (t, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.23 (t, 3H)

55

Ejemplo 155: Síntesis del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen -2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico

60



65

65

Etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico (100 mg, 0.18 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 155-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (37 mg, 39 %).

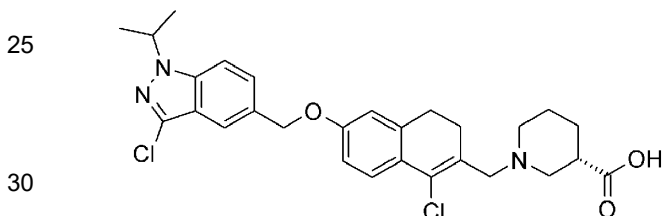
5 NMR: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.89~2.73 (m, 3H), 2.58~2.32 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (d, 6H)

10 Ejemplo de preparación 156-1: Síntesis de etil éster del ácido (S)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico

15 1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (300 mg, 0.72 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y etil éster del ácido (S)-piperidina-3-carboxílico (0.21 mL, 1.44 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (263 mg, 65 %).

20 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.47 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 8H), 1.23 (t, 3H)

25 Ejemplo 156: Síntesis del ácido (S)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico



35 Etil éster del ácido(S)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico (263 mg, 0.47 mmol) se obtuvo en el Ejemplo de preparación 156-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (120 mg, 48 %).

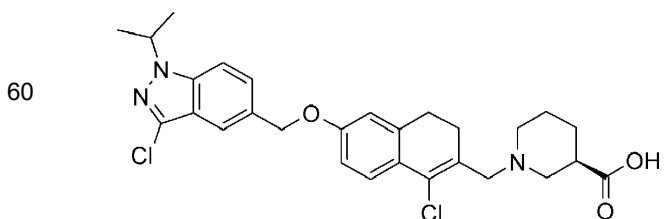
40 NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.55 (d, 6H)

45 Ejemplo de preparación 157-1: Síntesis de etil éster del ácido(R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico

50 1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (212 mg, 0.51 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y etil éster del ácido (R)-piperidina-3-carboxílico (0.15 mL, 1.01 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (213 mg, 75 %).

55 NMR: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.47 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 8H), 1.23 (t, 3H)

60 Ejemplo 157: Síntesis del ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico



Etil éster del ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico (213 mg, 0.38 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 157-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (109 mg, 54 %).

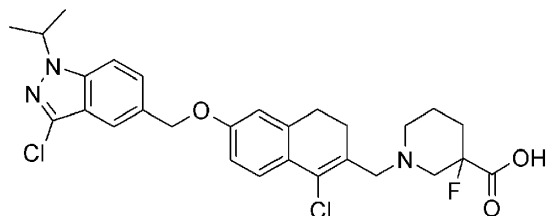
NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.55 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 158-1: Síntesis de etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico

1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (70 mg, 0.17 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y etil éster del ácido 3-fluoro-piperidina-3-carboxílico (72 mg, 0.34 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (60 mg, 59 %).

NMR: ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)

Ejemplo 158: Síntesis del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen -2-ilmetil]-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico



Etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico (60 mg, 0.10 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 158-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (29 mg, 53 %).

NMR: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.55~2.25 (m, 5H), 1.86 (m, 3H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 159-1: Síntesis de 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído

(3-Cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanol (3.7 g, 16.39 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 147-3 y 1-cloro-6-hidroxi-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (2.3 g, 10.92 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 139-2 para obtener el compuesto del título (1.0 g, 15 %).

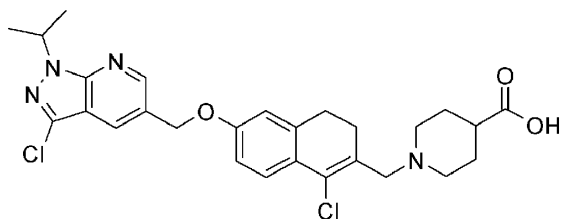
NMR: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 10.33 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.28 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo de preparación 159-2: Síntesis de etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico

1-[1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (1.0 g, 2.40 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 159-1 y etil éster del ácido piperidina-4-carboxílico (0.73 mL, 4.80 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (1.0 g, 75 %).

NMR: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8.61 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.56 (d, 6H), 1.23 (t, 3H)

Ejemplo 159: Síntesis del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico



5

10

Etil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico (1.0 g, 1.79 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 159-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (890 mg, 94 %).

15

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.60 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.56 (d, 6H)

20

Ejemplo de preparación 160-1: Síntesis de 5-bromo-1-sec-butil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina y 5-bromo-2-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

25

5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1.25 g, 6.31 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 95-1 y yoduro de sec-butilo (2.2 mL, 13.64 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 1-1 para obtener 5-bromo-1-sec-butil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (715 mg, 48 %) que pasó primero una cromatografía de columna y posteriormente para obtener 5-bromo-2-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (150 mg, 10 %) que pasó en segundo lugar una cromatografía de columna.

30

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 0.75 (t, 3H) (5-bromo-1-sec-butil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina)

Ejemplo de preparación 160-2: Síntesis de 5-bromo-1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

35

5-Bromo-1-sec-butil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (370 mg, 1.46 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 160-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 3-1 para obtener el compuesto del título (320 mg, 76 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 0.81 (t, 3H)

40

Ejemplo de preparación 160-3: Síntesis de 1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilo

45

5-Bromo-1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (320 mg, 1.11 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 160-2 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 95-3 para obtener el compuesto del título (115 mg, 44 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.78 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.61 (d, 3H), 0.81 (t, 3H)

50

Ejemplo de preparación 160-4: Síntesis del ácido 1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

1-sec-Butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilo (115 mg, 0.49 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 160-3 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 95-4 para obtener el compuesto del título (124 mg, 100 %).

55

Ejemplo de preparación 160-5: Síntesis de metil éster del ácido 1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

Ácido 1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (124 mg, 0.49 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 160-4 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 147-1 para obtener el compuesto del título (70 mg, 53 %).

60

Ejemplo de preparación 160-6: Síntesis de (1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanol

Metil éster del ácido 1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (70 mg, 0.26 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 160-5 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título (50 mg, 80 %).

65

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.57 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 0.78 (t, 3H)

5 Ejemplo de preparación 160-7: Síntesis de 6-(1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-1-cloro-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído

10 (1-sec-Butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanol (80 mg, 0.33 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 160-6 y 1-cloro-6-hidroxi-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (68 mg, 0.33 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-1 reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 139-2 para obtener el compuesto del título (50 mg, 36 %).

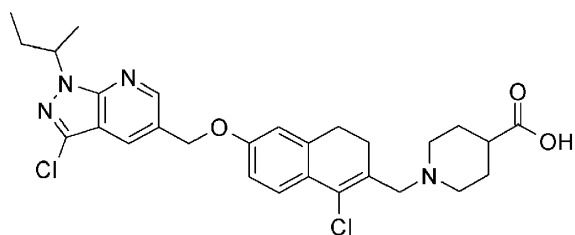
15 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 10.32 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 0.78 (t, 3H)

20 Ejemplo de preparación 160-8: Síntesis de etil éster del ácido 1-[6-(1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-1-cloro-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico

25 6-(1-sec-Butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-1-cloro-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (140 mg, 0.33 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 160-7 y etil éster del ácido piperidina-4-carboxílico (0.1 mL, 0.65 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (200 mg, 100 %).

30 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 8.61 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.11 (q 2H), 3.30 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 0.78 (t, 3H)

35 Ejemplo 160: Síntesis del ácido 1-[6-(1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-1-cloro-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico



40 Etil éster del ácido 1-[6-(1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-1-cloro-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico (200 mg, 0.35 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 160-8 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (106 mg, 56 %).

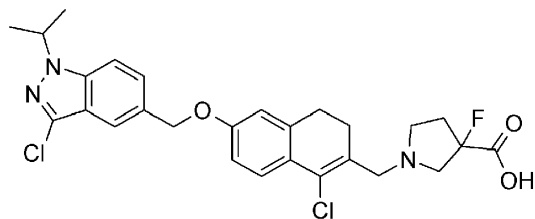
45 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.60 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 3.65 (s 2H), 3.20 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.55 (d, 3H), 0.78 (t, 3H)

50 Ejemplo de preparación 161-1: Síntesis de metil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoro-pirrolidina-3-carboxílico

55 1-Cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftaleno-2-carbaldehído (204 mg, 0.49 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 150-2 y metil éster del ácido 3-fluoro-pirrolidina carboxílico clorhidrato (180 mg, 0.98 mmol) reaccionaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 14-4 para obtener el compuesto del título (163 mg, 61 %).

60 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.51 (t, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.57 (d, 6H)

65 Ejemplo 161: Síntesis del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoro-pirrolidina-3-carboxílico



Metil éster del ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoropirrolidina-3-carboxílico (163 mg, 0.30 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 161-1 reaccionó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (78 mg, 49 %).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.57 (d, 6H)

Ejemplo Experimental 1: Evaluación de la capacidad de inducir Ca^{2+} del compuesto de prueba usando una línea celular que expresa la esfingosina-1-fosfato humana

(1) Método de prueba

Células CHO (ovario de hámster chino) que sobreexpresan el receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato humano (receptor S1P1) que reaccionan con la esfingosina-1-fosfato (S1P) se usan para un método de prueba funcional en donde un aumento de calcio indica una eficacia terapéutica de un compuesto agonista. Las células CHO-K1, que se usan para preparar una línea celular estable, no muestran cambios en la concentración de calcio por S1P, y, por lo tanto, son buenas para verificar las señales de los receptores SIP humanos después de transfectar cada subtipo de células con los receptores.

Para preparar células CHO que sobreexpresen la S1P1~S1P5 humana, se obtuvieron clones humanos para cada subtipo que tiene HA en el residuo N terminal (S1P1: EDG010TN00, S1P2: EDG020TN00, S1P3: EDG030TN00, S1P4: EDG060TN00, S1P5: EDG080TN00) a Missouri S&T cDNA Resource Center y se cotransfectaron con la subunidad alfa de la proteína G (G-alfa-16) en células CHO-K1. Después de separar las células por FACS (clasificación de células activadas por fluorescencia, LK BioScience, JSAN) usando anticuerpos-HA (MACS, Anti-HA-PE), se cultivaron selectivamente en el medio con 10 % de FBS (Gibco, USA), 0.5 mg/mL Geneticina (Gibco) y 0.2 mg/mL Higromicina B F12 (Gibco) para obtener las células deseadas.

Se usó un kit de medición de calcio (kit de ensayo de calcio 5, Molecular Devices) para seleccionar un compuesto agonista. El principio de medición del calcio es aplicar a las células tintes sensibles al calcio, estos entran en el citoplasma de las células durante la incubación, y cuando un ligando se une a un determinado receptor para liberar calcio en el citoplasma, los tintes se unen a dicho calcio para inducir la fluorescencia la cual es medida. Este método de prueba puede medir con sensibilidad solamente el cambio de concentración de calcio intracelular porque cualquier cambio que pueda ocurrir fuera de las células está enmascarado por un tinte de enmascaramiento.

El procedimiento experimental fue como sigue. Un día antes de la medición de calcio, las células CHO sobreexpresan hS1P1~hS1P5 se dispensaron en una placa de 96 pocillos (pocillo negro de fondo claro) en células 3×10^4 por pocillos y se cultivaron a 37°C bajo condiciones de dióxido de carbono al 5 % durante un día. $100 \mu\text{l}$ de los tintes de calcio se mezclaron con tampón de ensayo (1 x HBSS, 20 mM HEPES, 2.5 mM probenecid, pH 7.4) se dispensaron en solución de cultivo en pocillos y se cultivaron a 37°C durante una hora. Los compuestos de prueba se disuelven en 100 % DMSO para preparar $1 \mu\text{l}$ de solución para cada concentración, y cada solución se mezcló con $199 \mu\text{l}$ de tampón de ensayo de manera que las concentraciones fueron 50, 5, 0.5, 0.05, 0.005 y $0.0005 \mu\text{M}$. La placa cultivada con los colorantes de calcio se colocó en la FlaxstationII (Molecular Devices), y los compuestos de ensayo preparados (las concentraciones finales de los compuestos de prueba: 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 y $0.0001 \mu\text{M}$) se programaron para ser inoculados automáticamente en $50 \mu\text{l}$ por cada pocillo. Por un total de 90 segundos, se midieron los valores de RFU (unidad de fluorescencia relativa). El valor de Referencia (sustancia SIP $1 \mu\text{M}$) deduciendo el valor en blanco se estableció como 100 %, y los valores EC_{50} de los compuestos de prueba se calcularon por prisma.

(2) Resultados

Los resultados se muestran por EC_{50} (μM) en la Tabla 1 más abajo. En la Tabla, FTY-720 como Referencia se refiere a un compuesto agonista de SIP, Fingolimod (nombre comercial: Gilenya).

Tabla 1

[Tabla 1]

Ejemplo	EC ₅₀	Ejemplo	EC ₅₀	Ejemplo	EC ₅₀	Ejemplo	EC ₅₀	Ejemplo	EC ₅₀
1	0.005	2	0.025	3	0.023	4	0.023	5	0.014
26	0.002	38	0.05	52	0.01	58	0.02	85	0.01
94	0.006	97	0.05	108	0.02	117	0.003	129	0.05
142	0.007	145	0.009	146	0.005	148	0.019	149	0.019
150	0.008	151	0.011	153	0.011	154	0.017	155	0.027
158	0.014	159	0.012	160	0.019	161	0.003	FTY-720	0.003

Ejemplos 1-5, 26, 52 y 129 son Ejemplos de referencia.

Como se muestra en la Tabla 1 anterior, se puede entender que los compuestos agonistas del receptor S1P de acuerdo con la presente invención exhiben una actividad similar a la de la sustancia comparativa, Fingolimod.

Ejemplo Experimental 2: Evaluación de la capacidad de inducir beta-arrestina del compuesto de prueba usando una línea celular que expresa esfingosina-1-fosfato humana

(1) Método de prueba

Este experimento está destinado a medir una actividad de beta-arrestina que es otra vía de transducción de señales de GPCR.

El procedimiento experimental fue como sigue. Un día antes de la medición de la actividad, después de disolver las células S1P1 PathHunter eXpress, la solución de cultivo celular por cada pocillo se colocó en el mismo y se inoculó en una placa de 96 pocillos en 100 μ l por cada pocillo. El día siguiente, los compuestos de prueba se disolvieron en 100 % DMSO para preparar una solución 1 μ l para cada concentración, y cada solución se mezcló con 9 μ l de la solución de cultivo celular de manera que las concentraciones fueron 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 y 0.0001 μ M. Cada 10 μ l de los compuestos de prueba con diferentes concentraciones se colocó en la placa que se había preparado el día anterior y se cultivó a 37°C por 90 minutos. Durante el cultivo de los compuestos de prueba con las células, se prepararon los reactivos de detección PathHunter, y después de 90 minutos 55 μ l de los reactivos se colocó en cada una de las placas. Después de cultivar a temperatura ambiente por 60 minutos, los valores de cada pocillo de la placa se midieron usando un dispositivo lector de placa de luminiscencia estándar.

Los niveles de actividad de los compuestos de prueba se analizaron mediante un programa de análisis estadístico, GraphPad Prism. El compuesto S1P se usó como un control positivo, y el solvente DMSO se usó como un control negativo.

(2) Resultados

Los resultados se muestran por EC₅₀ (μ M) en la Tabla 2 más abajo. En la tabla, FTY-720 como Referencia se refiere a un compuesto agonista de SIP, Fingolimod (nombre comercial: Gilenya).

Tabla 2

[Tabla 2]

Ejemplo	EC ₅₀
148	0.001
153	0.001
159	0.0028
FTY-720	0.0047

Como resultado de conducir este experimento, los compuestos agonistas del receptor S1P de acuerdo con la presente invención muestran una mayor actividad de unión a beta-arrestina que FTY-720. Esto significa que los presentes compuestos pueden activar S1P1 *in vitro* en una concentración más pequeña que FTY-720, lo que indica una eficacia relativamente mayor que FTY-720.

Ejemplo Experimental 3: Evaluación de la disminución de linfocitos en la sangre periférica de rata.

(1) Método de prueba

5 La disminución de linfocitos en la sangre por el agonista de S1P1 se evaluó usando una rata SD macho. Después de
 adaptar una rata con un peso de aproximadamente 250 g a una instalación de reproducción durante una semana, se le
 administró un compuesto de prueba una vez. A las 3 horas, 6 horas, 24 horas y 48 horas después de la administración,
 se extrajo sangre de una vena caudal de la cola, y aproximadamente de 200 μ l de la sangre se colocó en un tubo con
 10 EDTA mientras se evita que se coagule, seguido de la medición del número de linfocitos en la sangre. El número de
 linfocitos se analizó mediante un dispositivo de examen hematológico, Hemoanalyzer. Las dosis de los compuestos de
 prueba fueron 3 mg/kg para los compuestos de los Ejemplos 52, 94, 108, 117, 142, 145, 146, 148 y 149, y 1 mg/kg para
 los para los compuestos de los Ejemplos 150, 151, 153, 154, 155, 158, 159 y 161.

(2) Resultados

15 Los resultados se muestran en la Tabla 3 abajo el cual representa el grado de disminución en el número de linfocitos a
 las 6 horas después de la administración (%). En la tabla, FTY-720 como Referencia se refiere a un compuesto agonista
 de SIP, Fingolimod (nombre comercial: Gilenya).

[Tabla 3]

Ejemplo	Recuento de linfocitos	Ejemplo	Recuento de linfocitos	Ejemplo	Recuento de linfocitos	Ejemplo	Recuento de linfocitos
52	-80 %	94	-82 %	108	-70 %	117	-80 %
142	-80 %	145	-48 %	146	-78 %	148	-81 %
149	-80 %	150	-82 %	151	-80 %	153	-80 %
154	-65 %	155	-75 %	158	-30 %	159	-80 %
161	-65 %	FTY-720	-80 %				

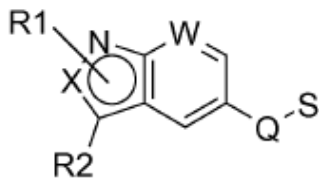
35 El Ejemplo 52 es un Ejemplo de referencia.

Como se muestra en la Tabla 3 anterior, los compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben una fuerte actividad
 de disminución del número de linfocitos a las 6 horas después de la administración en la prueba farmacológica usando
 una rata.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:

[Fórmula 1]



en donde

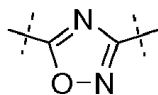
X representa C o N,

R1 representa alquilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional del alquilo opcionalmente sustituido se selecciona de al menos uno de halógeno, ciano, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, oxo y sulfonilo no sustituido o sustituido por alquilo,

R2 representa H, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, CN, CF₃ o COCF₃, en donde el sustituyente opcional del alquilo opcionalmente sustituido se selecciona de al menos uno de halógeno, ciano, hidroxil, C₁-C₆-alquilo, oxo y sulfonilo no sustituido o sustituido con alquilo,

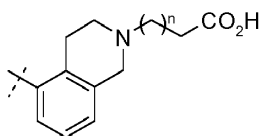
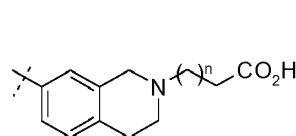
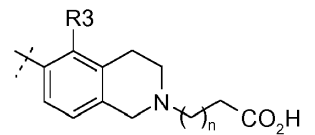
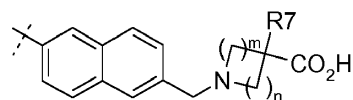
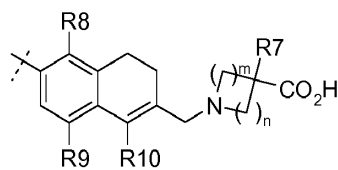
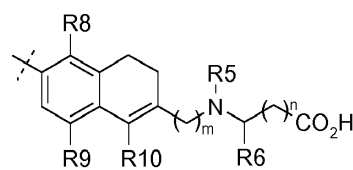
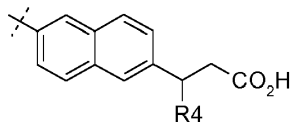
W representa C, N, C-alcoxi, C-halógeno o C-CN,

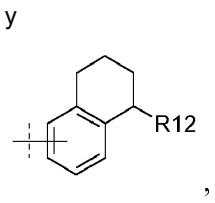
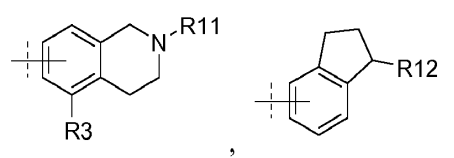
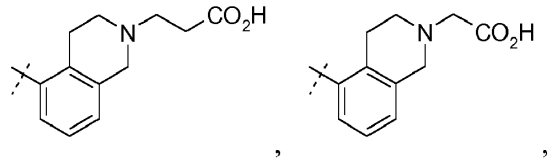
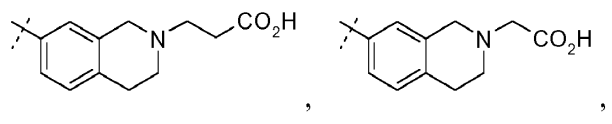
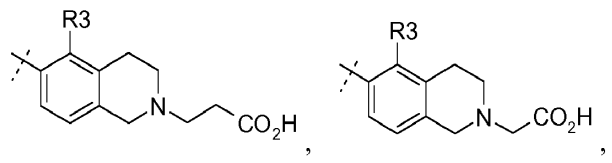
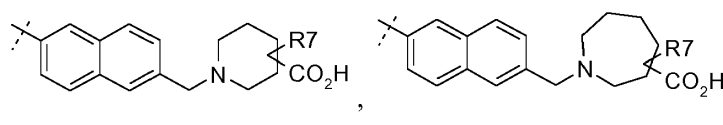
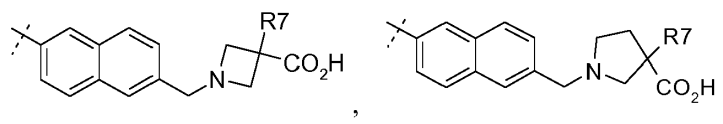
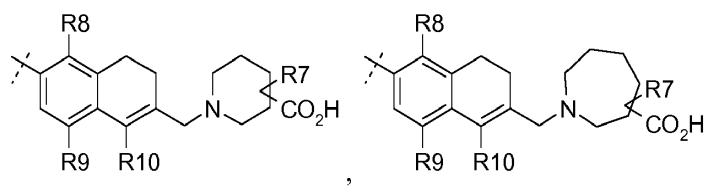
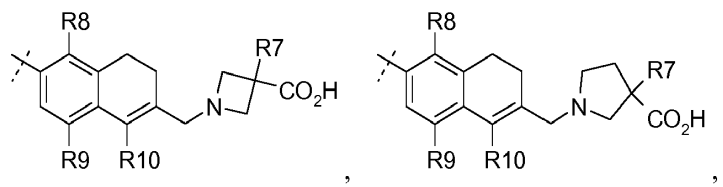
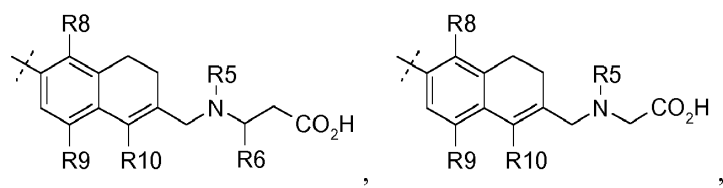
Q representa CH₂O o



y

S se selecciona de los siguientes residuos:



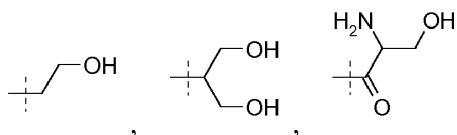


en donde

R3~R10 representan independientemente H, metilo, etilo, fluoruro, cloruro, halogenometilo, halogenoetilo, alcoximetilo o alcoxietilo,
 R11 representa H,

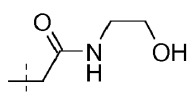
5

10



O

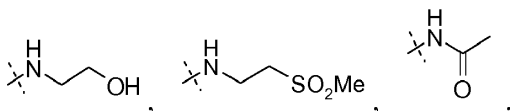
15



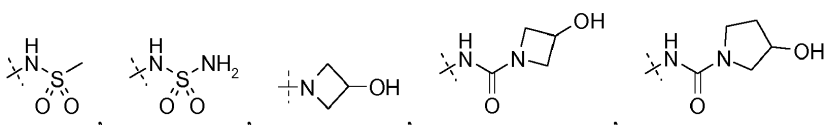
20

y
 R12 representa OH, NH₂,

25

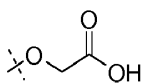


30



o

35



40

3. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

45

- ácido (1S,3R)-3-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-ciclopentanocarboxílico;
- 5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato;
- ácido {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético;
- ácido 3-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico;
- 4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ol;
- 2-{4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-ilamino}-etanol;
- (S)-2-amino-3-hidroxi-1-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propan-1-on;
- 2-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propan-1,3-diol;
- N-((S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il)-metanosulfonamida;
- N-((S)-4-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il)-acetamida;
- N-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-acetamida;
- N-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-metanosulfonamida;
- N-{5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-sulfamida;
- 3-hidroxi-pirrolidina-1-ácido carboxílico {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida;
- 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
- 7-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato;
- 3-hidroxi-azetidina-1-ácido carboxílico {5-[5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida;
- {5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-ácido acético, fluoroacetato;
- 2-{5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etanol;

65

- 5- $\{5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina, clorhidrato;
 1- $\{4-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\text{-indan-1-il}\}$ -azetidín-3-ol;
 2- $\{5-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
 5 2- $\{7-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanol;
 $\{5-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-(2-metanosulfonil-etil)-amina, clorhidrato;
 $\{7-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-ácido acético, clorhidrato;
 10 N-(2-hidroxi-etil)-2- $\{7-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acetamida;
 5- $\{5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -indan-1-ol;
 6- $\{5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
 2- $\{6-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanol;
 15 ácido $\{6-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, clorhidrato;
 ácido $\{5-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -indan-1-il)-ácido acético;
 2- $\{6-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
 6- $\{5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
 20 ácido $\{6-[5-(3\text{-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, clorhidrato;
 ácido $\{6-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, clorhidrato;
 1-isopropil-5- $\{3-(1,2,3,4\text{-tetrahidro-isoquinolin-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-5-il}\}$ -1H-indol-3-carbonitrilo, clorhidrato;
 25 ácido $\{5-[5-(3\text{-ciano-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, clorhidrato;
 ácido 3- $\{5-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico, clorhidrato;
 30 ácido 3- $\{6-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico, clorhidrato;
 ácido 3- $\{6-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico, clorhidrato;
 ácido $\{5-[5-(1\text{-isopropil-1H-indol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético;
 35 ácido $\{5-[5-(1\text{-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético;
 ácido 3- $\{5-[5-(1\text{-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico;
 ácido $\{6-[5-(1\text{-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, trifluoroacetato;
 ácido 3- $\{6-[5-(1\text{-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico, trifluoroacetato;
 40 ácido $\{5-[5-(2\text{-isopropil-2H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, trifluoroacetato;
 ácido 3- $\{5-[5-(2\text{-isopropil-2H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico, trifluoroacetato;
 45 6- $\{5-(1\text{-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
 5- $\{5-(2\text{-isopropil-2H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato;
 6- $\{5-(2\text{-isopropil-2H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
 6- $\{5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
 ácido $\{6-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, trifluoroacetato;
 50 ácido 3- $\{6-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico, trifluoroacetato;
 ácido $\{6-[5-(1\text{-isopropil-1H-pirazolo}[3,4-b]\text{piridin-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético;
 55 5- $\{5-(1\text{-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato;
 ácido $\{6-[5-(2\text{-isopropil-2H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, trifluoroacetato;
 ácido 3- $\{6-[5-(2\text{-isopropil-2H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico, trifluoroacetato;
 ácido $\{5-[5-(1\text{-isopropil-1H-pirazolo}[3,4-b]\text{piridin-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético;
 60 5- $\{5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}\}$ -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, clorhidrato;
 ácido $\{5-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético, trifluoroacetato;
 ácido 3- $\{5-[5-(3\text{-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propanoico, trifluoroacetato;
 65 ácido $\{5-[5-(1\text{-isopropil-1H-pirrol-2,3-b}]\text{piridin-5-il})-[1,2,4]\text{oxadiazol-3-il}]\}$ -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético;

- amida del ácido 6-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfónico;
 ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético;
 5 5-[5-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfonic acid amida;
 ácido {6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
 ({4-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-indan-1-il}-metil-amino)-ácido acético;
 10 ácido 3-{6-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
 ácido {6-[5-(1-isopropil-3-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-acético, trifluoroacetato;
 ácido 3-{6-[5-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propanoico, trifluoroacetato;
 15 [5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-ácido acético, trifluoroacetato;
 ácido [6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato;
 ácido [6-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato;
 ácido [5-(2-isopropil-2H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético, trifluoroacetato;
 20 ácido 3-[5-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propanoico, trifluoroacetato;
 ácido 3-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-propanoico;
 ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico;
 ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético;
 ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético;
 25 ácido {[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino}-acético;
 ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico;
 ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico;
 30 ácido 1-[6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-azepano-4-carboxílico;
 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico;
 ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico;
 35 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico;
 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico;
 40 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico;
 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico;
 ácido (S)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico;
 45 ácido (R)-1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-3-carboxílico;
 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico;
 50 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-ácido carboxílico;
 ácido 1-[6-(1-sec-butil-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetoxi)-1-cloro-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-piperidina-4-carboxílico; y
 ácido 1-[1-cloro-6-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilmetoxi)-3,4-dihidro-naftalen-2-ilmetil]-3-fluoro-pirrolidina-3-carboxílico.
 55
4. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo la esclerosis múltiple.
 60
5. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
 65

6. Un medicamento para usar como un agonista del receptor de la esfingosina-1-fosfato que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un componente activo.
- 5 7. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por la infiltración de linfocitos no deseados relacionadas con la esfingosina-1-fosfato, que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un componente activo.
- 10 8. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o prevención de trastornos de inmunorregulación, que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un componente activo.
- 15 9. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 8, en donde los trastornos de inmunorregulación son enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias crónicas seleccionadas del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), arteriosclerosis, aterosclerosis, esclerodermia y hepatitis autoinmune.

20