

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia, Ministério
do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0809472-1 A2



* B R P I 0 8 0 9 4 7 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 17/04/2008
(43) Data da Publicação: 09/09/2014
(RPI 2279)

(51) Int.Cl.:
C07D 413/04
C07D 413/14
A61K 31/4245
A61P 37/00

(54) Título: DERIVADOS INDAZOL SUBSTITUÍDOS
COM OXADIAZOL PARA EMPREGO COMO
AGONISTAS DE ESFINGOSINA 1-FOSFATO (SIP)

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 19/04/2007 GB 0707617.7,
02/04/2008 GB 0805993.3, 02/04/2008 GB 0805993.3, 19/04/2007 GB
0707617.7

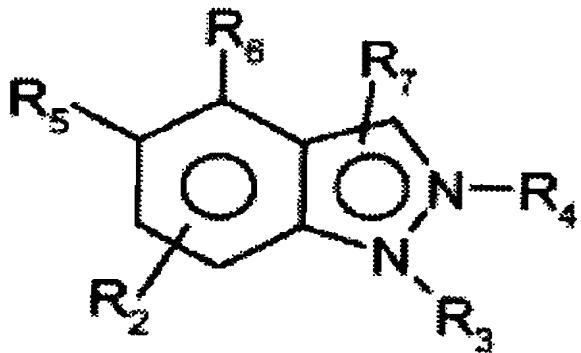
(73) Titular(es): Glaxo Group Limited

(72) Inventor(es): David Norton, Dean Andrew Rivers, Gerard
Martin Paul Giblin, James Myatt, Mahmood Ahmed

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008054647 de
17/04/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/128951 de
30/10/2008



"DERIVADOS INDAZOL SUBSTITUÍDOS COM OXADIAZOL PARA EMPREGO COMO AGONISTAS DE ESFINGOSINA 1-FOSFATO (SIP)"

A presente invenção refere-se a novos derivados oxadiazol tendo atividade farmacológica, a processos para sua preparação, a composições farmacêuticas contendo os mesmos e a seu emprego no tratamento de vários distúrbios.

Esfingosina 1-fosfato (S1P) é um mediador de lipídio bioativo formado pela fosforilação de esfingosina por esfingosina quinases encontrada em altos níveis no sangue. Ela é produzida e secretada por uma série de tipos celulares, incluindo as de origem hematopoiética, tal como plaquetas e mastócitos (Okamoto et al., 1988 J Biol. Chem 273(42):27104; Sanchez e Hla 2004, J. Cel Biochem 92:913). Possui uma ampla faixa de atividades biológicas, incluindo regulação da proliferação celular, diferenciação, motilidade, vascularização e ativação de células inflamatórias e plaquetas (Pyne e Pyne 2000, Biochem J 349: 385). Foram descritos cinco subtipos do receptor sensível a S1P, S1P1 (Edg-1), S1P2 (Edg-5), S1P3 (Edg-3), S1P4 (Edg-6) e S1P5 (Edg-8) fazendo parte da família de receptores do gene da diferenciação endotelial acoplada à proteína G (Chun et al 2002 Pharmacological Reviews 54:265, Sanchez e Hla 2004 J Cellular Biochemistry, 92:913) Esses 5 receptores mostram expressão de mRNA diferenciada sendo S1P1-3 com maior amplitude de expressão, S1P4 expressado em tecidos linfóides e hematopoiéticos e S1P5 principalmente no cérebro e um menor grau no baço. Eles sinalizam via diferentes subconjuntos de proteínas G para promover uma série de respostas biológicas (Kluk e Hla 2002 Biochem et Biophysica Acta 1582:72, Sanchez e Hla 2004, J Cellular Biochem 92:913).

Os papéis propostos para o receptor de S1P1 incluem, circulação de linfócitos, indução/ supressão de citocinas e efeitos em células endoteliais (Rosen e Goetzl 2005 Nat Rev Immunol. 5:560). Os agonistas do receptor de S1P1 foram usados em uma série de modelos animais autoimunes e de transplante, incluindo modelos de Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) de MS, para redução da gravidade da doença induzida (Brinkman et al. 2003 JBC 277:21453; Fujigo et al. 2003 J Pharmacol Exp Ther 305:70; Webb et al 2004 J Neuroimmunol 153:108; Rausch et al 2004 J Magn Reson Imaging 20:16). Esta atividade é descrita por ser mediada pelo efeito dos agonistas S1P1 na circulação de linfócitos através do sistema linfático. O tratamento com agonistas S1P1 resulta no seqüestro dos linfócitos dentro de órgãos linfóides secundários, como os linfonodos, indução de uma linfopenia periférica reversível em modelos animais (Chiba et al., 1998, J Immunology 160:5037, Forrets et al 2004 J Pharmacol Exp Ther 309:758; Sanna et al 2004 JBC 279:13839). os dados publicados em agonistas sugerem que, o tratamento com o composto induz a perda do receptor de S1P1 da superfície celular via internalização (Grater e Goetzl 2004 FASEB J 18:551; Matloubian et al 2004 Nature 427:355; Jo et al. 2005 Chem Biol 12:703) tratando-se da redução do receptor de S1P1 em células imunes que contribuem para a redução do mo-

vimento das células T dos linfonodos de volta à corrente sangüínea.

A deleção do gene S1P1 ocasiona letalidade embrionária. Experimentos para exame do papel do receptor de S1P1 na migração e circulação de linfócitos incluíram a transferência adotiva de células T deficientes em S1P1 rotuladas irradiadas com camundongo do tipo selvagem. Essas células demonstraram uma retirada reduzida de órgãos linfóides secundários (Matloubian et al 2004 Nature 427:355).

5 A S1P1 também se imputou um papel na modulação da ligação celular endotelial (Allende et al 2003 102:3665, Blood Singelton et al 2005 FASEB J 19:1646). Com relação a esta ação endotelial, os agonistas S1P1 foram descritos por terem um efeito nos linfonodos isolados, que pode estar contribuindo para um papel na modulação de distúrbios imunológicos. Os agonistas S1P1 causaram um fechamento nas "portas" do estroma endotelial do sinus linfático, que drena os linfonodos e evitam a saída dos linfócitos (Wei et al 2005, Na. Immunology 6:1228).

10 O composto imunossupressor (FTY720 (JP11080026-A) foi demonstrado como redutor dos linfócitos circulantes em animais e no homem, têm atividade moduladora de doença em modelos animais de distúrbios imune e reduzem as taxas de remissão na reincidente de Esclerose Múltipla recolhida (Brinkman et al 2002 JBC 277:21453, Mandala et al 2002 Science 296:346; Jukino et al 2003 J Pharmacology and Experimental Therapeutics 305:45658, Brinkman et al 2004 American J Transplantion 4:1019. Webb et al 2004 J Neuroimmunology 153:108, Morri set al 2005 Eur J Immunol 35:3570, Chiba 2005 Pharmacology and Therapeutics 108:308 Kahan et al 2003, Transplantation 76:1079, Kappos et al 2006 New Eng J Medicine 335:1124). Este composto é um pró-fármaco que é fosforilado *in vivo* por esfingosina quinases para conferir uma molécula que tem atividade agonista para os receptores de S1P1, S1P3, S1P4 e S1P5. Testes clínicos demonstraram que o tratamento com FT7720 resulta em bradicardia nas primeiras 24 horas do tratamento (Kappos et al 2006 New Eng J Medicine 335:1124). Pensa-se que a bradicardia é devida ao agonismo no receptor S1P3, com base em uma série de experimentos animais com base celular. Estes incluem o uso de animais S1P3 nocauteados, que, diferente de camundongos do tipo selvagem, não demonstram bradicardia seguinte a administração de FTY720 e ao uso de compostos S1P1 seletivos. (Hale et al 2004 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14:3501 Sanna et al 2004 JBC 279:13839, Koyrakh et al 2005 American J Transplantation 5:529).

15 Os seguintes pedidos de patente descrevem derivados oxadiazol como agonistas de S1P1: WO03/105771, WO05/058848, WO06/047195, WO06/100633, WO06/115188 e WO06/131336.

20 35 O seguinte pedido de patente descreve derivados indol-oxadiazol como agentes anticornavirais : WO 96/009822. Os seguinte pedidos de patente descrevem derivados do ácido indol-carboxílicos como antagonistas do receptor de leucotrieno, pesticidas e fungici-

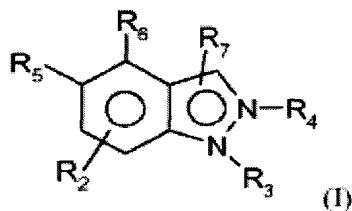
das agroquímicos, respectivamente: WO06/090817, EP 0 439 785 e DE 39 39 238.

O pedido Internacional de patente WO 06/001463 apresenta vários compostos como agonistas do receptor de S1P1.

O Pedido Internacional de Patente PCT/EP2007/064185 descreve compostos indol-5-oxadiazol como agonistas do receptor de S1P1.

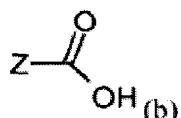
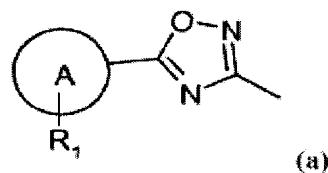
Uma classe estruturalmente nova de compostos foi agora descoberta a qual fornece agonistas do receptor de S1P1.

A presente invenção proporciona portanto, compostos de fórmula (I) ou um sal destes.



10 em que:

um de R₅ e R₆ é hidrogênio ou R₂ e o outro é (a)



um de R₃ e R₄ é (b)

A é um anel fenila ou um anel heteroarila de 5 ou 6 membros;

R₁ é hidrogênio ou até três substituintes independentemente selecionados de halogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, C₅₋₇ cicloalquila, C₅₋₇ cicloalcóxi, trifluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetila, ciano, fenila, anéis heteroarila de 5 ou 6 membros, piperidinila e pirrolidinila,

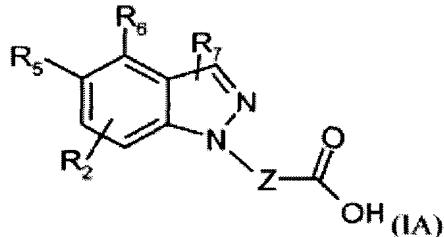
R₂ é hidrogênio ou até três substituintes independentemente selecionados de halogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, trifluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetila e ciano;

R₇ é hidrogênio ou halogênio,

Z é C₁₋₄ alquila podendo ser opcionalmente interrompido uma vez por N ou O e pode ser opcionalmente substituído no carbono por até quatro substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, metila e hidroxila, com a condição de que nenhum átomo

de carbono seja substituído pelos dois grupos hidroxila.

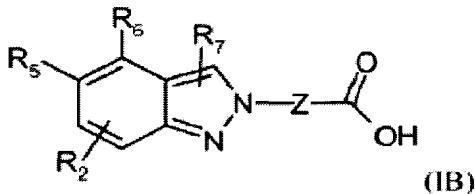
A presente invenção, propicia portanto, compostos de fórmula (IA) ou os sais deste:



em que A, R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ e Z são como indicados para fórmula (I).

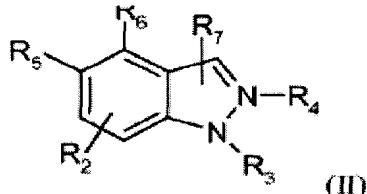
A presente invenção propicia portanto, compostos de fórmula (IB) ou os sais des-

tes:



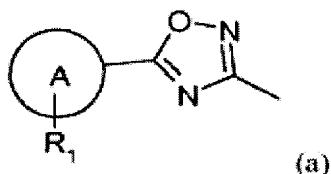
em que A, R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ e Z são como indicados para fórmula (I).

A presente invenção proporciona, portanto, compostos de fórmula (II) ou os deriva-
dos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:

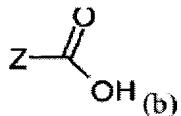


em que:

um dentre R₅ e R₆ é hidrogênio ou R₂ e o outro é (a)



um dentre R₃ e R₄ é hidrogênio e o outro é (b)



A é fenila ou um anel heteroarila de 5 ou 6 membros,

R₁ é hidrogênio ou até três substituintes independentemente selecionados de halo-
gênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, trifluormetóxi, difluormetóxi, trifluorometila, ciano, e fenila opcio-
nalmente substituído ou anéis heteroarila de 5 ou 6 membros optionalmente substituídos;

15

R_2 é hidrogênio ou até três substituintes independentemente selecionados de halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, trifluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetila e ciano;

R_7 é hidrogênio ou halogênio,

5 Z é C_{1-4} alquila podendo ser opcionalmente interrompido por N ou O sendo opcionalmente substituído com halogênio ou metila.

Quando R_1 é fenila ou um anel heteroarila de 5 ou 6 membros, ele pode ser substituído com até três substituintes selecionados de halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, trifluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetila e ciano.

10 Será conveniente para os compostos de fórmula (II), que, quando R_4 é (b) R_3 não estará presente e as ligações nos anéis aromáticos, estarão dispostas como ilustrado na fórmula (IB) descrita acima.

15 O termo "alquila" como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo, alcóxi ou hidroxialquila, refere-se a um grupo alquila linear ou ramificado em todas as formas isoméricas. O termo " C_{1-4} alquila" refere-se a um grupo alquila, conforme indicado supra, contendo pelo menos 1, e no máximo 4 átomos de carbono. Exemplos desses grupos alquila, incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, 1-metilpropila, ou 2-metilpropila. Exemplos desses grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi ou 1-metilpropóxi.

Grupos C_{5-7} cicloalquila adequados incluem ciclopentila, cicloexila, e cicloheptila.

20 Grupos C_{5-7} cicloalcóxi adequados incluem ciclopentóxi, cicloexilóxi e cicloheptóxi.

Conforme aqui empregado, o termo "halogênio" refere-s a flúor, cloro, bromo, ou iodo e o termo "halo" refere-se ao halogênio: flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I).

O termo "heteroarila" representa um anel insaturado, compreendendo um ou mais heteroátomos. Quando o termo heteroarila representa um grupo de 5 membros, ele contém 25 um heteroátomo selecionado de O, N ou S e pode conter, opcionalmente, 1 a 3 átomos de nitrogênio adicionais. Quando heteroarila representa um grupo de 6 membros ele contém de 1 a 3 átomos de nitrogênio. Exemplos desses anéis heteroarila de 5 ou 6 membros incluem pirrolila, triazolila, tiadiazolila, tetrazolila, imidazolila, pirazolila, isotiazolila, tiazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, furazanila, furanila, tienila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e triazinila.

30 Uma modalidade da invenção é um composto de fórmula 9I) em que:

A é tiofeno, piridina ou fenila; e

35 R_1 são dois substituintes independentemente selecionados de cloro, bromo, isopropóxi, propóxi, metóxi, 1-metilpropóxi, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi, cicloexila, piperidina, pirrolidinila, etila, 2-metilpropila, fenila e ciclopentóxi, e

R_2 é hidrogênio, e

R_7 é hidrogênio, e

Z é etileno ou propileno, cada qual sendo opcionalmente substituído por gem-dimetila.

Uma modalidade da invenção trata-se de um composto de fórmula (I), em que:

R₆ é (a) e R₅ é hidrogênio; e

5 A é tiofeno, piridila ou fenila; e

R₁ se trata de dois substituintes independentemente selecionados dentre cloro, bromo, isopropóxi, propóxi, metóxi, 1-metilpropóxi, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi, cicloexila, piperidina, pirrolidinila, etila, 2-metilpropila, fenila e ciclopentóxi, e

R₂ é hidrogênio, e

10 R₇ é hidrogênio, e

Z é etileno ou propileno, cada qual sendo opcionalmente substituído por gem-dimetila.

Uma modalidade da invenção se trata de um composto de fórmula (IA) em que:

R₆ é (a) e R₅ é hidrogênio; e

15 A é fenila; e

R₁ trata-se de dois substituintes independentemente selecionados dentre cloro, isopropóxi, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi, piperidina, etila e fenila' e

R₂ é hidrogênio, e

R₇ é hidrogênio, e

20 Z é etileno ou propileno.

Uma modalidade da invenção se trata de um composto de fórmula (IA) em que:

R₆ é (a) e R₅ é hidrogênio; e

A é fenila; e

R₁ é cloro e isopropóxi, e;

25 R₂ é hidrogênio, e

R₇ é hidrogênio, e

Z é etileno ou propileno.

Uma modalidade da invenção se trata de um composto de fórmula (IB) em que:

R₆ é (a) e R₅ é hidrogênio; e

30 A é fenila; e

R₁ trata-se de dois substituintes independentemente selecionados dentre cloro, isopropóxi e ciano; e

R₂ é hidrogênio, e

R₇ é hidrogênio, e

35 Z é etileno ou propileno.

Uma modalidade da invenção se trata de um composto de fórmula (I) em que:

R₅ é (a) e R₆ é hidrogênio; e

A é tiofeno, piridila ou fenila; e

R₁ trata-se de dois substituintes independentemente selecionados dentre cloro, bromo, isopropóxi, propóxi, metóxi, 1-metilpropóxi, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi, cicloexila, piperidina, pirrolidinila, etila, 2-metilpropila, fenila, e

5 R₂ é hidrogênio, e

R₇ é hidrogênio, e

Z é etileno ou propileno cada qual sendo opcionalmente substituído por gem-dimetila.

Uma modalidade da invenção trata-se de um composto de fórmula (IA) em que:

10 R₅ é (a) e R₆ é hidrogênio; e

A é fenila; e

R₁ é cloro e isopropóxi; e

R₂ é hidrogênio, e

R₇ é hidrogênio; e

15 Z é etileno.

Uma modalidade da invenção trata-se de um composto de fórmula (IB) em que:

R₅ é (a) e R₆ é hidrogênio; e/ou

A é fenila; e

20 R₁ trata-se de dois substituintes independentemente selecionados dentre cloro, isopropóxi, fenila e trifluormetila; e

R₂ é hidrogênio, e

R₇ é hidrogênio; e

Z é propileno.

Em uma modalidade da invenção estão compostos de fórmula (II) em que:

25 R₃ é (b) ; e/ou

R₅ é (a) e R₆ é hidrogênio; e/ou

A é tiofeno opcionalmente substituído ou fenila; e/ou

R₁ é hidrogênio, e/ou

Z é etileno.

30 Em uma modalidade da invenção estão compostos de fórmula (II) em que:

R₃ é (b) ; e/ou

R₅ é (a) e R₆ é hidrogênio; e/ou

A é tiofeno opcionalmente substituído com fenila; e/ou

R₁ é hidrogênio, halogênio C₁₋₄ alcóxi ou trifluormetila; e/ou

35 R₂ é hidrogênio; e/ou

Z é etileno.

A invenção estende-se a todos os isômeros ópticos tais como formas estereoisomé-

ricas dos compostos de fórmula (I) incluindo enantiômeros, diastereoisômeros e misturas dos mesmos, como racematos. As diferentes formas estereoquímicas podem ser separadas ou resolvidas umas das outras por métodos convencionais ou qualquer isômero dado pode ser obtido por sínteses estéreo-seletivas ou assimétricas convencionais.

5	Compostos adequados da invenção são:
	ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanóico
	ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(etilóxi)fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11)propanóico
	ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
10	ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
	ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
	ácido 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
15	ácido 3-(5-{5-[(1-metiletil)oxi]-3-trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
	ácido 4-(4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]butanóico
	ácido 4-(4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]butanóico
20	ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
	ácido 3-(5-{5-[3-cloro-4-[(propilóxi)]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
25	ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(trifluormetil)oxi])fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
	ácido 3-(5-{5-[4-cicloexil-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
	ácido 3-(5-{5-[4-metilóxi)-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]acético
30	ácido [5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]acético
	ácido 3-(5-{5-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
35	ácido 3-(5-{5-[3-etil-4-(1-piperidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-11]propanóico
	ácido 3-{5-[5-(4-cicloexil-3-etylfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico

	ácido ii)propanóico	3-(5-{5-[3-ciano-4-(2-metilpropil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
	ácido ii)propanóico	3-(5-{5-[3-bromo-4-(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
5	ácido ii)propanóico	3-(5-{5-[3-cloro-4-(2-metilpropil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
	ácido 1-il)butanóico	4-(5-{5-[4[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
10	ácido ii)propanóico	3-{5-[5-(2-ciano-4-bifenilil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-il}propanóico
	ácido ii)propanóico	3-(5-{5-[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
	cloridrato de ácido ii)1H-indazol-1-il)butanóico	4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]}-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-
15	ácido ii)1H-indazol-1-il)butanóico	cloridrato de ácido 4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]}-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-
	ácido ii)butanóico	4-(5-{5-[2-(trifluormetil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
	ácido ii)butanóico	4-(5-{5-[2-(trifluormetil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2H-indazol-2-
20	ácido ii)propanóico	3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
	ácido ii)propanóico	3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2H-indazol-2-
	ácido ii)propanóico	3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2H-indazol-2-
25	ácido ii)butanóico	4-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
	ácido ii)butanóico	4-[4-(5-{3-etyl-4-[(1-piperidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
	ácido ii)butanóico	4-(4-{5-[2-(trifluormetil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
30	ácido ii)butanóico	4-[4-(5-{3-(cloro-4-[(trifluormetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-
	ácido ii)butanóico	3-(4-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-
35	indazol-1-il)propanóico	4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
	ácido 1-il)butanóico	4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-

- ácido 4-(4-{5-[4-fenil-5-(trifluormetil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)butanóico
- ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanóico
- 5 sal de sódio do ácido 3-(5-[5-(3-ciano-4-[(1S)-1-metilpropil]oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico
- sal de sódio do ácido 3-(5-[5-(3-ciano-4-[(1R)-1-metilpropil]oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico
- ácido 3-(5-{5-[3-ciano-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)propanóico
- 10 ácido 4-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanóico
- ácido 4-(5-{5-[4-fenil-5-(trifluormetil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)butanóico
- 15 ácido 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanóico
- ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
- ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]-2,2-dimetilpropanóico
- 20 ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
- ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil})-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
- 25 ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
- ácido 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico
- ácido 3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
- 30 ácido 3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil})-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
- ácido 4-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico
- 35 ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil})-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico
ou os sais dos mesmos.

Derivados farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem qualquer sal farmaceuticamente aceitável, éster ou sal desse éster de um composto de fórmula (I), que, com administração ao receptor for capaz de fornecer (direta ou indiretamente) um composto de fórmula (I) ou um metabólico ativo ou resíduo do mesmo.

5 Alguns ésteres dos compostos de fórmula (I) estão descritos aqui como intermediários na síntese de alguns dos Exemplos descritos. Esses ésteres podem apresentar também atividade como agonistas de S1P1 e como tal, fazem parte da invenção.

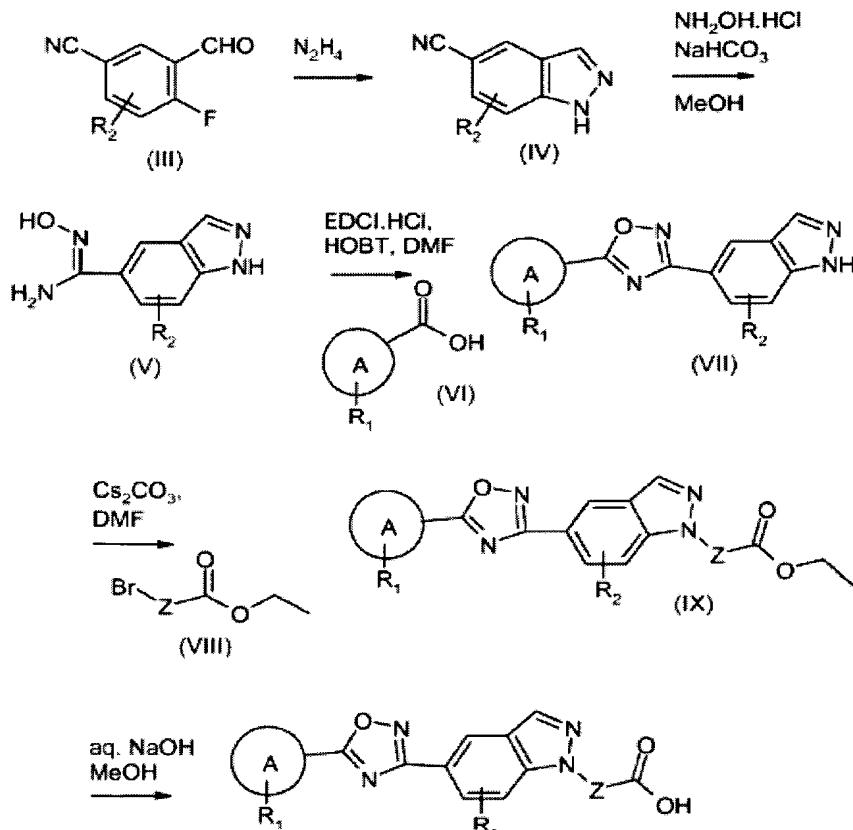
Os compostos de fórmula (I) podem formar sais. Será convencionado, que, para emprego na medicina, os sais dos compostos de fórmula (I) dever ser farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados serão evidentes aos versados na técnica incluindo os descritos em J. Pharm. Sci 1977, 66, 1-19, tais como os sais de adição de ácido formados como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido succínico, malélico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzólico, para-toluenosulfônico, metanosulfônico, ou naftalenosulfônico. Alguns compostos de fórmula (I) podem formar sais de adição de ácido com um ou mais equivalentes do ácido. A presente invenção inclui dentro de seu escopo todas as possíveis formas estequiométricas e não estequiométricas. Os também podem ser preparados a partir de bases farmaceuticamente aceitáveis incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férreo, ferroso, lítio, magnésio, sais mangânicos, sais manganosos, de potássio, de sódio, 20 de zinco, e similares. Os sais derivados de bases orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminas substituídas incluindo as aminas substituídas de ocorrência natural, e aminas cíclicas. Bases orgânicas farmaceuticamente aceitáveis particulares incluem arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, 25 etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidraba- mina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripolilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS, trometanol) e semelhantes. Os sais também podem ser formados de resinas básicas de troca iônica, por exemplo, resinas poliamina. Quando o composto da presente invenção 30 for básico, os sais podem ser preparados de ácidos farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Esses ácidos incluem ácido acético, benzenosulfônico, benzólico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, etanodissulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, malélico, málico, mandélico, metanossulfônico, mágico, pamóico, pantotênico, fosfórico, propiônico succínico, sulfúrico, tartárico, para- toluenosulfônico, e similares.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados na forma cristalina ou não cristalina, e, caso na forma cristalina, podem ser opcionalmente hidratados ou solvatados. Esta

invenção inclui dentro de seu escopo hidratos ou solvatos estequiométricos também como compostos contendo quantidades variadas de água e/ou solvente.

Em um aspecto ulterior, esta invenção fornece processos para preparação de um composto de fm a(I). Será apreciado pelos versados na técnica, que os Esquema 1 a 8 também se aplicam à produção dos compostos de fórmula (I) em que R₆ é (a) (ao invés de R₅ ser (a) como ilustrado) pelo uso de intermediários apropriados. Os compostos de fórmula (IV) são do conhecimento da literatura e estão comercialmente disponíveis para isômeros onde ou R₆ é (a) ou R₅ é (a).

Uma via que pode ser empregada para o preparo d compostos de fórmula (IA) está ilustrada no esquema 1.



Esquema 1

Os compostos de fórmula (III) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IV) por tratamento com hidrato de hidrazina, alternativamente os compostos de fórmula 9IV) podem ser comercialmente disponíveis ou podem ser preparados conforme descrito na literatura.

Os compostos de fórmula (IV) podem ser convertidos em compostos de fórmula (V) por tratamento com cloridrato de hidroxilamina e uma base apropriada tal como bicarbonato de sódio, em um solvente, como metanol ou etanol a uma temperatura elevada como 50°C.

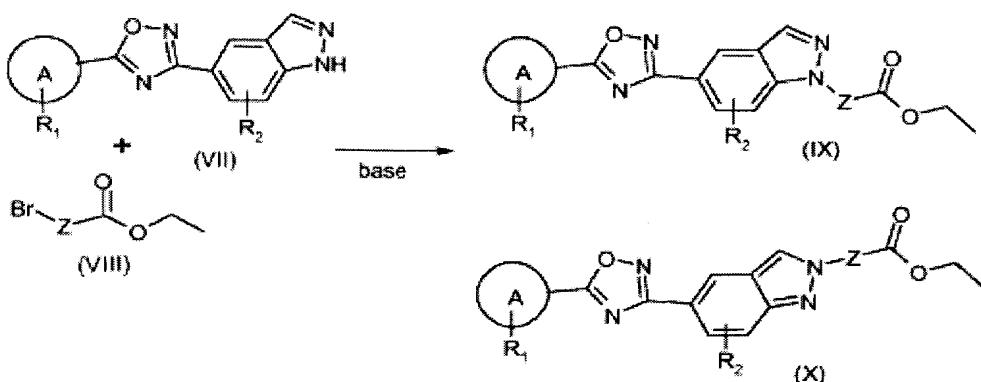
Os compostos de fórmula (V) podem ser convertidos em compostos de fórmula (VII)

por tratamento com um ácido carboxílico de fórmula (VI) na presença de EDAC e HOBt em um solvente adequado como DMF. Essas reações são tipicamente realizadas a elevadas temperaturas como de 50 a 80°C. Tipicamente, o ácido (VI), EDAC e HOBt são agitados durante um período de tempo a temperatura ambiente antes da adição do composto de fórmula (V). Ácidos de fórmula VI são ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por uma série de vias como nas descrições que seguem:

Os compostos de fórmula (VII) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IX) por tratamento com um agente de alquilação (VIII) na presença de uma base tal como carbonato de césio em um solvente como DMF ou DMPU. Essas reações podem ser feitas a elevada temperaturas como de 80°C ou em um reator de microondas a uma temperatura ambiente como de 140°C. Os agentes de alquilação (VIII) são tipicamente e comercialmente disponíveis ou podem ser preparados usando métodos padrão.

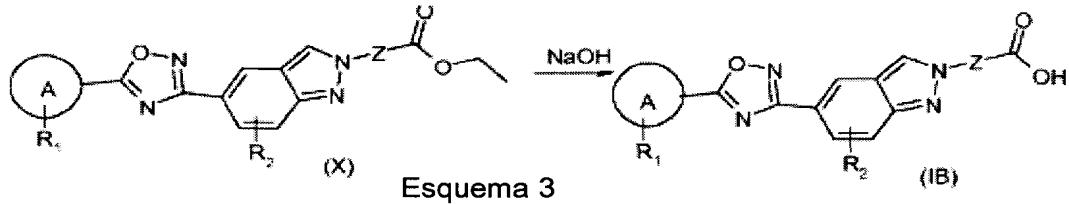
Os compostos de fórmula (IX) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IA) por tratamento com uma base como hidróxido de sódio aquoso em um solvente alcoólico como etanol ou metanol. Um co-solvente como THF, pode ser adicionado para ajudar na dissolução. A reação de hidrólise pode ser feita a temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada como de 50 a 80°C. Alternativamente, esta transformação pode ser feita usando-se hidróxido de sódio sólido em etanol em um reator de microondas a uma temperatura como de 100°C. Alternativamente essas reações podem ser realizadas em um reator de microondas, usando dimetilamina em etanol com adição de água a uma temperatura de 160°C.

A reação entre (VII) e (VIII) para gerar (IX) também pode gerar compostos isoméricos de fórmula (IX) (Esquema 2). O tratamento de um composto de fórmula (VIII) com um agente de alquilação de fórmula (VIII) com uma base como carbonato de césio em um solvente como DMF conforme descrito anteriormente, gera uma mistura de compostos de fórmula (IX) e (X) que podem ser tipicamente, separados por cromatografia.

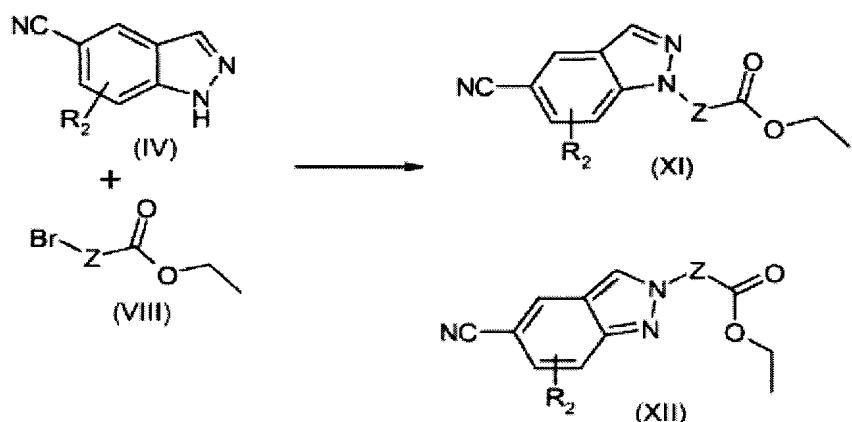


Esquema 2

Um composto de fórmula (X) pode ser convertido em um composto de fórmula IB por uma etapa de hidrólise descrita no Esquema 3

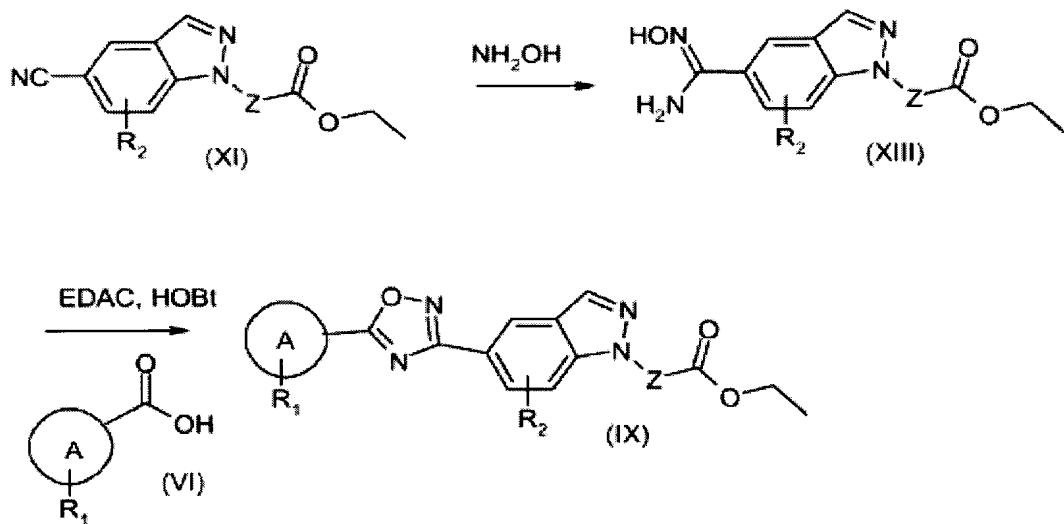


Alternativamente, os compostos de fórmula (IA) e (IB) podem ser preparados pela via delineada nos esquemas 4, 5 e 6. Os compostos de fórmula (XI) e (XII) podem ser gerados de compostos de fórmula (IV) por reação com um agente de alquilação de fórmula (VIII) na presença de uma base como carbonato de césio em um solvente com DMF. Tipicamente, essas reações são realizadas a elevadas temperaturas como 80°C. Em algumas ocasiões os compostos (XI) e (XII) são separados por cromatografia enquanto em outras ocasiões uma mistura dos dois é usada em subsequentes reações gerando uma mistura de (IX) e (X) que pode ser tipicamente separada por cromatografia.



Esquema 4

10 Os compostos de fórmula (XI) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IX) como esboçado no esquema 5

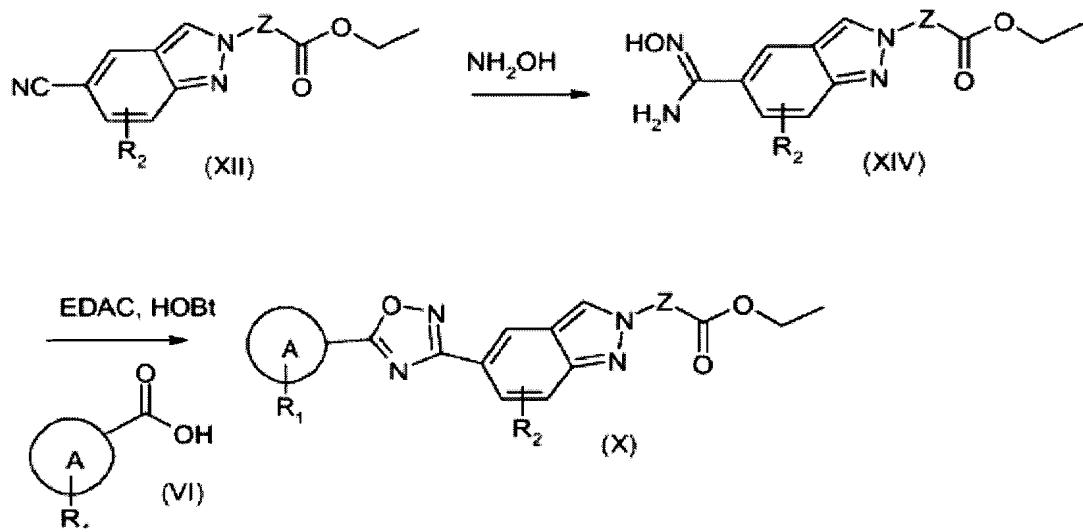


Esquema 5

Os compostos de fórmula (XI) podem ser convertidos em compostos de fm a(XIII) por tratamento com cloridrato de hidroxilamina e uma base como bicarbonato de sódio em um solvente como etanol a elevada temperaturas, por exemplo, 50°C.

- 5 Os compostos de fórmula (XIII) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IX) por tratamento com um ácido carboxílico de fórmula (VI) na presença de eDAC e HOBr em um solvente adequado como dMF. Essas reações são tipicamente realizadas a elevada temperaturas como de 50 a 120°C. Algumas vezes o ácido (VI), EDAC e HOBr são agitados durante um período de tempo a temperatura ambiente antes da adição do compostos de fórmula (XII) alternativamente, todos os reagentes podem ser combinados e aquecidos juntos. Os compostos de fórmula (IX) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IA) como antes descrito.
- 10

Os compostos de fórmula (XII) podem ser convertidos em compostos de fórmula (X) como esboçado no Esquema 6

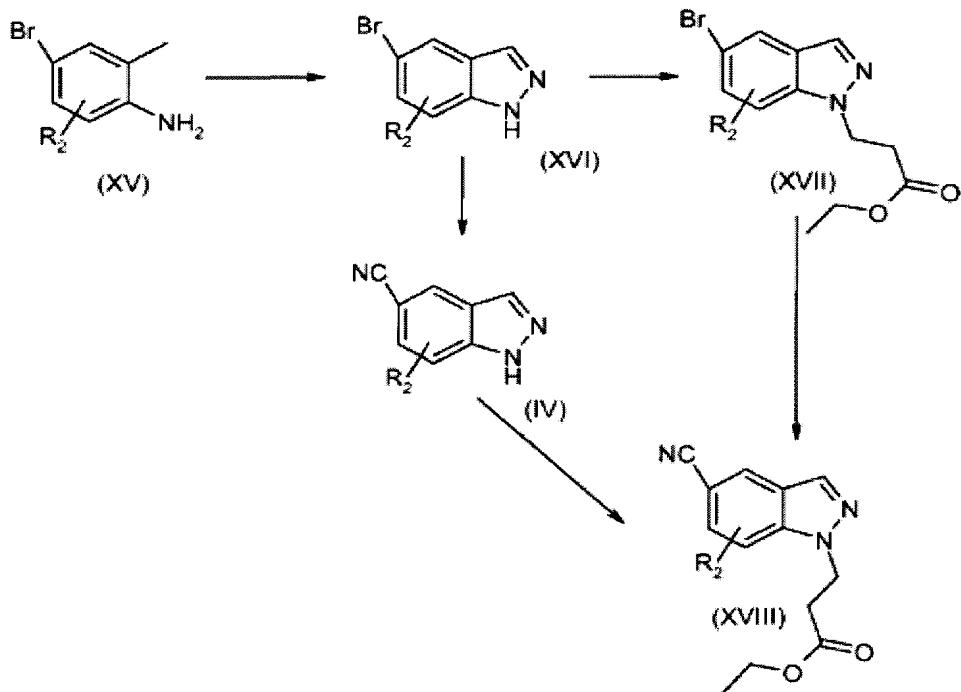


Esquema 6

Os compostos de fórmula (XII) podem ser convertidos em compostos de fórmula (XIV) por tratamento com cloridrato de hidroxilamina e uma base como bicarbonato de sódio em um solvente como etanol a elevada temperaturas, por exemplo, 50°C.

- 5 Os compostos de fm a(XIV) podem ser convertidos em compostos de fórmula (X), por tratamento com um ácido carboxílico de fórmula (VI) na presença de eDAC e HOBt em um solvente adequado como dMF. Essas reações são tipicamente realizadas a temperaturas elevadas como de 80 a 120°C. O ácido (VI), EDAC e HOBt podem ser agitados por um período de tempo a temperatura ambiente antes da adição do composto de fórmula (IX),
 10 alternativamente todos os reagentes podem ser combinados e aquecidos juntos. Os compostos de fórmula (X) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IB) como antes descrito.

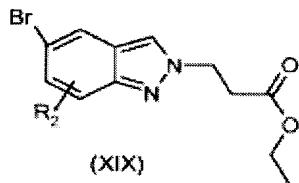
Os compostos de fórmula (XI) em que Z é -CH₂CH₂ (mostrados como compostos de fórmula (XVIII)) também podem ser preparados pelas vias esboçadas no Esquema 7.



Esquema 7

Os compostos de fórmula (XV) podem ser convertidos em compostos de fórmula (XVI) por tratamento com anidrido acético em um solvente, como clorofórmio a uma temperatura entre 5 e 15°C, seguido por tratamento co uma base como acetato de potássio e nitrito de isoamila a uma temperatura ambiente e 80°C.

- 20 Os compostos de fm a(XVI) podem ser convertidos em compostos de fórmula (XVI) evitando a formação do isômero (XIX);

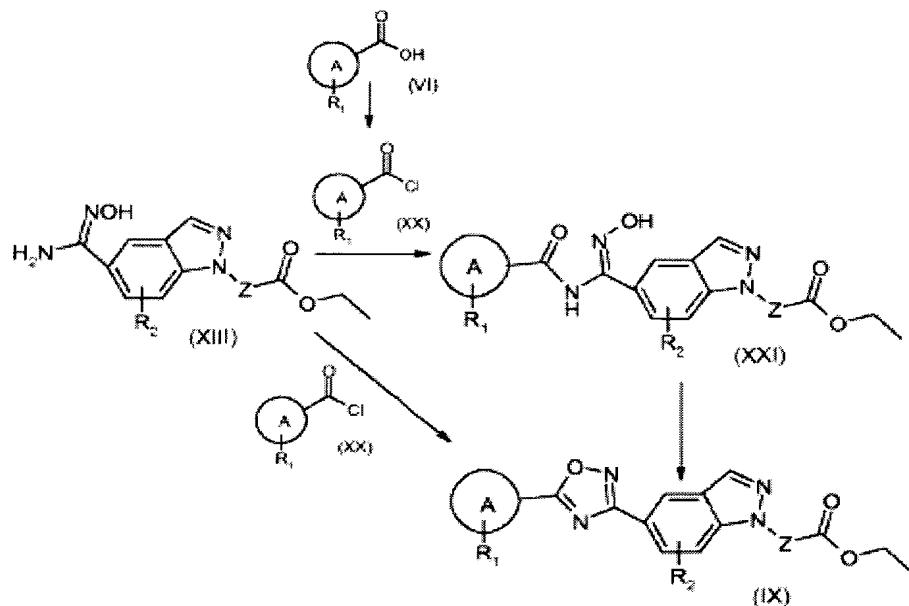


por tratamento com 2-propenoato de etila na presença de um abas como DBU e em um solvente como acetonitrila e a temperatura de refluxo.

Os compostos de Fórmula (XVII) podem ser convertidos em compostos de fórmula (XVIII) por tratamento com dicianozinco na presença de um catalisador como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e de 5 um ligante como DPPF em um solvente como 1,4-dioxano a uma temperatura de refluxo.

Alternativamente, os compostos de fórmula (XVI) podem ser convertidos nos compostos de fórmula (IV) por tratamento com dicianozinco $[\text{Zn}(\text{CN})_2]$ na presença de um catalisador como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ em um solvente como NMP a uma temperatura como de 80°C . Os compostos de fórmula IV) podem então ser convertidos em compostos de fórmula (XVIII) de 10 um modo similar ao usado para converter os compostos de fórmula (XV) em compostos de fórmula (XVII).

Os compostos de fórmula (XIII) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IX) de acordo com a rota delineada no Esquema 8:



15 Os compostos de fórmula (VI) podem ser convertidos em compostos de fórmula (XIX) por tratamento com cloreto de oxalila na presença de DMF em um solvente como diclorometano a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (XIII) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IX) por tratamento com compostos de fm a(XX) na presença de uma base como trietila-

mina em um solvente como diclorometano a 0°C.

Os compostos de fórmula (XXI) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IX) seguindo-se aquecimento a 100°C na presença de um solvente como acetonitrila.

Alternativamente, os compostos de fórmula (XIII) podem ser convertidos em compostos de fórmula (IX) por tratamento com compostos de fórmula (XX) e trietilamina em um solvente como acetonitrila a uma temperatura entre temperatura ambiente e 110°C.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são, portanto, para uso no tratamento de condições ou distúrbios mediados pelo receptor de S1P1. Particularmente, os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são para emprego no tratamento de esclerose múltipla, doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios crônicos, asma, neuropatias inflamatórias, artrite, transplante, doença de Crohn, colite ulcerativa, lupus eritematoso, psoríase, lesão por isquemia-reperfusão, tumores sólidos, e metástase tumoral, doenças associadas com angiogênese, doenças vasculares condições dolorosas, doenças virais algumas condições de intestino inflamatório, diabetes insulina e não-insulina dependente (a seguir referido como "Distúrbios da Invenção"). Deve ficar entendido que "tratamento" conforme aqui empregado, inclui a profilaxia, bem como alívio dos sintomas referidos.

Assim, a invenção também proporciona um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para uso como uma substância terapêutica, particularmente no tratamento de condições ou distúrbios mediados pelo receptor de S1P1.

Em particular, a invenção obtém um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como uma substância terapêutica no tratamento de esclerose múltipla, doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios crônicos, asma, neuropatias inflamatória, artrite, transplante, doença de Crohn, colite ulcerativa, lupus eritematoso, psoríase, lesão por isquemia-reperfusão, tumores sólidos, e metástase tumoral, doenças associadas com angiogênese, doenças vasculares, condições dolorosas, doenças virais agudas, condições do intestino inflamado, diabetes dependente e não dependente de insulina. A invenção obtém também um método de tratamento de condições ou distúrbios em mamíferos incluindo humanos que podem ser mediados via receptor de S1P1, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz e segura de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em um outro aspecto, a invenção propicia o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na manufatura de um medicamento para emprego no tratamento de condições ou distúrbios mediados pelo receptor de S1P1.

De modo a empregar os compostos de fórmula (I), na terapia, eles serão normalmente formulado sem uma composição farmacêutica, de acordo com a prática farmacêutica padrão. A presente invenção também obtém uma composição farmacêutica compreendendo

um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto, a presente invenção propicia um processo para preparar uma composição farmacêutica, compreendendo o processo misturar um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica da invenção que pode ser preparada por mistura adequadamente a temperatura ambiente e pressão atmosférica, é normalmente adaptada para administração oral, parenteral ou retal e como tal, pode estar na forma de comprimidos, 10 cápsulas, preparações líquidas orais, pós, grânulos, pastilhas, pós para reconstituição, soluções ou suspensões injetáveis ou para infusão, ou supositórios. As composições para administração oral são as mais preferidas.

A potência e eficácia dos compostos desta invenção para o receptor de S1P1 pode ser determinada por ensaio GTPyS realizado no receptor de clonado humano conforme aqui empregado, ou por ensaio de ligação à levedura, também aqui descrito. Os compostos de fórmula (I) têm demonstrado atividade agonista para receptor de S1P1, usando os ensaios funcionais aqui descritos.

Comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar na forma de dose unitária, podendo conter excipientes convencionais, tais como agentes de ligação, (por exemplo, amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona, ou hidroxipropil metilcelulose); cargas (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou hidrogeno fosfato de cálcio); Lubrificantes de formação de comprimido (por exemplo, estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou glicolato amido de sódio); e agentes umectantes aceitáveis (por exemplo, lauril sulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos do conhecimento da prática farmacêutica normal.

Preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensão, soluções, emulsões, xaropes ou elixires aquosos ou oleosos, ou podem estar na forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, derivados de celulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas), agentes emulsificantes (por exemplo, lecitina ou acácia, veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis (por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos, álcool etílico u óleos vegetais fracionados), conservantes (por exemplo, metil ou propil-p-hidroxibenzoatos ou ácido sórbico), e, caso desejado, aromatizantes ou colorantes convencionais, sais tampão e agentes adoçantes conforma adequado. AS preparações para administração oral podem ser adequadamente formuladas para conferir liberação controlada do composto ativo.

Para administração parenteral, formas de dosagem unitária fluida são preparadas utilizando um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um veículo estéril. Formulações para injeção podem se apresentar na forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em múltiplas doses, utilizando um composto da invenção ou 5 um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo estéril, opcionalmente com adição de um conservante. As composições podem tomar formas tais como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, por 10 exemplo, água livre de pirogênio estéril antes do uso. O composto, dependendo do veículo e da concentração usada, pode ser, ou suspenso ou dissolvido no veículo. Na preparação de soluções, o composto pode ser dissolvido para injeção e esterilizado por filtração antes do enchimento em um frasco ou ampola adequados e fechados. Com vantagem, os adjuvantes 15 como um anestésico local, conservantes e agentes de tamponamento são dissolvidos no veículo. Para intensificar a estabilidade, a composição pode ser congelada após enchimento no frasco removendo-se a água sob vácuo. Suspensões parenterais são preparadas, substancialmente do mesmo modo, exceto que, o composto é suspenso no veículo no lugar de ser dissolvido, e a esterilização não pode ser realizada por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição ao óxido de etileno antes da suspensão em um veículo estéril. 20 Vantajosamente, estão incluídos um tensoativo ou um agente de umectação na composição a fim de facilitar a distribuição uniforme do composto.

Loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e conterão também em geral, um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes espessantes, ou agentes colorantes. Gotas podem ser formuladas com uma base aquosa ou não aquosa, compreendendo ainda um ou mais agentes de dispersão, agentes de estabilizantes, agentes solubilizantes ou agentes de suspensão. Eles também podem conter um conservante.

Os compostos da invenção podem ainda ser formulados em composições retais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório 30 convencionais, como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Os compostos da invenção podem também ser formulados como preparações para reposição. Tais formulações de longa ação, podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos da invenção podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos 35 adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados muito pouco solúveis, por exemplo, como um sal escassamente solúvel.

Para administração intranasal, os compostos da invenção podem ser formulados como soluções para administração via um dispositivo de dose medida ou unitária adequado ou alternativamente, como uma mistura de pó com um veículo adequado para administração usando um dispositivo de fornecimento adequado. Assim, os compostos de fórmula (I) podem ser formulados para administração oral, bucal, parenteral, tópica (incluindo oftálmica e nasal), de administração de reposição ou retal ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação (seja através da boca ou do nariz).

Os compostos de fórmula (I) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser formulados para administração tópica na forma de ungüentos, cremes, geles, loções, pessários, aerossóis, ou gotas (por exemplo, gotas oculares, auriculares ou nasais). Ungüentos e cremes, podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com adição de agentes espessantes e/ou de geleificação adequados. Ungüentos para administração ao olho podem ser produzidos de um modo estéril usando componentes esterilizados.

A composição pode conter de 0,1% a 99% em peso, preferivelmente de 10 a 60% em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. A dose do composto usado no tratamento dos distúrbios supracitados, irá variar no modo normal, dependendo da gravidade dos distúrbios, do peso do paciente, e de outros fatores semelhantes. Contudo, um guia geral adequado para doses unitárias podem ser de 0,05 a 1000 mg, 1,0 a 500 mg ou 1,0 a 200 mg e essas doses unitárias podem ser administradas mais de uma vez ao dia, por exemplo, duas ou três vezes ao dia.

Os compostos de fórmula (I) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser usados em preparações combinadas. por exemplo, os compostos da invenção podem ser usados em combinação com ciclosporina A ou outros compostos terapeuticamente ativos.

A presente invenção inclui ainda compostos isotopicamente rotulados, que são idênticos aos descritos nas fórmulas I e a seguir, exceto pelo fato de que, um ou mais átomos são substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferentes da massa atômica ou do numero de massa normalmente encontrados na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados aos compostos da invenção incluem isótopos do hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, iodo e cloro, tais como H³, C¹¹, C¹⁴, F¹⁸, I¹²³ e I¹²⁵.

Os compostos de fórmula (I) e os sais farmaceuticamente aceitáveis desses compostos contendo os isótopos supracitados e/ou outros isótopos de outros átomos encontram-se no escopo da presente invenção,. Compostos isotopicamente rotulados da presente invenção por exemplo, aqueles aos quais os isótopos radioativos como H²,C¹⁴ são incorporados, são de utilidade em ensaios de distribuição de tecido substrato e/ou de fármaco. Isó-

topos tritiados, ou seja, H³ e carbono ¹⁴ são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e capacidade de detecção. Isótopos de C¹¹ e F⁸ são particularmente úteis em PET (tomografia de emissão de positron) e Isótopos de I¹²⁵ são particularmente úteis em SPECT (tomografia computadorizada de emissão de fóton simples), todos de utilidade no imageamento cerebral. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como deutério , ou seja, H² pode render algumas vantagens terapêuticas resultando em maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos, e, portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Os compostos isotopicamente rotulados de fórmula I e seguintes desta invenção podem ser preparados, em geral realizando-se os procedimentos apresentados nos Esquemas e/ou nos Exemplos a seguir, por substituição de um reagente isotopicamente rotulado prontamente disponível por um reagente rotulado que não isotopicamente.

Todas as publicações, incluindo porém, sem limitação, a patentes e pedidos de patente, mencionados neste relatório estão ora incorporados por referência, como se cada publicação individual fosse, de modo específico e individual, indicado para incorporação por referência ao presente, com a completa descrição.

As Descrições e Exemplos a seguir ilustram a preparação dos compostos da invenção.

A informação a seguir sobre hardware e software para métodos analíticos é dada para fins de ilustração apenas.

Condições, Hardware e Software para Sistemas LCMS Analíticos

Hardware

Bomba de Gradiente Agilent 1100

Auto-Amostragem Agilent 1100

Detector DAD Agilent 1100

Degaseificador Agilent 1100

Forno Agilent 1100

Controlador Agilent 1100

Controle de Solvente Binário Waters Acquity

Controle de Amostra Waters Acquity

PDA Waters Acquity

Especrômetro de Massa Waters

Sedere Sedex 55, Sedere Sedex 85, Sedere Sedex 75 ou Polymer Labs PL-ELS-2100

Software

Waters MassLyns versão 4.0 SP2 ou versão 4.1

Para o método de 5 minutos

Coluna

A coluna usada é uma Waters Atlantis, com as dimensões de 4,6 mm x 50 mm.

O tamanho de partícula de fase estacionária é 3 µm.

Solventes

5 A: Solvente aquoso = Água + 0,05% de ácido fórmico

B: Solvente orgânico = Acetonitrila + 0,05% de ácido fórmico

Método

O método genérico usado possui um tempo de ação de 5 minutos

Tempo/minutos	%B
---------------	----

10 0 3

0,1 3

4 97

4,8 97

4,9 3

15 5,0 3

Velocidade de fluxo

O método supra tem uma velocidade de fluxo de 3 ml/minutos

Para o Método de 2 minutos**Coluna**

20 Waters MassLynx versão 4.1

Coluna

A coluna usada é uma Waters Acquity BEH UPLC C18, cujas dimensões são 2,1 mm x 50 mm. O tamanho de partícula de fase estacionária é 1,7 µm.

Solventes

25 A: Solvente aquoso = Água + 0,05% de Ácido fórmico

B: Solvente orgânico = Acetonitrila + 0,05% de ácido fórmico

Lavagem fraca = Metanol : água a 1: 1

Lavagem forte = Água

Método

30 O método genérico utilizado tem um tempo de ação de 2 minutos.

Tempo em minutos	% B
0	3
0,1	3
1,5	97
1,9	97
2,0	3

O método supra tem uma velocidade de fluxo de 1 ml/minutos

O volume de injeção para o método genérico é de 0,5 ul

A temperatura da coluna é de 40°C

A faixa de detecção UV é de 220 a 330 nm

5 Sistema de Auto Preparação Direcionada à Massa de Acesso Aberto (MDAP)

Hardware

Instrumentos para Preparação Direcionada à Massa de Acesso Aberto consistem dos seguintes:

1 Bomba de Gradiente Waters 600

10 1 Coletor/injetor Waters 2767

1 controlador de reagente Waters

1 Espectrômetro de Massa MicroMass ZQ

1 Coletor de dejetos Gilson ASpec

1 detector de UV pós-fracionamento Gilson 115

15 1 Sistema de computador

Software

MicroMass MassLynx versão 4.0

Coluna

A coluna usada é tipicamente uma coluna Supelco LCABZ++ cujas dimensões são

20 20mm de diâmetro interno por 100 mm de comprimento. O tamanho de partícula de fase estável é 5 µm.

Solventes

A: Solvente aquoso: = Água + ácido fórmico a 0,1%

B: Solvente orgânico = MeCN: Água 95:5 + ácido fórmico a 0,05%

25 Solvente de composição = MeOH: Água 80:20 + 50 mMol de acetato de amônio

Solvente para lavagem de agulha = MeOH: Água : DMSO 80:10:10

Métodos

Um de cinco métodos podem ser empregados dependendo do tempo de retenção analítico do composto de interesse

30 Todos têm um tempo operacional de 15 minutos, compreendendo um gradiente de 10 minutos seguido por uma inundação da coluna de 5 minutos e etapa de re-equilíbrio.

MDP 1,5-2,2 = 0 a 30% B

MDP 2,0-2,8 = 5 a 30% B

MDP 2,5-3,0 = 15 a 55% B

35 MDP 2,8-4,0 = 30 a 80% B

MDP 3,8-5,5 = 50 A 90% B

Velocidade de Fluxo

Todos os métodos citados têm uma velocidade de fluxo de 20 mL/minutos.

Sistema alternativo

Hardware

- Módulo de Gradiente Binário Water 2525
- 5 •Bomba de Composição Waters 515
- Módulo de Controle de Bomba Waters
- Coletor de Injeção Waters 2767
- Controle de Fluidos da Coluna Waters
- Detector de Arranjo Fotodiodo Waters 2996

- 10 •Espectrômetro de Massa Waters ZQ
- Coletor de fração Gilson 202
- Coletor de despejo Gilson Aspec

Software

Waters MassLyns versão 4 SP2

- 15 Coluna

As colunas usadas foram Waters Atlantis, cujas dimensões são 19 mm x 100 mm (pequena escala) e 30 mm x 100 mm (grande escala). O tamanho da partícula de fase estacionária é de 5 mm.

Solventes

- 20 A: Solvente Aquoso = Água + ácido fórmico a 0,1%
- B: Solvente orgânico: = Acetonitrila + ácido fórmico a 0,1%
- Solvente de constituição = metanol : água 80:20
- Solvente para lavagem da agulha = metanol

Métodos

- 25 São empregados cinco métodos dependendo do tempo de retenção analítico do composto de interesse. Eles têm um tempo operacional de 13,5 minutos, compreendendo um gradiente de 10 minutos seguido por uma inundação da coluna de 3,5 minutos e etapa de re-equilíbrio.

Escala Grande/Pequena 1,0 - 1,5 = 5 a 30% B

- 30 Escala Grande/Pequena 1,5 - 2,2 = 15 a 55% B
- Escala Grande/Pequena 2,2 - 2,9 = 30 a 85% B
- Escala Grande/Pequena 2,9 - 3,6 = 50 a 99% B
- Escala Grande/Pequena 3,6 - 5,0 = 80 a 99% B
- Escala Grande/Pequena 3,6 - 5,0 = 80 a 99% B (em 6 minutos seguido por 7,5 minutos de enxágüe e re-equilíbrio)

Velocidade de Fluxo

Todos os métodos supra têm uma velocidade de fluxo de ou 20 ml/minutos (Peque-

na Escala) ou 40 ml/minutos (Grande escala).

Gradientes Rasos

Grande 1,5 a 2,3 minutos = 13 a 29% B

Grande 1,9 a 2,3 minutos = 25 a 41% B

5 Grande 2,3 a 2,6 minutos = 37 a 53% B

Grande 2,6 a 3,1 minutos = 49 a 65% B

Grande 3,1 a 3,6 minutos = 61 a 77% B

Condições usadas para RMN

Hardware

10 Ultrashield Bruker 400 MHz

Autosampler Bruker B-ACS60

Console Bruker Advance 400

Bruker DPX250

Bruker AVANCE 500

15 Bruker DRX600

Software

Interface do usuário = RMN Kiosk

Software de controle = RMN XWin versao 3.0

Cromatografia

20 A menos que indicado em contrário, todas as cromatografias foram realizadas com emprego de sílica

Abreviações:

g = grama

mg = miligrama

25 ml = mililitros

ul = microlitros

CHCl₃ = chloroformio

MeCN = acetonitrila

MeOH = metanol

30 EtOH = etanol

EtOAc = acetato de etila

DBA = dibenzilidenoacetona

DCM = ddiclorometano

DMF = N,N-dimetilformamida

35 DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona

DMSO = dimetilsulfóxido

DPPF = 1,1'-bis(difenilfosfino-ferroceno

EDC = cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

EDAC = cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

EDCL.HCl = cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

HATU = hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil meta-

5 namínio urônio

IPA = isopropanol

NMP = N-metil-2-pirrolidinona

PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio

THF = tetraidrofurano

10 dba = dibenzilideno acetona

RT = temperatura ambiente

°C = Graus Celsius

M = molar

H = próton

15 s = singlet

d = duplet

t = triplet

q = quarteto

LCMS = Espectrometria de Massa de Cromatografia Líquida

20 LC/MS = Espectrometria de Massa / Cromatografia Líquida

NMR = Ressonância magnética Nuclear

MS = Espectrometria de Massa

ES = Eletropulverização

MH^+ = massa iônica + H^+

25 MDAP = cromatografia líquida preparativa automatizada direcionada à massa

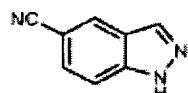
SCX = Troca de cátion forte

Química Geral

Os intermediários para a preparação dos exemplos podem não ter necessariamente, sido preparados do lote específico descrito.

30 Descrição de D1

1-H-indazol-5-carbonitrila (D1)

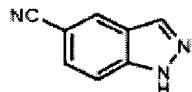


2-flúor-5-cianobenzaldeído (1,1 g) é dissolvido em hidrato de hidrazina (19 ml) e agitado a temperatura ambiente por 18 horas. A solução é a seguir destilada e o resíduo purificado por cromatografia de coluna flash em sílica eluindo com DCM. Isto confere o compos-

to titular (300 mg)

Descrição de D1 (procedimento alternativo)

1-H-indazol-5-carbonitrila (D1)

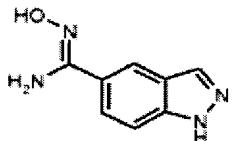


5-ciano-3-fluorbenzaldeído (4 g, 26,8 mmol) foi dissolvido em hidrato de hidrazina e
5 agitado a temperatura ambiente por 18 horas. A s foi despejada em gelo e o sólido resultante
foi separado por filtração sendo seco sob vácuo a 60°C rendendo o composto titular (1,27
g) como um sólido rosa) . Material adicional foi isolado da camada aquosa (EM (ES): C₈H₅N₃
requer 143: encontrado: 144 (MH⁺)

10 1H-indazol-5-carbonitrila também pode ser preparado como descrito previamente
(Halley e Sava 1997; Synth. Commun. 27(7): 1199-1207).

Descrição de D2

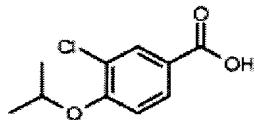
N-hidróxi-1H-indazol-5-carboximidamida (D2)



5-ciano-indazol (D1) (500 mg), hidroxilamina.HCl (485 mg) e NaHCO₃ (1,47 g) foram dissolvidos/ suspensos em MeOH (18 ml), aquecidos para 0°C e agitados por 19 horas
15 durante a noite. A mistura de reação foi a seguir filtrada, lavada com MeOH e evaporada conferindo o composto titular (584 mg) como um sólido branco EM (ES): C₈H₈N₄O requer 176: encontrado: 177 (MH⁺)

Descrição de D3

ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico (D3)



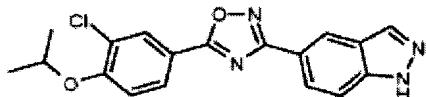
20 Benzoato de metil-4-hidróxi-3-cloro (13,4 g) foi dissolvido em DMF (150 mL), tratado com K₂CO₃ (19,9 g) seguido por brometo de isopropila (13,5 ml) e a mistura resultante foi aquecida para 70°C sendo agitada durante a noite. A mistura de reação foi a seguir resfriada para temperatura ambiente, evaporada até secura redissolvida em EtOH, filtrada e evaporada uma vez mais para dar o éster intermediário (22,24 g) como um sólido branco. Este composto era uma mistura de [ésteres de etila e metila 3:1 sendo usado como tal na próxima reação.

O intermediário bruto (22,24 g) foi dissolvido em MeOH (75 mL) tratado com NaOH aquoso 2M (75 mL), aquecido para 60°C e agitado por 2 horas. A mistura de reação foi a seguir resfriada para temperatura ambiente, sendo o MeOH evaporado e a solução aquosa restante acidificada com HCl aquoso 5 M (30 mL). O precipitado foi filtrado e seco para dar o 5 composto titular (15,1 g) como um sólido branco. δ H (CDCl_3) 400 MHz: 1,42 (6H, d), 4,70 (1H, septeto), 6,97 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8, 12 (1H, s), MS (ES): $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ requer 214: encontrado: 213 (M-H⁺)

ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico pode ser preparado como descrito em WO2006047195

10 Descrição de D4

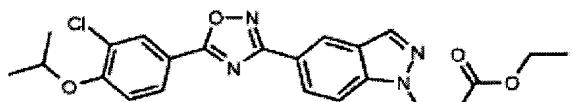
5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol (D4)



ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico (D3) (712 mg), EDCI.HCl (699 mg) e HOBr (493 mg) foram dissolvidos em DMF (16,5 mL) e agitados a temperatura ambiente por 10 minutos. N-hidróxi-1H-indazol-5-carboximidamida (D2) (585 mg) foi adicionado e a mistura 15 aquecida para 80°C por 12 horas. A mistura de reação foi então resfriada pra temperatura ambiente e deixada repousar no final de semana, evaporada até secura e redissolvida em H_2O . Esta solução foi extraída com EtOAc (3x) e os extratos combinados lavados com salmoura, evaporados e triturados com DCM duas vezes, tratado com som por 4 minutos antes da filtração, secagem e repetindo-se uma vez para dar o composto titular (407 mg) como um 20 sólido rosa. δ H (d_6 -DMSO, 400MHz): 1.37 (6H, d), 4.89 (1 H, septeto), 7.46 (1 H, d), 7.73 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 8.13 (1 H, d), 8.20 (1 H, s), 8.28 (1 H, s), 8.58 (1 H, s). MS (ES): $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ requer 354; encontrado: 355 (M+H).

Descrição de D5

3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1- 25 il]propanoato de etila (D5)

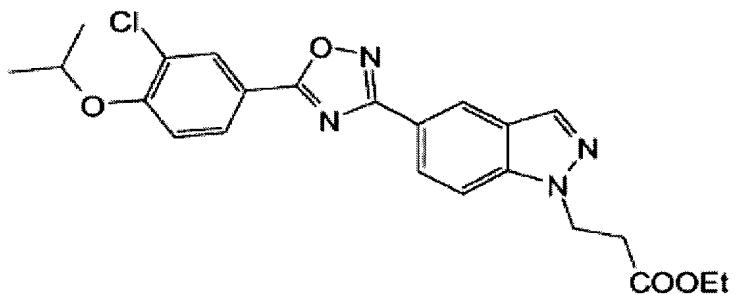


5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol (D4) (200 mg) foi dissolvido em DMPU (2,8 ml) sendo tratado com Cs_2CO_3 (367 mg) seguido por 3-bromopropionato de etila (145 ul). A mistura de reação foi aquecida a 140°C em um reator de microondas por 1,5 horas. A mistura de reação foi então resfriada para temperatura am-

biente, evaporada até secura e dissolvida em água Esta solução foi extraída com EtOAc (x3) e os extratos orgânicos combinados lavados com salmoura e evaporados dando o composto titular (240 mg) como um óleo castanho EM (ES): $C_{23}H_{23}Cl_{35}N_4O_4$; encontrado 455 (MH^+).

Descrição de D5 (procedimento alternativo)

- 5 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila (D5)

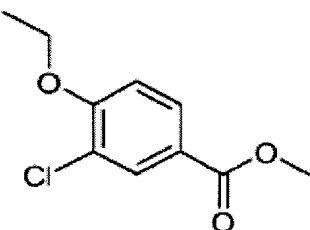


Uma solução de 3-{5-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D52) (2,04 g, 7,38 mmol), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico (D3) (1,743 g, 812 mmol), EDC (2,123 g, 11,08 mmol) e HOBT (1,357 g, 8,86 mmol) em N,N-dimetilformamida

- 10 (DMF) (25 mL) foi agitada durante a noite a seguir aquecida a 120°C durante 4 horas. A mistura foi dissolvida em EtOAc a seguir lavada com água e NaHCO₃ sendo purificada por cromatografia flash, eluindo com EtOAc/iso-hexano 10 a 90%, a seguir 10-30%. O solvente foi evaporado para dar (1,95 g) do sólido branco. EM (ES: $C_{23}H_{23}^{35}ClN_4O_4$ requer 454; encontrado (MH^+) 455.

15 Descrição de D6

- 3-cloro-4-(etiloxi)benzoato de metila (D6)

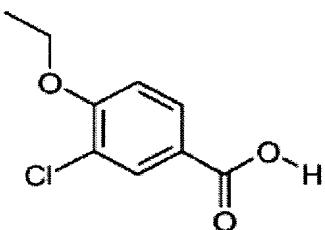


4-hidróxi-3-clorobenzoato de metila (10 g, 53,6 mmol) e carbonato de potássio (14,8 g, 107,2 mmol) foram suspensos em DMF (110 mL) adicionando-se a seguir iodeto de etila (8,56 mL, 107,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 70°C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo lavado com éter. AS soluções orgânicas foram evapora-

- 20 das *in vacuo* sendo dissolvidas com EtOAc e lavada com NaOH aq. e água, secas e evaporaadas até secura *in vacuo* rendendo o composto titular (11,24 g) como um óleo amarelo (EM(ES): : $C_{10}H_{11}^{35}ClO_3$ requer 214; encontrado: (MH+) 215.

Descrição de D7

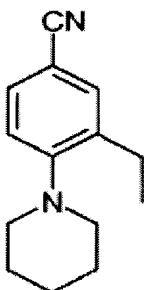
ácido 3-cloro-4-(etilóxi)benzóico (D7)



Para uma suspensão agitada de 3-cloro-4-(etiloxi)benzoato de metila (D6) (11,24 g, 52,4 mmol) em metanol (40 ml) adicionou-se NaOH aq. 2M (40 ml) e a mistura resultante foi aquecida a 60°C por 2 horas. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc e ácido clorídrico diluído. Os orgânicos foram separados, secos e evaporados *in vacuo* dando o produto bruto. Este material foi triturado com éter para dar o composto titular como um sólido branco (8,21 g) EM (ES): $C_9H_9^{35}ClO_3$ requer 200, encontrado: (MH $^+$)201.

Descrição de D8

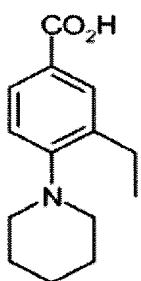
10 3-etil-4-(1-piperidinil)benzonitrila (D8)



4-amino-3-etilbenzonitrila (3,0 g, 20,5 mmol), 1,5 dibromopentano (11,1 ml, 82,1 mmol), carbonato de potássio (5,67 g, 41,0 mmol) e água (39,6 ml) foram divididos igualmente entre dez frascos de microondas e cada qual foi aquecido a 160°C por 1 hora. Toda a mistura de reação foi combinada e extraída duas vezes com acetato de etila (40 ml) e as frações orgânicas combinadas foram secas (separador de fase) sendo concentradas *in vacuo*. Adicionou-se diclorometano sendo a mistura filtrada e a seguir o filtrado foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com acetato de etila a 2 e 5% em hexano conferindo o composto titular como um óleo incolor (823 mg, 3,85 mmol). A análise indicou que o composto continha pequenas quantidades de uma impureza de dibromopentano (MS (ES): C₁₄H₁₈N₂ requer 214, encontrado: 215 (MH $^+$)).

Descrição de D9

ácido 3-etil-4-(1-piperidinil)benzóico (D9)

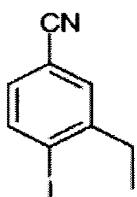


3-etyl-4-(1-piperidinil)benzonitrila (D8) (817 mg, 3,82 mmol) e hidróxido de potássio (2,14 g, 38,2 mmol) em etanol (35 mL) e água (8 ml) foram aquecidos a 90°C (temperatura de bloqueio) por 9 horas. Adicionou-se mais hidróxido de potássio (2,14 g, 38,2 mmol) e água (8 ml) sendo a reação aquecida por mais 18 horas. Deixou-se a reação esfriar sendo

- 5 neutralizada com HCl aquoso. Um sólido branco foi separado por filtração fazendo-se uma tentativa em purificar o filtrado por cartucho SCX porém, sem resultado. Ambos, o sólido e o produto de SCX foram combinados, adicionando-se metanol sendo a seguir a mistura acidificada com ácido acético. A mistura foi filtrada, obtendo-se o filtrado que foi a seguir encerrado no cartucho de SCX, lavou-se com metanol, sendo eluído com amônia 2M em metanol.
- 10 Em uma escala de teste, isto conferiu o composto titular como um sólido branco (96 mg, 0,41 mmol) e com o material restante conferiu um óleo incolor (563 mg, 2,41 mmol). EM (ES): $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ requer 233; encontrado: 234 (MH^+)

Descrição de D10

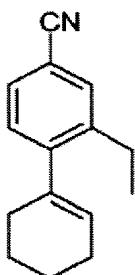
3-etyl-4-iodobenzonitrila (D10)



- 15 Para 4-amino-3-etylbenzonitrila (2,50 g, 17,1 mmol) agitado em água (14 mL) a 0°C adicionou-se ácido clorídrico concentrado (7,80 ml, 257 mmol) gota a gota, seguido por uma solução de nitrito de sódio (1,24 g, 18,0 mmol) em água (3,43 ml) gota a gota. A mistura de reação foi agitada por 15 minutos, e a seguir adicionada, por 15 minutos para uma solução de iodeto de potássio (2,98 g, 18,0 mmol) em água (6,0 ml) a 0°C. A mistura foi agitada a
- 20 temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e as frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml) secas (separador de fase) e concentradas *in vacuo* dando o composto titular como um sólido marrom (4,21 g, 16,4 mmol) δH (metanol-d₄, 400 MHz): 8,02 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,24 (1 H, dd), 2.80 (2H, q), 1.21 (3H, t).

Descrição de D11

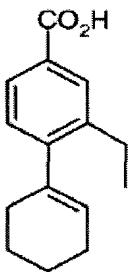
4-(1-cicloexen-1-il)-3-etilbenzonitrila (D11)



Uma mistura de 3-etil-4-iodobenzonitrila (D10) (1,23 g, 4,80 mmol), ácido 1-cicloexen-1-ilborônico (907 mg, 7,20 mmol), metóxido de sódio (778 mg, 14,4 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (337 mg, 0,48 mmol) em metanol anidro (12 ml) foi aquecida a 80°C por 10 minutos no microondas. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (40 ml) e água (40 ml) antes da camada orgânica ser outra vez lavada com água (40 ml) seca (separador de fase) e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo 0 a 5% em EtOAc em hexano durante 30 minutos dando o composto titular como um óleo amarelo (824 mg, 3,91 mmol). [δ]H (metanol-d4, 400 MHz) 7.56 (1 H, d), 7.46 (1 H, dd), 7.19 (1 H, d), 5.61-5.56 (1 H, m), 2.68 (2H, quart), 2.23-2.16 (4H, m), 1.85-1.68 (4H, m), 1.20 (3H, t).

Descrição de D12

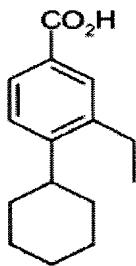
ácido 4-(1-cicloexen-1-il)-3-etilbenzóico (D12)



4-(1-cicloexen-1-il)-3-etilbenzonitrila (D11) (824 mg 3,91 mmol) e hidróxido de potássio (2,19 g, 39,1 mmol) em etanol (36 ml) e água (8 ml) foram aquecidos a 90°C (temperatura de bloqueio) por 20 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* sendo o resíduo dividido entre acetato de etila (120 ml) e ácido clorídrico aquoso (2 M, 50 ml) antes da fase orgânica ser lavada com mais ácido clorídrico (2 M, 50 ml) seca (separador de fase) e concentrada *in vacuo* dando o composto titular como um óleo amarelo (808 mg, 3,51 mmol) LCMS (ES): C₁₅H₁₈O₂ requer 230; encontrado: 229 (M-H⁺)

Descrição de D13

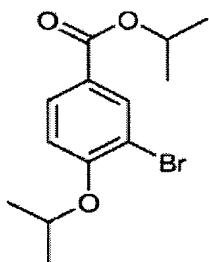
ácido 4-cicloexil-3-etilbenzóico (D13)



Ácido 4-(1-cicloexen-1-il)-3-etilbenzóico (D12) (803 mg, 3,49 mmol) foi dissolvido em metanol (7 ml) e hidrogenado em uma Cuba H usando um cartucho de paládio em carbono. A solução do produto foi concentrada *in vacuo* dando o composto titular como um sólido branco (792 mg, 3,41 mmol), [δ]H (metanol-d4, 400 MHz): 7.82-7.68 (2H, m), 7.33 (1 H, d), 2.83 (1H, m), 2.73 (2H, q), 1.87 (2H, m), 1.85-1.70 (3H, m), 1.58-1.30 (5H, m), 1.22 (3H, t).

Descrição de D14

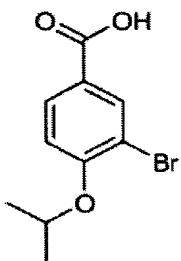
3-bromo-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de 1-metiletila (D14)



Uma mistura de ácido 3-bromo-4-hidroxibenzóico(2,00 g, 9,22 mmol), 2-10 iodopropano (1,85 ml, 18,4 mmol) e carbonato de potássio (2,55 g, 18,4 mmol) em DMF (175 ml) foi aquecida ao refluxo por 5 horas. A reação foi deixada resfriar sendo filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo* sendo o resíduo dividido entre acetato de etila (150 ml) e água (150 ml) que foi tornado básico com NaOH 2M. A fase orgânica foi seca (separador de fase) e concentrada *in vacuo* dando o composto titular como um óleo amarelo (2,36 g, 7,84 mmol). [δ]H (metanol-d4, 400 MHz): 8.05 (1 H, d), 7.90 (1 H, dd), 7.25 (1 H, d), 5.10 (1 H, septeto), 4.81 (1 H, septeto), 1.32 (6H, d), 1.31 (6H, d).

Descrição de D15

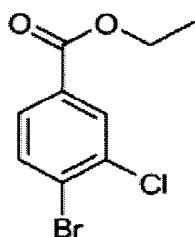
ácido 3-bromo-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico (D15)



Uma solução de 3-bromo-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato de 1-metiletila (D14) (2,36 g, 7,84 mmol) em etanol (100 ml) e hidróxido de sódio aquoso (2M, 39 ml) foi aquecida ao refluxo por 5 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* sendo dividida entre acetato de etila (125 ml) e água (125 ml), sendo esta última acidificada com HCl 2M (40 ml). A camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila (70 ml) e os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fase) sendo concentrada *in vacuo* dando o composto titular como um sólido branco acinzentado (1,83 g, 7,06 mmol) MS (ES): C₁₀H₁₁BrO₃ requer 258, 260; encontrado: 257, 259 (M-H⁺)

Descrição de D16

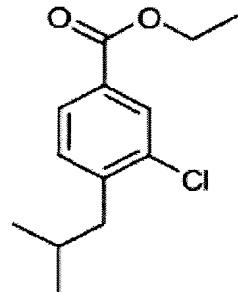
10 4-bromo-3-clorobenzoato de etila (D16)



Para uma suspensão de ácido 4-bromo-3-clorobenzóico (5,00 g, 21,2 mmol) em etanol (50 ml) adicionou-se ácido sulfúrico (5 ml) sendo a mistura de reação resultante aquecida ao refluxo por 60 horas. A reação foi dividida entre acetato de etila (50 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila e as frações orgânicas combinadas, secas (separador de fase) sendo concentradas *in vacuo* dando o composto titular como um óleo/sólido castanho (5.09 g, 19.3 mmol). [δ]H (d6-DMSO, 400 MHz): 8.06 (1 H, d), 7.96 (1 H, d), 7.80 (1 H, dd), 4.33 (2H, q), 1.33 (3H, t).

Descrição de D17

3-cloro-4-(2-metilpropil)benzoato de etila (D17)

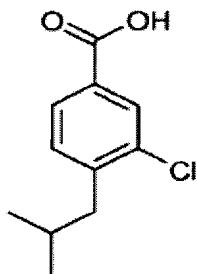


20 Uma solução de brometo de isobutil-zinco em THF (0,5 M 30 ml, 15,0 mmol) foi adicionada sob argônio para 4-bromo-3-clorobenzoato de etila D16 (2,00 g, 7,60 mmol) e a seguir adicionou-se complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) e diclorometano (930 mg, 1,14 mmol). A reação foi aquecida ao refluxo por 4,5 horas. A mistura foi

concentrada *in vacuo* sendo o resíduo dividido entre acetato de etila (125 ml) e água (125 ml). Formou-se um sólido que foi filtrado e descartado. A camada orgânica foi lavada com água (100 ml), seca (separador de fase) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica eluindo com EtOAc em hexano a 0-5% durante 30 minutos dando o composto titular como um óleo incolor (1,76 g, 7,33 mmol). [δ]H (d6-DMSO, 400 MHz): 7.91(1 H, d), 7.80 (1 H, dd), 7.46 (1 H, d), 4.30 (2H, q), 2.66 (2H, d), 1.88-2.01 (1 H, m), 1.32 (3H, t), 0.89 (6H, d).

Descrição de D18

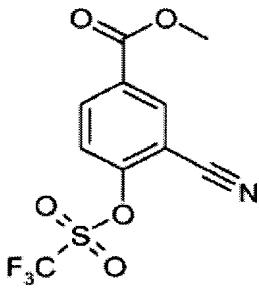
ácido 3-cloro-4-(2-metilpropil)benzóico (D18)



Uma solução de 3-cloro-4-(2-metilpropil)benzoato de etila D17 (1,76 g, 7,33 mmol) e hidróxido de sódio aquoso (2M, 3,70 mL, 7,4 mmol) em etanol (30 ml) foi aquecida a 40°C por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo dividido entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml) sendo o último acidificado com HCl 2M (4 ml). A camada orgânica foi extraída com acetato de etila (100 ml) e os extratos orgânicos combinados (separador de fase) concentrados *in vacuo* dando o composto titular como um sólido branco (1,35 g, 6,36 mmol) MS (ES): C₁₁H₁₃³⁵ClO₂ requer 212; encontrado: 211 (M-H⁺)

Descrição de D19

3-ciano-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato de metila (D19)

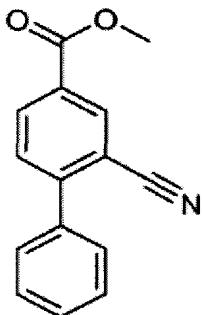


Para uma solução de 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metila (3 g, 16,93 mmol) e trietilamina (3,54 ml, 25,4 mmol) em diclorometano seco (60 ml) a 0°C sob um jato de argônio adicionou-se anidrido trifluorometanosulfônico (3,15 ml, 18,63 mmol) lentamente, gota a gota. A reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente sendo agitada por 1 hora. A mistura de reação foi lavada com carbonato de potássio aquoso a 10% (2 x 50 ml) e a seguir HCl

aquoso (2M, 2 x 50 ml) antes da fase orgânica ser seca (separador de fase) sendo o solvente removido *in vacuo* dando o composto titular como um óleo marrom escuro (5,165 g, 16,70 mmol) [δ]H (CDCl_3 , 400 MHz): 8.44 (1 H, d), 8.38 (1 H, dd), 7.60 (1 H, d), 3.99 (3H, s).

Descrição de D20

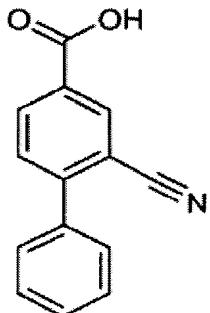
5 2-ciano-4-bifenilcarboxilato de metila (D20)



A reação a seguir foi dividida em dois lotes com metade das quantidades: 3-ciano-4-{{[(trifluorometil)sulfônio]oxi}benzoato de metila D19 (1,5 g, 4,85 mmol), ácido fenilborônico (1,183 g, 9,70 mmol), carbonato de potássio (2,011g, 14,55 mmol) e paládio tetraquis-trifenilfosfina(0) (0,561 g, 0,485 mmol) foram dissolvidos em DMF (24 ml) sendo a mistura aquecida no microondas por 30 minutos a 150°C. As duas reações foram combinadas e diluídas com acetato de etila (50 ml) sendo a mistura filtrada por farinha fóssil para se remover os resíduos de paládio. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para reduzir-se a quantidade de DMF sendo o resíduo dividido entre bicarbonato de sódio aquoso sat. (50 ml) e acetato de etila (50 ml). A fase orgânica foi lavada com mais bicarbonato de sódio (50 ml) e em seguida água (50 ml) antes de ser seca (MgSO_4), filtrada, sendo o solvente removido *in vacuo*. O sólido marrom foi purificado por cromatografia de sílica eluindo com 0 a 25% de EtOAc em iso-hexano durante 30 minutos dando o composto titular como um sólido branco. (935 mg, 3.94 mmol). [δ]H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz): 8.42 (1 H, d), 8.29 (1 H, dd), 7.81 (1 H, d), 7.65 (2H, m), 7.60 -7.50 (3H, m), 3.92 (3H, s).

20 Descrição de D21

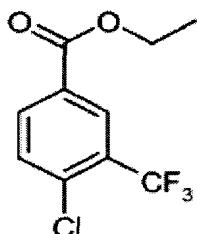
ácido 2-ciano-4-bifenilcarboxílico (D21)



Para 2-ciano-4-bifenilcarboxilato de metila D20 (935 mg, 3,94 mmol) adicionou-se etanol (18 ml) porém a dissolução não ocorreu, de modo que adicionou-se diclorometano (10 ml). Hidróxido de sódio aquoso 2M (2 ml, 4,00 mmol) foi então adicionado e a reação agitada por 2 horas. Para a mistura adicionou-se diclorometano (20 ml) e HCl aquoso 2M (10 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com mais diclorometano (20 ml). A fase orgânica combinada foi seca (separador de fase) sendo o solvente removido *in vacuo* dando um sólido branco que foi dissolvido em metanol (30 ml) adicionando-se hidróxido de sódio aquoso (2M, 3 ml). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora antes da adição de água (20 ml). A reação foi agitada por mais 1 h. adicionou-se então diclorometano (60 ml) e a mistura foi agitada sendo as camadas separadas. A fase aquosa foi extraída com mais diclorometano (50 ml) antes da fase orgânica combinada ser seca e o solvente removido *in vacuo* dando o composto titular como um sólido branco. (849 mg, 3,80 mmol) EM (ES): C₁₄H₉NO₂ requer 223; encontrado: 222 (M-H⁺)

Descrição de D22

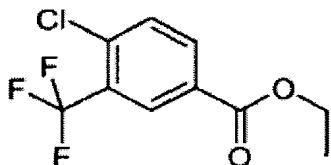
15 4-cloro-3-(trifluormetil)benzoato de etila (D22)



Ácido 4-cloro-3-(trifluormetil)benzóico (1 g, 44,5 mmol) foi dissolvido em etanol (3 ml) adicionando-se ácido sulfúrico concentrado (0,15 ml) A mistura foi aquecida no microondas a 100°C por 5 minutos e a seguir 120°C por 15 minutos. O solvente foi removido *in vacuo* sendo o resíduo dividido entre bicarbonato de sódio aquoso sat. (950 ml) e acetato de etila (50 ml). A camada aquosa foi extraída com mais EtOAc (50 ml) e as fases orgânicas foram combinadas, secas com um separador de fase e concentradas *in vacuo* dando o composto titular (1,026 g) como um óleo incolor. δH (400 MHz, metanol-d4) 4,41 (2H, q), 7,76 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,33 (1H, d).

Descrição de D22 (procedimento alternativo)

25 4-cloro-3-(trifluormetil)benzoato de etila (D22)

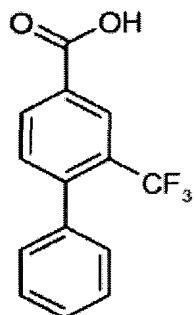


Uma solução de ácido 4-cloro-3-trifluormetil benzóico (10 g, 44,5 mmol) em etanol (10 ml) foi dividida igualmente entre dois frascos de microondas. Ácido sulfúrico concentrado

(0,75 ml) foi adicionado para cada frasco (1,5 ml no total). As reações foram aquecidas no microondas a 120°C durante 30 minutos no total. As misturas de reação foram combinadas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre EtOAc (100 ml) e bicarbonato de sódio aq. (100 l) sendo a fase orgânica separada, lavada com bicarbonato de sódio aq. (100 ml) e 5 água (2 x 100 ml) sendo seca (separador de fase) e o solvente removido *in vacuo* dando o composto titular (4,126 g) como um óleo incolor δH (400 MHz, metanol-d4) consistente com o exemplo anterior.

Descrição de D23

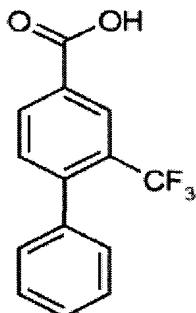
ácido 2-(trifluormetil)-4-bifenilcarboxílico (D23)



10 A reação foi dividida em 4, usando ¼ dos reagentes em cada divisão; para uma mistura de 4-bromo-3-(trifluormetil)benzonitrila (4 g, 16,00 mmol), ácido fenilborônico (3,90 g, 32,0 mmol) e carbonato de potássio (6,63 g, 48,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (64 ml) foi adicionado tetraquis-trifenilfosfina(0) paládio (1,849 g, 1,600 mmol). Cada reação foi aquecida no microondas a 150°C por 30 minutos. As misturas de reação combinadas 15 foram filtradas em celite, lavadas com acetato de etila sendo o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml) e a fase orgânica lavada com solução de bicarbonato de sódio (100 ml). A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e o solvente removido *in vacuo*. O óleo marrom foi triturado com diclorometano e filtrado para dar um sólido amarelo pálido, 2-(trifluormetil)-4-bifenilcarboxamida (2,47 g) que foi usado sem mais purificação. Para 2-(trifluormetil)-4-bifenilcarboxamida (2 g, 7,54 mmol) em etanol (80 ml) adicionou-se hidróxido de potássio (4,23 g, 75 mmol) e água sendo a mistura aquecida para 90°C por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* sendo o resíduo dividido entre diclorometano (100 ml) e HCl 2M (100 ml). A fase orgânica foi isolada e seca (separador de fase) sendo o solvente removido *in vacuo* dando o produto bruto. Com 20 purificação usando-se cartucho de fase reversa Biotage Horizon, eluindo com MeCn a 5 e 100% conferiu o composto titular como um sólido branco acinzentado (960 mg) EM (ES): 25 $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ requer 266; encontrado: 265 (M-H⁺)

Descrição de D23 (procedimento alternativo)

ácido 2-(trifluormetil-4-bifenilcarboxílico (D23)



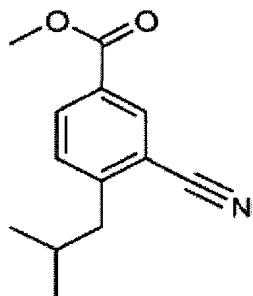
Batelada A: Uma mistura de 4-cloro-3-(trifluormetil)benzoato de etila (D22) (1,0 g, 3,96 mmol), ácido fenil borônico (724 mg, 5,94 mmol), acetato de paládio (44 mg) dicicloexil-fosfino)bifenilla (140,2 mg) e fluoreto de potássio (689 mg, 11,9 mmol) em THF (8 ml) foi aquecida no microondas a 120°C por 40 minutos.

Batelada B: Uma mistura de 4-cloro-3-trifluormetil)benzoato de etila D22 (500 mg, 1,98 mmol), ácido fenil borônico (290 mg, 2,38 mmol), acetato de paládio (2,2 mg), dicicloexilfosfino)bifenila (7 mg) e fluoreto de potássio (344 mg, 5,8 mmol) em THF (4 ml) foi aquecida no microondas a 120°C por 20 minutos.

As misturas de reação dos lotes A e B foram combinadas, filtradas sendo o filtrado concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2 0 a 5% de EtOAc em hexano) dando uma mistura do material de partida e o produto acoplado. Este material foi dissolvido em etanol (10 ml) e NaOH 2M (az) (5 ml) sendo aquecido ao refluxo por 3 horas. Removeu-se o solvente *in vacuo* sendo o resíduo dividido entre DCM e HCl aq. 2M. A camada aquosa foi extraída com mais DCM. As fases orgânicas foram combinadas e concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa na coluna Horizon eluindo com 5 a 100% de MeCN em água rendendo o composto titular como um sólido branco (367 mg) (DN108121-170^{a2}, GSK1869780A). EM(ES): $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ requer 266; encontrado: 265 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Descrição de D24

3-ciano-4-(2-metilpropil)benzoato de metila (D24)

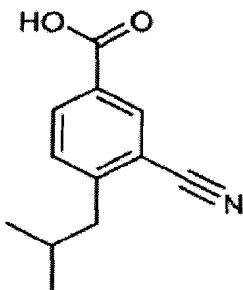


Para 3-ciano-4-[(trifluormetil)sulfonil]oxi)benzoato de metila D19 (1,5 g, 4,85 mmol) adicionou-se bromo(2-metilpropil)zinco (48,5 ml, 24,25 mmol) em tetraidrofurano (50 ml) sob

argônio. Para a solução adicionou-se então complexo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro paládio(II) diclorometano (0,355 g, 0,485 mmol) e a reação foi aquecida ao refluxo por 6 horas. A mistura foi resfriada com água (2 ml) e a seguir filtrada através de celite lavando-se com acetato de etila. Removeu-se o solvente *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (50 ml) e água (50 ml) e a fase orgânica foi seca (separador de fase) removendo-se o solvente *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica, eluindo com EtOAc 0 a 15%, em iso-hexano durante 40 minutos. Dois lotes foram coletados, um dos quais era o composto titular como um óleo incolor (233 mg, 1.072 mmol). δ H (CDCl_3 , 400 MHz): 8.28 (1 H, d), 8.15 (1 H, dd), 7.38 (1 H, d), 3.94, 3H, s), 2.78 (2H, d), 2.02 (1 H, m), 0.96 (6H, d).

10 Descrição de D25

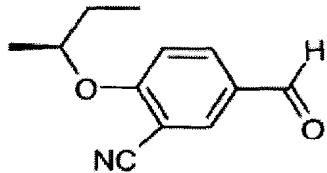
ácido 3-ciano-4-(2-metilpropil)benzóico



3-ciano-4-(2-metilpropil)benzoato de metila D24 (233 mg, 1,072 mmol) foi dissolvido em etanol (4 ml) e hidróxido de sódio aquoso 2M (1 ml, 2 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora. HCl aquoso 2M (10 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com diclorometano (20 ml + 10 ml). As fases orgânicas foram isoladas e secas por separador de fase e combinadas antes do solvente ser removido *in vacuo* dando o composto titular como um sólido branco (203 mg, 0,999 mmol). EM(ES): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ requer 203; encontrado: 202 (M-H⁺)

20 Descrição de D26

5-formil-2-{{(1S)-1-metilpropil}oxi}benzonitrila (D26)

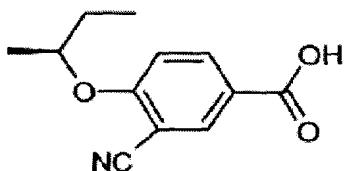


(2S)-2-butanol (0,99 g, 0,013 mol) foi dissolvido em DMF (50 ml) e a solução resfriada para 0°C. A esta adicionou-se hidreto de sódio, (60% de dispersão em óleo mineral, 1,54 g 0,036 mol) pouco a pouco, sendo a mistura agitada a 0°C por 10 minutos após completa adição. Adicionou-se então 2-flúor-5-formilbenzonitrila (2,0 g, 0,013 mol) sendo a mistura de reação deixada aquecer para temperatura ambiente (lentamente em um banho de

gelo) e a mistura de reação foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada para 0°C, resfriada com salmoura e diluída com EtOAc (~25 ml). A mistura foi dividida e a fração orgânica foi extraída com água (~30 ml), sendo os extratos orgânicos combinados secos passando-os através de um cartucho separador de fase sendo evapora da até secura sob pressão reduzida dando o produto bruto. O resíduo bruto foi purificado em um cartucho Biotage 40_M eluindo com uma mistura 20 a 50% de EtOAc em hexano, fornecendo o composto titular (220 mg) como um sólido branco (MS(ES): C₁₂H₁₃NO₂ requer 203; encontrado: 204 (M⁺))

Descrição de D27

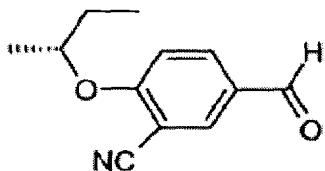
10 ácido 3-ciano-4-{{[(1S)-1-metilpropil]oxi}benzóico (D27)



Para uma solução de 5-formil-2-{{[(1S)-1-metilpropil]oxi}benzonitrila D26 (220 mg, 1,08 mmol) em ácido acético (20 ml) adicionou-se perborato de sódio tetra-hidratado (334 mg, 2,17 mmol), sendo a mistura de reação aquecida a 50°C durante o final de semana. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. Adicionou-se água (50ml, EtOAc (~30 ml) e as camadas foram divididas, sendo a camada aquosa extraída duas vezes mais com EtOAc (~30ml) e os extratos orgânicos combinados foram evaporados até secura sob pressão reduzida para dar o composto titular (245 mg) como um sólido branco acinzentado . EM(ES): C₁₂H₁₃NO₂ requer 219, encontrado: 220 (M⁺).

Descrição de D28

20 5-formil-2-{{[(1R)-1-metilpropil]oxi}benzonitrila (D28)

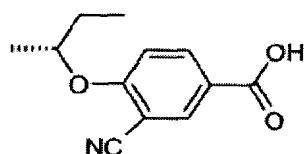


(2R)-2-butanol (0,99 g, 0,013 mol) foi dissolvido em DMF (50 ml) e a solução resfriada para 0°C. A esta adicionou-se hidreto de sódio, (60% de dispersão em óleo mineral (1,54 g 0,036 mol) pouco a pouco, sendo a mistura agitada a 0°C por 10 minutos após completa adição. Adicionou-se então 2-flúor-05-formilbenzonitrila (2,0 g, 0,013 mol) sendo a mistura de reação deixada aquecer para temperatura ambiente (lentamente em um banho de gelo) e a mistura de reação foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura de

reação foi resfriada para 0°C, resfriada com salmoura e diluída com EtOAc (~25 ml). A mistura foi dividida e a fração orgânica foi extraída com água (~30 ml), sendo os extratos orgânicos combinados secos passando-os através de um cartucho separador de fase sendo evaporada até secura sob pressão reduzida dando o produto bruto. O resíduo bruto foi purificado em um cartucho Biotage 40+M eluindo com uma mistura 20 a 50% de EtOAc em hexano, fornecendo o composto titular (310 mg) como um sólido amarelo. δH (d_6 -DMSO, 400 MHz): 9.88 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 8.15 (1 H, d), 7.49 (1 H, d), 4.73-4.81 (1 H, m), 1.63-1.79 (2H, m), 1.33 (3H, d), 0.95 (3H, t).

Descrição de D29

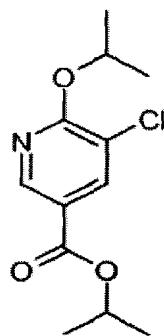
10 ácido 3-ciano-4-{{(1R)-1-metilpropil}oxi}benzóico D29



Para uma solução de 5-formil-2-{{(1R)-1-metilpropil}oxi}benzonitrila D37 (310 mg, 1,53 mmol) em ácido acético (30 ml) adicionou-se perborato de sódio tetra-hidratado (471 mg, 3,05 mmol), sendo a mistura de reação aquecida a 50°C no fim de semana. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* adicionando-se água (~50 ml), EtOAc (~30 ml) sendo 15 as camadas divididas, e a camada aquosa extraída duas vezes com EtOAc (~30 ml) e os extratos orgânicos combinados evaporados até secura sob pressão reduzida dando o composto titular (315 mg) como um sólido acinzentado EM(ES): C₁₂H₁₃NO₂ requer 219, encontrado: 220 (MH⁺).

Descrição de D30

20 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxilato de 1-metiletila (D30)

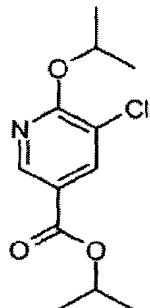


Ácido 5-cloro-6-hidróxi-3-piridinocarboxílico (3,00 g, 17,28 mmol) foi suspenso em tolueno (75 ml) e tratado com carbonato de prata (12,4 g, 24,8 mmol) e 2-iodopropano (6,9 ml, 69,12 mmol) sendo agitado a temperatura ambiente no escuro por 18 horas. A mistura foi filtrada sendo o filtrado evaporado dando o composto titular com impurezas (1.32 g). δH

(d₆-DMSO) 1.31 (6H, d), 1.35 (6H, d), 5.13 (1 H, septeto), 5.40 (1 H, septeto), 8.22 (1 H, d), 8.65 (1 H, d).

Descrição de D30 (procedimento alternativo)

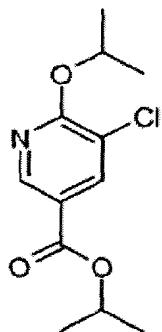
5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxilato de 1-metiletila (D30)



5 Ácido 5-cloro-6-hidróxi-3-piridinocarboxílico (1 g, 5,76 mmol) foi suspenso em tolue-
no (200 ml) e tratado com carbonato de prata (3,97 g, 14,40 mmol) e 2-iodopropano (3 ml,) sendo agitado por 24 horas. Adicionou-se EtOAc (200 ml) e lavou-se com água (200 ml) e NaHCO₃ saturada (50 ml) seguido por água (200 ml. sEcou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se o solvente rendendo 1,0 g do composto titular como um óleo incolor, límpido, que foi emprega-
do sem mais caracterização.

Descrição de D30 (procedimento alternativo)

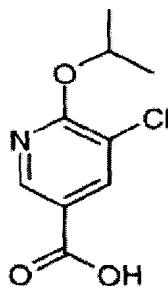
5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxilato de 1-metiletila (D30)



2-iodopropano (12,42 ml, 124 mmol) foi adicionado para uma suspensão de ácido 5-cloro-6-hidróxi-3-piridinocarboxílico (comercialmente disponíveis de Fluka, 5,4 g, 31,1 mmol) e Ag₂CO₃ (21,45 g 78 mmol) em CHCl₃ (200 l) e a reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 dias. O precipitado foi filtrado e o solvente removido *in vacuo* dando o composto titular (4 g, 47%) como um óleo amarelo que foi usado na próxima etapa sem mais purificação (EM(ES) C₁₂H₁₆CINO₃ requer 257, encontrado: 258 [M+H]⁺).

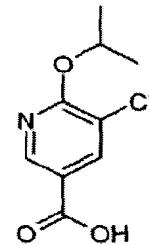
Descrição de D31

20 ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxílico D31



5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxilato de 1-metiletila D30 (1,6 g, 6,21 mmol) em isopropanol (70 ml) e água (35,0 ml) foi tratado com hidróxido de sódio 2N (6,21 ml, 12,42 mmol) e agitado por 3 horas dando um único produto. A evaporação do IPA, acidificado com ácido acético glacial e extração do produto em EtOAc (100 ml), e secagem em Mg-SO₄ evaporando-se o solvente, rendeu 1,30 g do composto titular como um sólido branco.
5 EM (ES) C₉H₁₀³⁵ClNO₃ requer 215; encontrado: 214 [M-H]⁺.

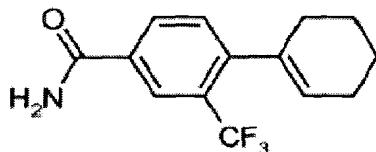
Descrição de D31 (procedimento alternativo)



ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxílico Hidróxido de sódio
(29,1 ml, 58,2 mmol) foi adicionado para uma solução de 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-
10 piridinocarboxilato de 1-metiletila D30 (3 g, 11,64 mmol) em metanol (25 ml) e agitado a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado antes da neutralização com HCl 2M extraíndo-se com éter. Foi seco a seguir sobre sulfato de magnésio e evaporado para dar um sólido branco com impurezas. A trituração com DCM deu o composto titular com um sólido branco puro EM (ES) C₉H₁₀³⁵ClNO₃ requer 215; encontrado: 216 [M-H]⁺.

15 Descrição de D32

4-(1-cicloexen-1-il)-3-(trifluormetil)benzamida (D32)

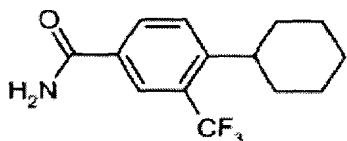


4-bromo-3-(trifluorometil)benzonitrila (comercial) 1,2 g, 4,80 mmol), ácido 1-cicloexen-1-ilboronico (0,907 g, 7,20 mmol), metóxido de sódio (0,778 g, 14,40 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,337 g, 0,480 mmol) foram adicionados para metanol

seco (12 ml) sendo a mix aquecida no microndas a 80°C durante 10 minutos. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (40 ml) e água (40 ml) e a fase orgânica foi lavada com mais água (40 ml). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada sendo o solvente removido *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, eluindo com 0-5 75% de acetato de etila em hexanos dando o composto titular como um sólido branco (1,02 g) EM (ES) $C_{14}H_{14}F_3NO$ requer 269; encontrado: 270 (MH $+$).

Descrição de D33

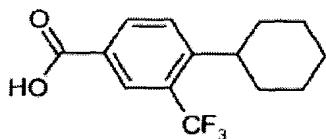
4-cicloexil-3-(trifluormetil)benzamida (D33)



10 4-(1-cicloexen-1-il)-3-(trifluormetil)benzamida D32 (850 mg, 3,16 mmol) foi dissolvi- do em metanol (63 ml) e hidrogenado usando uma Cuba H. usando-se paládio em carbono a 40°C com uma velocidade de fluxo de 2 ml/minutos. O solvente foi removido *in vacuo* dando o composto titular como um sólido branco (822 mg) EM (ES) $C_{14}H_{16}F_3NO$ requer 271; encontrado: 282 (MH $+$).

Descrição de D34

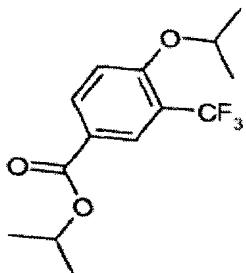
15 ácido 4-cicloexil-3-(*trifluormetil)benzóico (D34)



Para uma solução de 4-cicloexil-3-(trifluormetil)benzamida D33 (822 mg, 3,03 mmol) em etanol (40 ml) adicionou-se hidróxido de potássio (1.700 g, 30,3 mmol) e água (5 ml) sendo a reação aquecida para 90°C (temperatura de bloqueio) durante 3 horas agitando-20 se a temperatura ambiente por 16 horas. Adicionou-se mais hidrogênio (1.700 g, 30,3 mmol) sendo a reação aquecida ao refluxo por 27 horas. Mais 5 ml de água foram adicionados, sendo a reação aquecida por 66 horas (fim de semana). A mistura de reação foi concentra-25 da *in vacuo* e o resíduo dividido entre acetato de etila (25 ml) e ácido clorídrico aquoso (2M, 25 ml). A camada aquosa foi extraída mais ainda com acetato de etila (25 l) e as fases orgânicas combinadas secas ($MgSO_4$), filtradas sendo o solvente removido *in vacuo* dando o composto titular como um sólido branco (737 mg) EM (ES) $C_{14}H_{16}F_3NO$ requer 272; encontrado: 271 (M-H $+$).

Descrição de D35

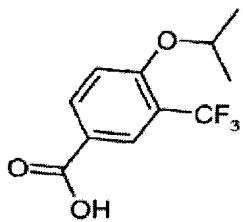
4-[(1-metiletil)oxi]3-(trifluormetil)benzoato de 1-metiletila (D35)



Uma mistura de ácido 4-hidróxi-3-(trifluormetil)benzóico (comercial) (450 mg, 2,18 mmol) 2-iodopropano (445 µl, 4,36 mmol) e carbonato de potássio (603 mg, 4,36 mmol) em 5 N,N'-dimetilformamida (40 ml) foi aquecida a 70°C por 4 horas antes de ser adicionado mais 2-iodopropano (218 µl, 2,18 mmol) continuando-se o aquecimento por 18 horas. O sólido inorgânico foi filtrado e lavado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e dividido entre acetato de etila (150 ml) e água (150 ml) contendo algum hidróxido de sódio. A camada orgânica foi seca (separador de fase) e concentrada *in vacuo* dando o composto 10 titular (704 mg) como um óleo amarelo, EM(ES) C₁₄H₁₇F₃O₃ requer 290; encontrado: 291 (MH⁺).

Descrição de D36

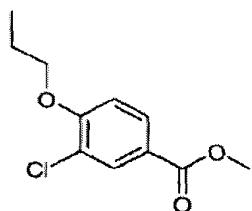
ácido 4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)benzóico (D36)



Para uma mistura de 4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)benzoato de 1-metiletila D35 (704 mg, 2,43 mmol) em etanol (110 ml) adicionou-se hidróxido de sódio aquoso (2M, 12,2 ml < 24,3 mmol) sendo a reação aquecida ao refluxo por 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* sendo o resíduo dividido entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml) e acidificada com ácido clorídrico aquoso (2M, 13 ml) A camada aquosa foi extraída mais ainda com acetato de etila (100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas *in vacuo* dando o composto titular como um sólido amarelo (563 mg), EM (ES) C₁₁H₁₁F₃NO₃ requer 248; encontrado: 247 (M-H⁺).

Descrição de D37

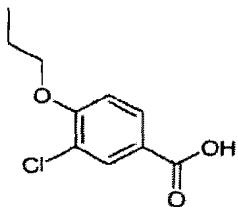
3-cloro-4-(propiloxi)benzoato de metila (D37)



4-hidróxi-3-clorobenzoato de metila (10 g, 53,6 mmol) foi dissolvido em DMF (110 ml) sendo a seguir adicionado carbonato de potássio (14,8g, 107,2) seguido por iodeto de n-propila (10,4 ml, 107,2 mmol). A reação foi aquecida para 70°C durante a noite, filtrada e a seguir o filtrado foi dividido entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, seca e evaporada dando o composto titular como um óleo amarelo (12,37 g EM (ES) $C_{11}H_{13}^{35}ClO_3$ requer 228; encontrado: 229 (MH^+)).

Descrição de D38

ácido 3-cloro-4-(propilóxi)benzóico (D38)

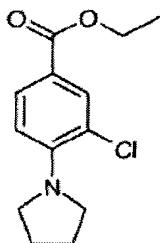


Uma solução de 3-cloro-4-(propilóxi)benzoato de metila D37 RD108825-58-B1)

(12,22 g 0,553 mol) em etanol (40 ml) e NaOH 2M aq. (40 ml) foi aquecida a 60°C por 3 horas. A reação foi deixada resfriar e a seguir, deixada a temperatura ambiente durante o final de semana. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de HCl diluído aq. e EtOAc. A camada orgânica foi separadas,s eca e evaporada dando um sólido que foi triturado com éter dando o composto titular como um sólido branco (7,7 g). EM (ES) $C_{10}H_{11}^{35}ClO_3$ requer 214; encontrado: 213 ($M-H^+$).

Descrição de D39

3-cloro-4-(1-pirrolidinil)benzoato de etila (D39)



Uma mistura de 4-bromo-3-clorobenzoato de etila D16 (2,53 g, 9,62 mmol) pirrolidina (1,03 ml, 12,5 ml), terc-butóxido de sódio (1,29 g, 13,5 mmol), BINAP (196 mg, 0,29 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (58 mg, 0,10 mmol) em tolueno (120 ml) foi

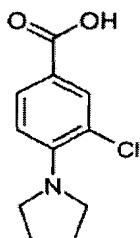
aquecida ao refluxo sob argônio por 3 horas. A reação foi deixada resfriar sendo filtrada. O sólido foi lavado com tolueno e a seguir concentrando-se o filtrado. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (150 ml) e água (100 ml) com adição de bicarbonato de sódio aquoso (50 ml). A fase orgânica foi seca (separador de fase) e concentrada dando um óleo laranja.

- 5 O óleo foi purificado por cromatografia de fase reversa, eluindo a 5-100% de acetonitrila em água dando o composto titular como um óleo laranja (600 mg). Este continha algumas impurezas. EM (ES) $C_{13}H_{16}^{35}ClNO_2$ requer 253; encontrado: 254 (MH^+).

O composto titular adicional (85 mg) foi produzido por um método semelhante.

Descrição de D40

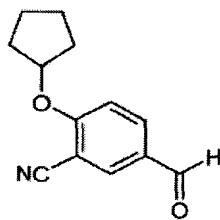
- 10 ácido 3-cloro-4-(1-pirrolidinil)benzóico (D40)



- Uma mistura de 3-cloro-4-(1-pirrolidinil)benzoato de etila D39 (685 mg, 2,71 mmol) e hidróxido de sódio aquoso (2M, 1,36 ml, 2,72 mmol) em etanol (15 ml) foi aquecida a 40°C por 17 horas. Adicionou-se mais hidróxido de sódio (1,36 ml, 2,72 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida por mais 8 horas. A mistura foi concentrada sendo o resíduo dissolvido 15 em água (100 ml). A fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 100 ml) sendo acidificada para pH 6. Formou-se um sólido branco sendo nesse caso, filtrado, lavado com água e seco em um forno a vácuo dando o composto titular como um sólido branco acinzentado (362 mg) EM (ES) $C_{11}H_{12}^{35}ClNO_2$ requer 225; encontrado: 226 (MH^+).

Descrição de D41

- 20 2-(ciclopentilóxi)-5-formilbenzonitrila (D41)

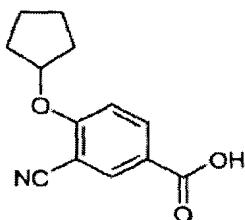


- Uma solução de ciclopentanol (1,15 g, 0,013 mol) em DMF (50 ml) foi resfriada para 0°C. Adicionou-se hidreto de sódio (1,54 g, 0,016 mol) em partes, para a solução e a mistura foi agitada a 0°C por 10 minutos, após o término da adição. adicionou-se então 3-ciano-4-fluorbenzaldeído (comercial (2,0 g, 0,0132 mol) e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada pra 0°C adicio-

nando-se salmoura, sendo a mistura diluída com acetato de etila (~25 ml) e dividida; a camada orgânica foi lavada com água (~30 ml) e passada através de um cartucho de separação de fase para secar. A solução foi concentrada *in vacuo* sendo o resíduo purificado por Biotage SP4, 40 M com 20 a 60% de acetato de etila/hexano como eluente. O produto contendo as frações foi concentrado *in vacuo* rendendo o composto titular (1,02 g, 4,2 mmol) como um líquido amarelo EM (ES) requer C₁₃H₁₃NO₂ 215; encontrado: 216 (MH⁺).

5 Descrição de D42

ácido 3-ciano-4-(ciclopentilóxi)benzóico (D42)

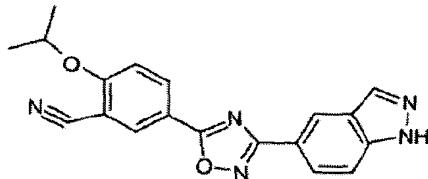


Para uma solução de D41 (0,13 g, 0,604 mmol) em ácido acético (20 ml) a 50°C adicionou-se perborato de sódio tetra-hidratado (0,186 g, 1,208 mmol) em porções. A mistura de reação foi agitada a 50°C durante a noite. Continuou-se agitação a 50°C por 48 horas, adicionando-se perborato de sódio tetra-hidratado (0,093 g, 0,604 mmol) para a mistura de reação com agitação por mais 2 dias, sendo a mistura de reação deixada repousar por 2 dias a temperatura ambiente.

15 Removeu-se o solvente *in vacuo* sendo a mistura dividida entre acetato de etila (~20 ml) e água (~20 ml), a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x ~15 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* rendendo o composto titular (106 mg, 0,435 mmol) como um sólido amarelo. EM (ES) requer C₁₃H₁₃NO₃ 231; encontrado: 230 (M-H⁺).

20 Descrição de D43

5-[3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrila (D43)

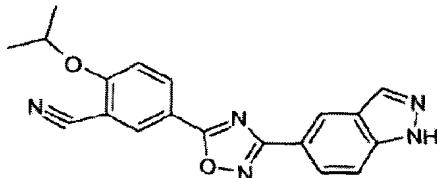


ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico (pode ser preparado como descrito em WO2005/58848) (1,52 g), EDAC (2,14 g) e HOBt (1,51 g) foram dissolvidos em dimetilformamida (30 ml) e a seguir agitados por 5 minutos. Adicionou-se N-hidróxi-1H-indazol-5-carboximidamida D2 (1,3 g) e a reação foi aquecida a 80°C por 6 horas deixando-se resfriar durante a noite. Removeu-se o solvente *in vacuo* sendo o produto bruto dividido entre EtOAc e u bicarbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi separada, seca, e evaporada até

segura *in vacuo*. O sólido resultante foi triturado com éter e acetato de etila, lavado com metanol e éter dando o composto titular (816 mg) como um sólido rosa. EM (ES) : C₁₉H₁₅NO₂ requer 345; encontrado: 346 (MH⁺).

Descrição de D43 (procedimento alternativo)

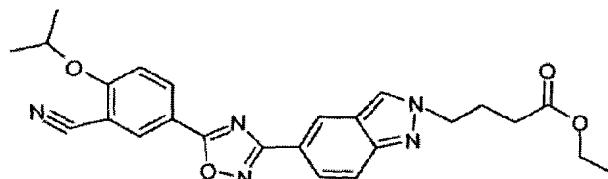
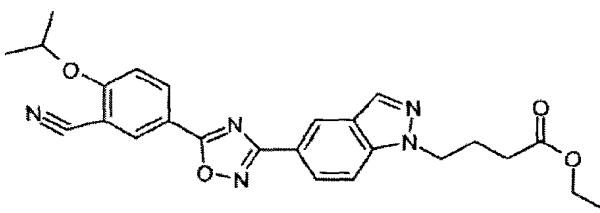
5 5-[3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrila (D43)



Cloreto de 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoila D106 (545 mg, 2,437 mmol) e N-hidróxi-1H-indazol-5-carboximidamida D2 (685 mg, 2,437 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila (30 ml) antes da adição de trietilamina (0,374 ml, 2,68 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas a seguir 80°C por 48 horas, então resfriada 10 para temperatura ambiente. O precipitado que se formou foi filtrado e dissolvido em EtOAc lavando-se com água, evaporando-se sendo cromatografado (EtOAc 0 a 15% em cicloexano) para conferir o composto titular (170 mg, 17% como um sólido rosa. EM (ES) : C₁₉H₁₅N₅O₂ requer 345; encontrado: 346 (MH⁺).

Descrição de D44 e D45

15 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanoato de etila (D44) e
4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanoato de etila (D45)

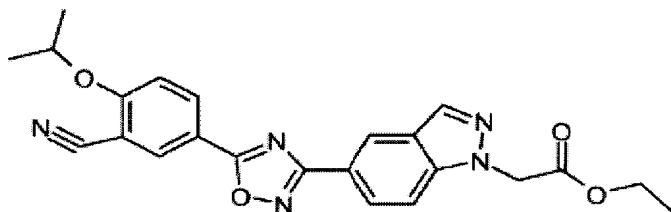


20 5-3-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrila D43) (200 mg, 0,58 mmol) foi dissolvido em DMF (5 ml) e Cs₂CO₃ (567 mg, 1,74 mmol) e 4-bromobutanoato de etila (0,166 ml, 1,16 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida para

80°C por 12 horas, deixando-se resfriar. A mistura de reação foi dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca e evaporada *in vacuo* gerando o produto bruto que foi purificado por cromatografia flash (EtOAc/petrol 1:6 a 1:1) conferindo 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoato de etila (D44) (151 mg) como um sólido branco. δH (d₆-DMSO) 1.14 (3H, t), 1.39 (6H, d), 2.04-2.18 (2H, m), 2.31 (2H, t), 4.01 (2H, q), 4.51 (2H, t), 4.99 (1 H, septeto), 7.57 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 8.08 (1 H, dd), 8.29 (1 H, d), 8.43 (1 H, dd), 8.52 (1 H, d), 8.57-8.58 (1 H, m). EM (ES): C₂₅H₂₅N₅O₄ requer 459; encontrado: MH⁺ 460 e RD108825-187A2 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanoato de etila (D45) (66 mg) como um sólido branco. δH (d₆-DMSO) 1.16 (3H, t), 1.37 (6H, d), 2.14-2.26 (2H, m), 2.32 (2H, t), 4.03 (2H, q), 4.51 (2H, t), 4.99 (1 H, septeto), 7.57 (1 H, d), 7.78- 7.80 (1 H, m), 7.89 (1 H, dd), 8.42 (1 H, dd), 8.52 (1 H, d), 8.57-8.58 (1 H, m), 8.62 (1 H, s). EM (ES) C₂₅H₂₅N₅O₄ requer 459; encontrado: (MH⁺) 460.

Descrição de D46

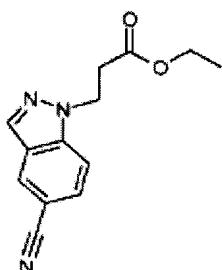
5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]acetato de etila (D46)



Preparado de modo similar a D44 a partir de 5-[3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrila D43 e bromoacetato de etila. O material bruto foi purificado por trituração com éter dietílico conferindo o composto titular como um sólido amarelo. EM (ES) C₂₃H₂₁N₅O₄ requer 431; encontrado: (MH⁺) 432.

Descrição de D47

3-(5-ciano-1H-indazol-1-il)propanoato de etila (D47)

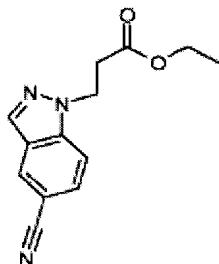


Para uma solução de 1H-indazol-5-carbonitrila D1 (2,8 g, 19,72 mmol) em DMF (60 ml) adicionou-se carbonato de césio (12,86 g, 39,4 mmol) seguido por 3-bromopropanoato

de etila (3,8 ml, 29,6 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 3 horas deixando-se resfriar. O solvente foi removido *in vacuo* e o material bruto foi dividido entre EtOAc (X2) e água, sendo os extratos orgânicos combinados secos e evaporados. O produto bruto passou por azeotropia com tolueno sendo purificado por cromatografia flash (EtOAc/hexano 1:3) dando 3,7 5g de um sólido rosa que, após trituração com hexano rendeu o composto titular (3,2 g) como um sólido rosa. EM (ES) C₁₃H₁₃N₃O₂ requer 243; encontrado: (MH⁺) 244.

5 Descrição de D47 (procedimento alternativo)

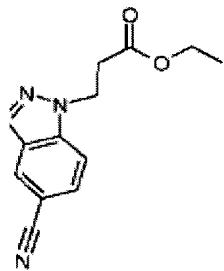
3-(5-ciano-H-indazol-1-il)propanoato de etila (D47)



Para uma solução de 1H-indazol-5-carbonitrila D1 (3,88 g, 27,3 mmol) em DMF (85 ml) adicionou-se carbonato de célio (17,8 g, 54,6 mmol) seguido por 3-bromopropanoato de etila (3,5 ml, 27 mmol) e 3-cloropropanoato de etila (3,3 g, 24,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 4 horas deixando-se resfriar. O solvente foi removido *in vacuo* e o material bruto foi dividido entre EtOAc e água, sendo os extratos orgânicos separados, lavados com salmoura, secos e evaporados. O produto bruto passou por azeotropia com tolueno sendo purificado por cromatografia flash (EtOAc/hexano 1:9 a 1:1) dando 3,84 g de uma goma amarela. Dados EM são como os do Exemplo anterior.

10 Descrição de D47 (procedimento alternativo)

3-(5-ciano-1H-indazol-1-il)propanoato de etila (D47)

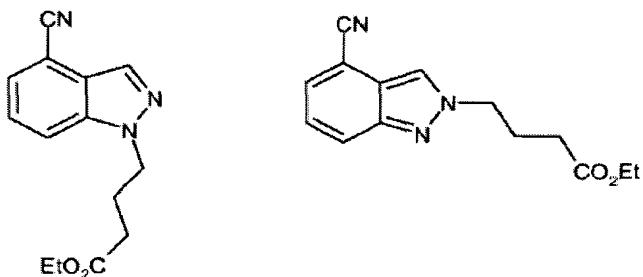


1H-indazol-5-carbonitrila D1 (3,5 g, 24,45 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (60 ml) adicionou-se carbonato de célio (15,93 g, 48,9 mmol) seguido por adição de 3-bromopropanoato de etila (4,68 ml, 36,7 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 4 horas. Diluiu-se com EtOAc e lavou-se com água (3 x 40 ml) secou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se. A mistura foi purificada por cromatografia flash eluindo com EtOAc/iso-hexano 10-30%, a seguir 10-20% para dar (3,682 g) para o primeiro isômero (óleo

amarelo) e (1,509 g) para o segundo isômero (sólido rosa) A análise do primeiro isômero por ¹H RMN indicou que, o isômero 1 ficou contaminado com o isômero 2 (cerca de 20%) δH (d_6 -DMSO, 400MHz) 1.05 (3H, t), 2.95 (2H, t), 3.97 (2H, q), 4.69 (2H, t), 7.74 (1 H, dd), 7.92 (1 H, dt), 8.28 (1 H, d), 8.38 (1 H, dd). EM (ES⁺): C₁₃H₁₃N₃O₂ requer 243; encontrado: (MH⁺) 5 244.

Descrição de D48

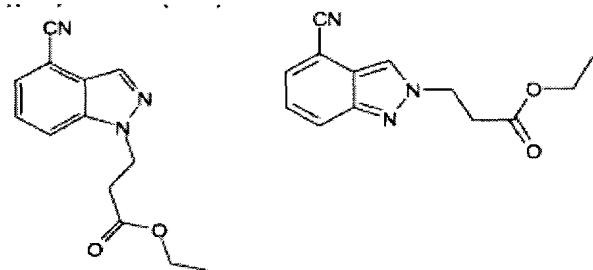
Uma mistura de 4-(4-ciano-2H-indazol-2-il)butanoato de etila & 4-(4-ciano-1H-indazol-1-il)butanoato de etila (D48)



Uma mistura de 4-bromobutanoato de etila (5,36 ml, 37,4 mmol), 1H-indazol-4-carbonitrila (2,68 g, 18,72 mmol) e carbonato de céssio (18,30 g 56,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 ml) foi aquecida a 80°C por 90 minutos. Resfriou-se, diluiu-se com EtOAc/água e os orgânicos foram lavados com 3 x 30 ml de água, secos (sulfato de magnésio) e evaporados. A purificação por cromatografia flash eluindo com EtOAc/hexano 1:3 rendeu a mistura titular de isômeros (4,7 g) como um óleo amarelo. EM (ES) C₁₄H₁₅N₃O₂ requer 10 15 257; encontrado: (MH⁺) 258.

Descrição de D49

Uma mistura de 3-(4-ciano-2H-indazol-2-il)propanoato de etila & 3-(4-ciano-1H-indazol-1-il)propanoato de etila (D49)

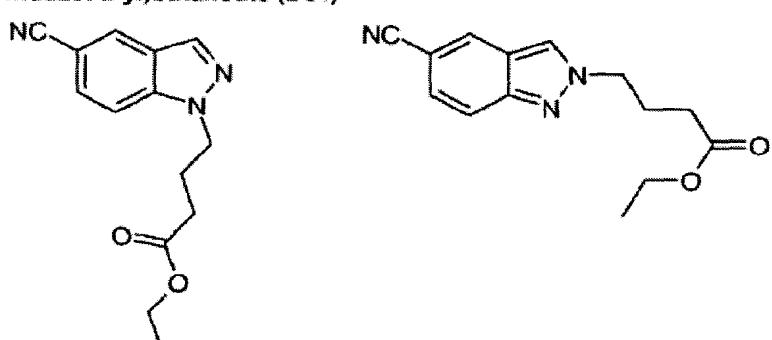


Uma mistura de 3-bromopropanoato de etila (1,808 g, 9,99 mmol), 1H-indazol-4-carbonitrila (0,715g, 4,99 mmol) e carbonato de céssio (4,88 g, 14,98 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) foi agitada e aquecida a 80°C por 2 horas. Foi resfriada, diluída com acetato de etila (40 ml) e água (40 ml) e os orgânicos lavados com 3 x 15 ml de água, secos (sulfato de magnésio) evaporados e purificados por cromatografia flash eluindo com acetato de etila/hexano 3:7 dando 1,19 g de um óleo incolor que, cristalizou lentamente

em um sólido branco. RMH e LC/EM demonstrou ser uma mistura de isômeros \pm 3:1. EM (ES) $C_{13}H_{13}N_3O_2$ requer 243; encontrado: (MH^+) 244.

Descrição de D50 e D51

5 4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)butanoato de etila (D50) e 4-(5-ciano-2H-indazol-2-il)butanoato de etila (D51)

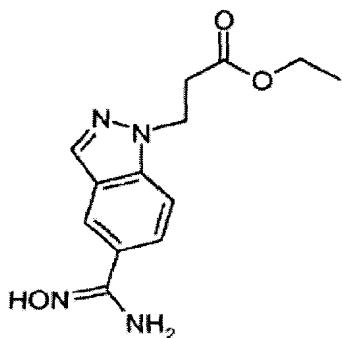


Para uma solução de 1H-indazol-carbonitrila D1 (1,93 g, 13,59 mmol) em DMF (45 ml) adicionou-se carbonato de césio (9,1 g, 27,9 mmol) e a seguir 4-bromobutanoato de etila (2,92 ml, 20,4 mmol). A reação foi aquecida a 80°C por 6 horas. A maior parte do DMF foi removida *in vacuo* sendo o material resultante dividido entre acetato de etila e água, os orgânicos foram lavados com salmoura, secos e evaporados para dar 4 g de uma goma. O material bruto foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc em hexanos 1:4. Isolou-se o ponto da reação de topo para Dara RD107973-39B1, que foi identificada como 4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)butanoato de etila D50. δ H (d_6 -DMSO) 1.13 (3H, t), 2.04-2.13 (2H, m), 2.29 (2H, t), 3.99 (2H, q), 4.51 (2H, t), 7.74 (1 H, dd), 7.88 (1 H, d), 8.28 (1 H, d), 8.41-8.44 (1H, m). EM(ES): $C_{14}H_{15}N_3O_2$ requer 257; encontrado: (MH^+) 258.

O ponto de reação inferior foi isolado para dar o composto titular δ H (d_6 -DMSO) 1.15 (3H, t), 2.15-2.22 (2H, m), 2.31 (2H, t), 4.01 (2H, q), 4.49-4.55 (2H, m), 7.48 (1 H, dd), 7.78 (1 H, dd), 8.43-8.44 (1 H, m), 8.67 (1 H, d). $C_{14}H_{15}N_3O_2$ requer 257: encontrado: (MH^+) 258.

20 Descrição de D52

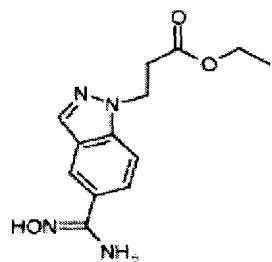
3-{5-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D52)



3-(5-ciano-1-H-indazol-1-il)propanoato de etila D47 (1 g, 4,11 mmol) foi dissolvido em etanol (30 ml) e bicarbonato de sódio (1,73 g, 20,55 mmol) adicionando-se cloridrato de hidroxilamina (571 mg, 8,22 mmol). A reação foi aquecida a 50°C durante a noite sendo a seguir resfriada. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo lavado com etanol. O filtrado foi 5 evaporado até secura *in vacuo* e o composto titular bruto resultante (1,06g) foi usado nas reações subsequentes.

Descrição de D52 (procedimento alternativo)

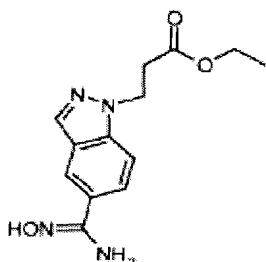
3-{5-[(hidroxiamino)(imino)métil]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D52)



3-(5-ciano-1-H-indazol-1-il)propanoato de etila D47 (1 g, 4,11 mmol) foi dissolvido 10 em etanol (30 ml) e bicarbonato de sódio (1,73 g, 20,88 mmol) adicionando-se cloridrato de hidroxilamina (571 mg, 8,22 mmol). A reação foi deixada a temperatura ambiente durante a noite sendo a seguir aquecida para 50°C, por 4 horas a seguir resfriada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo lavado com etanol. O filtrado etanólico foi evaporado até secura *in vacuo* e a seguir triturado com éter dando o composto titular (764 mg) como 15 um sólido branco de aproximadamente 90% de pureza. EM(ES): C₁₃H₁₆N₄O₃ requer 276: encontrado: (MH⁺) 277.

Descrição de D52 (procedimento alternativo)

3-{5-[(hidroxiamino)(imino)métil]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D52)

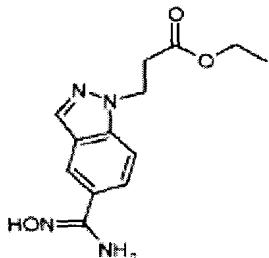


3-(5-ciano-1-H-indazol-1-il)propanoato de etila D47 (3,84 g, 15,8 mmol) foi dissolvi- 20 do em etanol (100ml) e bicarbonato de sódio (6,6 g, 79 mmol) adicionando-se cloridrato de hidroxilamina (3,3 g, 47,4 mmol). A reação foi aquecida a 50°C por um período de 11 horas sendo a seguir resfriada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo lavado com etanol. O filtrado foi evaporado até secura *in vacuo* e o sólido resultante foi triturado com éter gerando o composto titular (3,79 g) como um sólido branco EM(ES): C₁₃H₁₆N₄O₃

requer 276: encontrado: (MH^+ 277).

Descrição de D52 (procedimento alternativo)

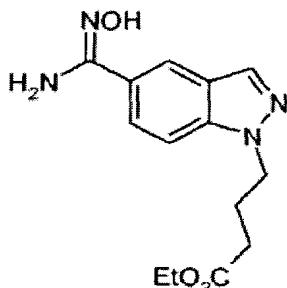
3-{5-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D52)



- 3-(5-ciano-1H-indazol-1-il)propanoato de etila D47 (3,6 g, 14,80 mmol) foi dissolvi-
 5 do em etanol (40ml), adicionando-se cloridrato de hidroxilamina (2,057 g, 29,6 mmol) e bi-
 carbonato de sódio (6,22 g, 74,0 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C durante a noite, a
 seguir resfriada, filtrada e o filtrado evaporado e dissolvido em EtOAc, lavado com água (3 x
 020 ml) seco sobre MgSO₄ e novamente evaporado dando (1,75 g de produto. Um adicional
 de 0,290 g de cristais brancos foram recuperados do evaporador rotativo. EM(ES):
 10 C₁₃H₁₆N₄O₃ requer 276: encontrado: (MH^+ 277).

Descrição de D53

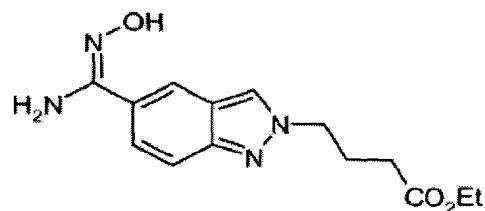
4-{5-[(hidroxiamino)imino)methyl]-1H-indazol-1-il}butanoato de etila (D53)



Este composto foi preparado por um método semelhante ao descrito acima para
 D50 RD107973-039B1. EM(ES): C₁₄H₁₈N₄O₃ requer 290: encontrado: (MH^+ 291).

- 15 **Descrição de D54**

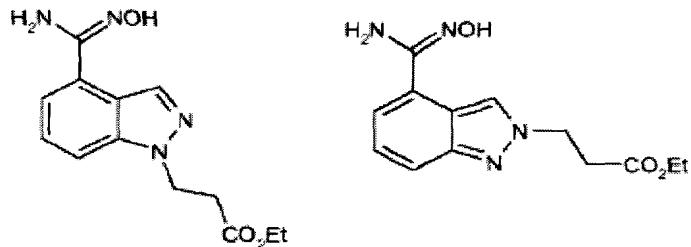
4-{5-[(hidroxiamino)imino)methyl]-2H-indazol-2-il}butanoato de etila (D54)



Este composto foi preparado por um método semelhante ao descrito acima a partir
 de 4-(5-ciano-2H-indazol-2-il)butanoato de etila D51 EM(ES): C₁₄H₁₈N₄O₃ requer 290: encon-
 trado: (MH^+ 291).

Descrição de D55

Uma mistura de 3-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2H-indazol-2-il}propanoato de etila & 3-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D55)



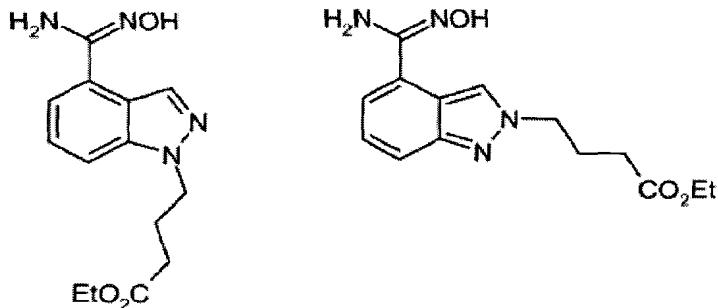
Uma mistura de 3-(4-ciano-2H-indazol-2-il)propanoato de etila e 3-{4-ciano-1H-indazol-1-il}propanoato de etila D49 (1,2 g, 4,938 mmol). (A amostra constava de uma mistura 3:1 de isômeros 1 e 2), cloridrato de hidroxilamina (0,686 g, 9,87 mmol) e bicarbonato de sódio (2,071 g, 24,66 mmol) em etanol (15 ml) foram aquecidos a 50°C por 3 horas. O sólido foi filtrado sendo evaporado até secura conferindo 1,4) de um óleo incolor. LCEM e RMN confirmaram a mistura de isômeros ~3:1. EM(ES): C₁₃H₁₆N₄O₃ requer 276: encontrado: (MH⁺

5 277.

10 277.

Descrição de D56

Uma mistura de 4-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2H-indazol-2-il}butanoato de etila & 4-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1H-indazol-1-il}butanoato de etila (D56)



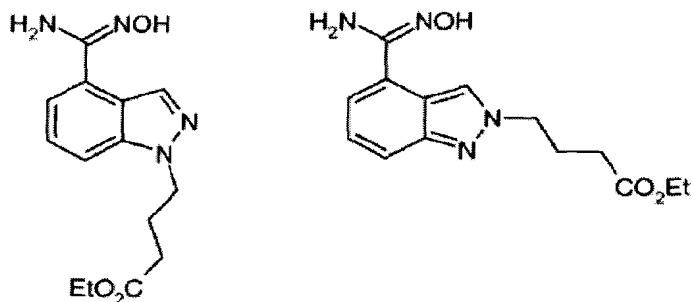
Uma mistura de 4-(4-ciano-2H-indazol-2-il)butanoato de etila e 4-{4-ciano-1H-indazol-1-il}butanoato de etila D48 (0,249 g, 0,968 mmol). (A amostra constava de uma mistura ~3:2 de isômeros 1 e 2), cloridrato de hidroxilamina (0,135 g, 1,936 mmol) e bicarbonato de sódio (0,407 g, 4,84 mmol) em etanol (5 ml) foi agitada e aquecida a 80°C por 90 minutos, a seguir diluída com acetato de etila (30 ml) água (50 ml) sendo os orgânicos secos em sulfato de magnésio e evaporados conferindo a mistura do titulo (270 mg) como uma goma incolor. LC/EM: C₁₄H₁₈N₄O₃ requer 290: encontrado: (MH⁺ 291.

15 291.

20 291.

Descrição de D56 (procedimento alternativo)

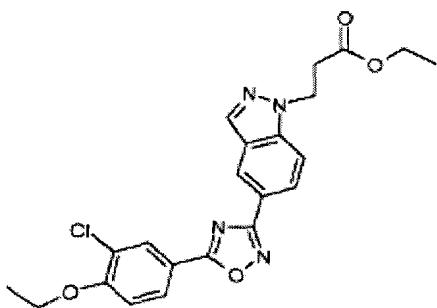
Uma mistura de 4-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2H-indazol-2-il}butanoato de etila & 4-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1H-indazol-1-il}butanoato de etila (D56)



Uma suspensão de: uma mistura de 4-(4-ciano-2H-indazol-2-il)butanoato de etila e 4-(4-ciano-1H-indazol-1-il)butanoato de etila D48 (4,7 g, 9,13 mmol). (A amostra constava de uma mistura ~2:1 de isômeros 1 e 2), cloridrato de hidroxilamina (2,54 g, 36,5 mmol) e bicarbonato de sódio (7,67 g, 91mmol) em etanol (50 ml) foi agitada e aquecida a 50°C por 3 horas, resfriada e evaporada sendo dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi seca (sulfato de magnésio) evaporada e triturada com éter dando o composto titular (4 g) como um sólido branco. RMN e LC/EM mostrou uma mistura 2:1 de isômeros. EM(ES): C₁₄H₁₈N₄O₃ requer 290: encontrado: (MH⁺) 291.

Descrição de D57

10 3-(5-{5-[3-cloro-4-(etiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)propanoato de etila (D57)

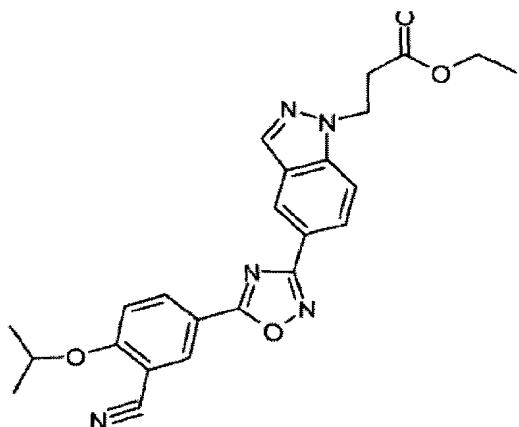


15 3-{5-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D52) 265 mg, 0,96 mmol) e ácido 3-cloro-4-(etiloxi)benzóico D57 (192 mg, 0,96 mmol) foram agitados juntos em DMF (5 m a 80°C adicionando-se EDAC (203 mg) e HOBt (142 mg). quando a reação foi julgada como finalizada (análise por LCEM) foi resfriada sendo a mistura de reação dividida entre EtOAc e solução de bicarbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi separada e lavada com água, seca e evaporada sendo triturada com etanol dando o composto bruto. A purificação por cromatografia flash (EtOAc/hexano 1:3 a 1:1) rendeu o composto titular (87 mg) com um sólido branco. EM(ES): C₂₂H₂₁³⁵ClN₄O₃ requer 440: encontrado: (MH⁺) 441.

Descrição de D58

20 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-

ii]propanoato de etila (D58)

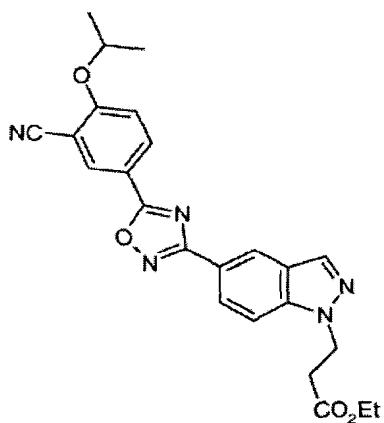


3-{5-[(hidroxiamino)(imino)methyl]-1H-indazol-1-yl}propanoato de etila D52) (265 mg, 0,96 mmol), ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico podem ser preparados como descrito em WO 2005/58848) (197 mg, 0,96 mmol), EDAC (203 mg) e HOBt (142 mg) foram agitados em DMF (5 ml) a 80°C por 2 horas. A agitação a temperatura ambiente realizou-se durante o fim de semana em seguida foi aquecida a 80°C por mais 4 horas. A mistura de reação foi resfriada e dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca e evaporada até secura *in vacuo*. O material bruto foi purificado pro cromatografia flash rendendo o composto titular (214 mg) como um sólido branco.

EM(ES): C₂₄H₂₃N₅O₄ requer 445: encontrado: (MH⁺ 446.

Descrição de D58 (procedimento alternativo)

3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]propanoato de etila (D58)



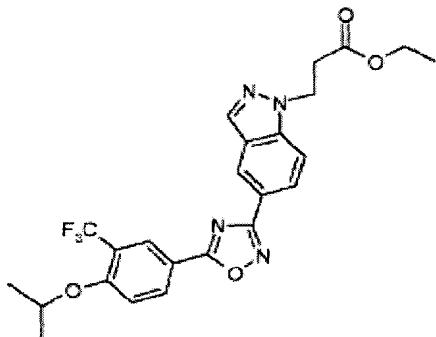
Uma mistura de ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxibenzóico(pode ser preparada como descrito em WO2005/58848) (371 mg, 1,81 mmol), EDAC (547 mg, 2,85 mmol) e HOBt (437 mg, 2,85 mmol) em DMF (5 ml) foi deixada repousar a temperatura ambiente por 10 minutos. Adicionou-se 3-{5-[(hidroxiamino)(imino)methyl]-1H-indazol-1-yl}propanoato de etila (D52) 9500 mg, 1,81 mmol) deixando-se repousar durante a noite a temperatura ambiente.

Adicionou-se eDAC (200 mg, (1,04 mmol) e deixou-se repousar por 24 horas. A mistura foi aquecida a 80°C por 2 dias, repousando a temperatura ambiente a cada noite. A mistura foi aquecida a 80°C por mais 4 horas. Adicionou-se EtOAc (50 ml) e lavou-se com água (60 ml), NaHCO₃ sat (60 ml) e água (60 ml). A camada de EtOAc foi seca (MgSO₄) sendo o solvente evaporado. A trituração com etanol conferiu o composto titular 9523 mg) com um sólido bege. EM(ES): C₂₄H₂₃N₅O₄ requer 445: encontrado: (MH⁺ 446.

5

Descrição de D59

3-(5-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]fenil]-3-(trifluormetil)fenil}-1,2,4-oxadiazol-4-3il}-1H-indazol-1-il)propanoato de etila (D59)



10

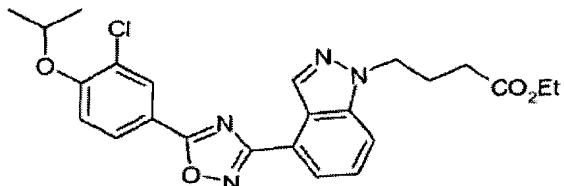
Ácido 4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)benzóico D36 (100 mg, 0,4 mmol) foi dissolvido em DMF (5 ml) e a seguir EDAC (115 mg, 0,6 mmol) e HOBr (81 mg, 0,6 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada por 30 minutos sendo adicionado 3-{5-[(hidroxiamino)(imino)methyl]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila D52 (111 mg, 0,40 mmol) e a reação foi aquecida durante a noite a 80°C. Mais EDAC (50 mg) foi adicionado e a reação foi aquecida por mais 4 horas. Adicionou-se mais EDAC (20 mg) e a reação foi aquecida durante a noite. A mistura de reação foi adicionada para uma mistura de acetato de etila e bicarbonato de sódio, sendo os orgânicos separados e a fase aquosa extraída com mais acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos e evaporados dando o produto bruto. Este material foi purificado por cromatografia flash (SiO₂) rendendo o composto titular (82 mg). EM(ES): C₂₄H₂₃F₃N₄O₄ requer 488: encontrado: (MH⁺)489.

15

20

Descrição de D60

4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoato de etila (D60)



25

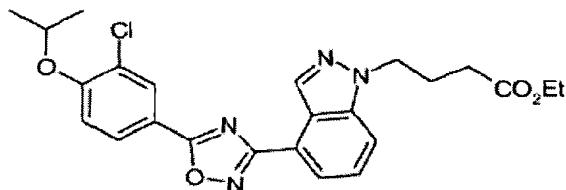
Uma mistura de 4-{[(hidroxiamino(imino)methyl]-2H-indazol-2-il}butanoato de etila &

4-{4-[(hidroxiamino(imino)metil]-1H-indazol-1-il}butanoato de etila D56 (0,27 g, 0,930 mmol), (uma mistura 3:1 de isômeros 1 e 2), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxibenzóico (D3) (0,200 g, 0,930 mmol), EDC (0,196 g, 1,023 mmol) e HOBT (0,157 g, 1,023 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 ml) foi agitada a 80°C por 16 horas, a seguir a 120°C por 2 horas. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila (40 ml) e água (40 ml) sendo os orgânicos lavados com 3 x 15 l de água, secos (sulfato de magnésio) e evaporados. O material bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com acetato de etila/hexano 3:7 dando dois produtos que foram triturados com éter/hexano 1:1 dando 66 mg de ponto superior da reação e 36 mg do ponto inferior. O ponto superior era o desejado indazol 1-substituído. δH (CDCl₃, 400MHz): 1.24 (3H, t), 1.46 (6H, d), 2.31 (4H, m), 4.12 (2H, q), 4.55 (2H, t), 4.73 (1 H, m), 7.08 (1 H, d), 7.52 (1 H, dd), 7.62 (1 H, d), 8.07 (1 H, dd), 8.11 (1 H, dd), 8.29 (1 H, d), 8.70 (1 H, d).

Descrição de D60 (procedimento alternativo)

4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoato de etila (D60)

N2665-84-A1



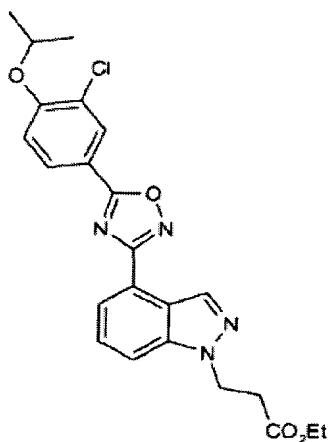
Uma solução de uma mistura de 4-{4-[(hidroxiamino(imino)metil]-2H-indazol-2-il}butanoato de etila & 4-{4-[(hidroxiamino(imino)metil]-1H-indazol-1-il}butanoato de etila D56 (4 g, 13,78 mmol), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxibenzóico (D3) (2,96 g, 13,78 mmol), EDC (2,91 g, 15,16 mmol) e HOBT (2,321 g, 15,16 mmol) em dimetilformamida (40 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas, para formar o intermediário a seguir aquecida a 120°C por 2 horas para ciclização. A solução foi resfriada, diluída com acetato de etila lavada com água, 3 x seca (sulfato de magnésio) e evaporada. A purificação por cromatografia flash eluindo com EtOAc /iso-hexano 1:3. As frações combinadas foram evaporadas dando o composto titular (1,5 g) como um sólido branco.

EM(ES): C₂₄H₂₅³⁵ClN₄O₄ requer 468; encontrado: (MH⁺) 469.

δH (CDCl₃, 400MHz): 1.24 (3H, t), 1.46 (6H, d), 2.31 (4H, m), 4.12 (2H, q), 4.55 (2H, t), 4.73 (1 H, m), 7.08 (1 H, d), 7.52 (1 H, dd), 7.62 (1 H, d), 8.07 (1 H, dd), 8.11 (1 H, dd), 8.29 (1 H, d), 8.70 (1 H, d).

Descrição de D61

3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila (D61)

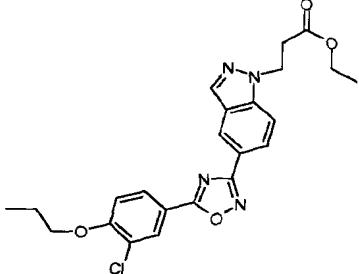
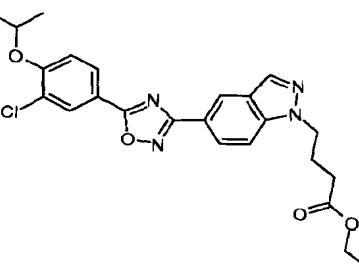
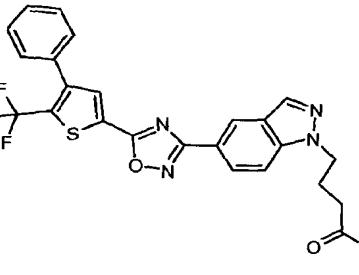
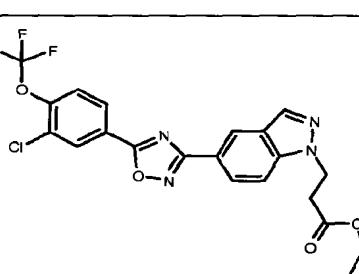
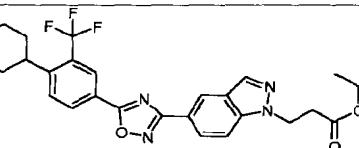
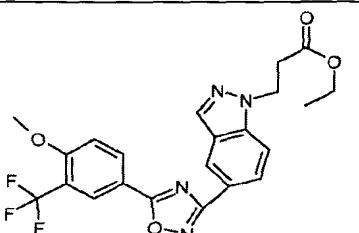


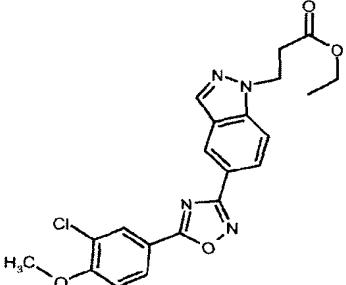
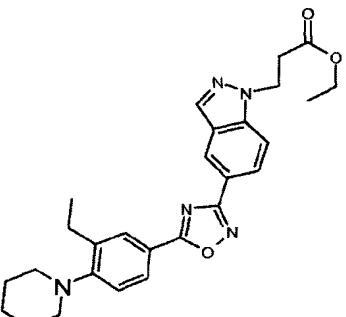
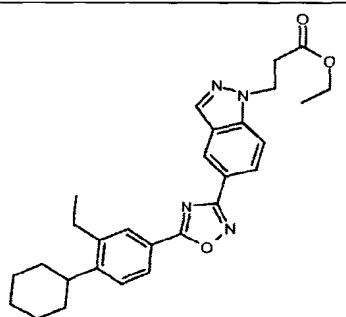
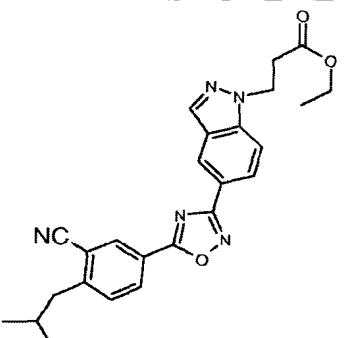
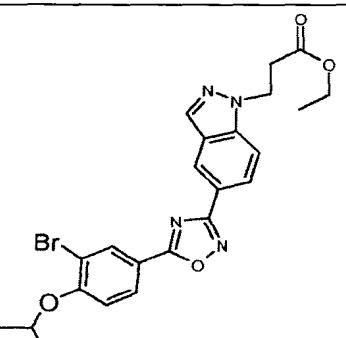
Uma mistura de 3-{4-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-2H-indazol-2-il}propanoato de etila & 1 3-{4-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D55) (700 mg, 1,27 mmol) (uma mistura 3:1 de isômeros 1 e 2), ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico (D3) (0,544g, 2,53 mmol), EDC (0,534 g, 2,79 mmol) e HOBT (0,427 g, 2,79 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 ml) foi aquecida a 120°C por 2hrs, resfriada, diluída com acetato de etila (60ml) e lavada com água (3x20ml). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), evaporada e purificada por cromatografia flash, eluindo com EtOAc/hexano 1:4 para dar o composto titular (380mg) como um sólido branco. δ H ($CDCl_3$, 400MHz): 1.17 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.02 (2H, t), 4.10 (2H, q), 4.70-4.77 (3H, m), 7.08 (1 H, d), 7.53 (1 H, dd), 7.69 (1 H, d), 8.05-8.12 (2H, m), 8.29 (1 H, d), 8.71 (1 H, d).

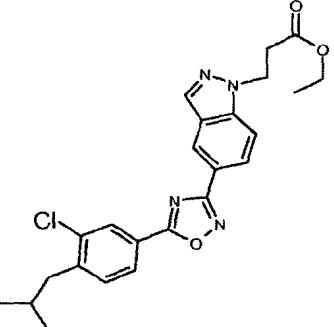
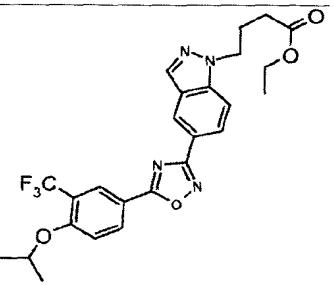
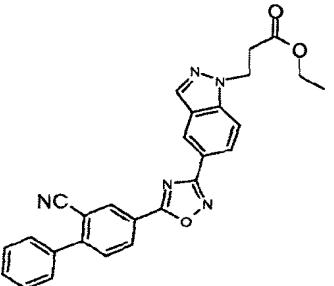
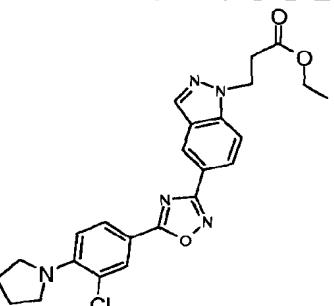
EM (ES): $C_{23}H_{23}^{35}ClN_4O_4$ requer 454; encontrado: (MH^+) 455.

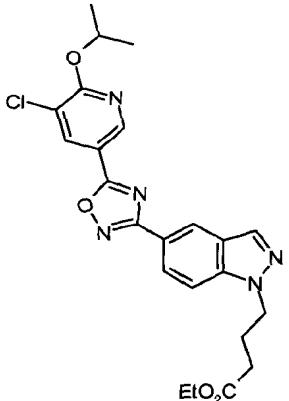
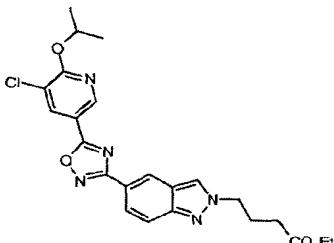
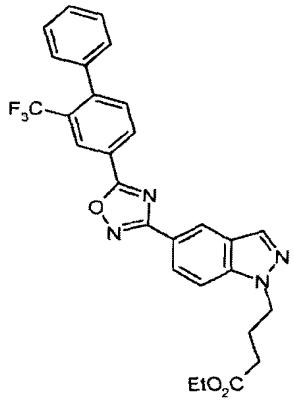
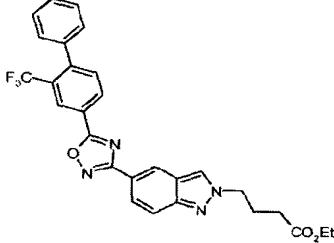
Os compostos a seguir foram preparados por química similar aos exemplos anteriores. Em alguns casos, o ácido carboxílico, EDAC e HOBr foram agitados juntos antes da adição da amidoxima. Em alguns casos, a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente antes do aquecimento. A menos que, de outro modo indicado, as reações foram realizadas a uma temperatura entre 80 e 120°C em DMF. Em alguns casos, adicionou-se mais EDAC e/ou HOBr. No caso de D91 foi adicionado mais ácido carboxílico. Os produtos foram purificados, por, ou cromatografia flash, trituração, MDAP, cromatografia de fase reversa, precipitação do produto da mistura de reação usando etanol ou uma combinação desses métodos.

Nº	Estrutura	Nomenclatura	Precursor	EM
----	-----------	--------------	-----------	----

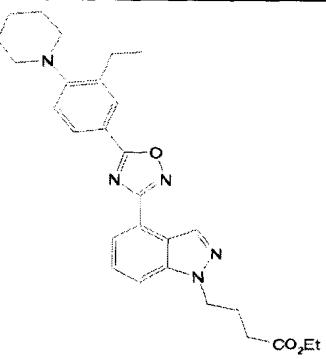
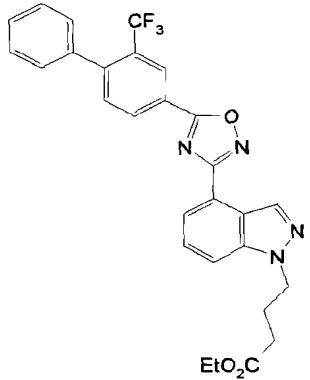
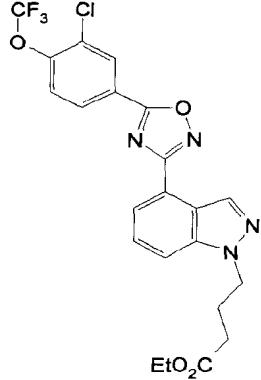
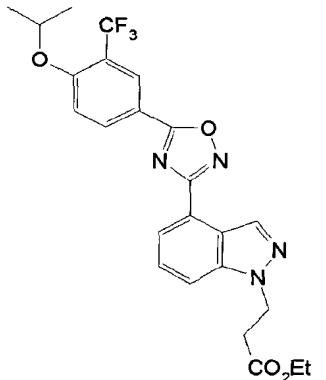
D62		3-(5-{5-[3-cloro-4-(propiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)propanoato de etila	D38 & D52	[MH ⁺] 455
D63		4-[5-(5-{3-cloro-4-[1-metiletiloxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoato de etila	D53 & D3	[MH ⁺] 469
D64		4-(5-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)butanoato de etila	D53	[MH ⁺] 527
D65		3-[5-(5-{3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila	D52	[MH ⁺] 481
D66		3-(5-{5-[4-cicloexil-3-[(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)propanoato de etila	D34 & D52	[MH ⁺] 513
D67		3-(5-{5-[(metiloxi)-3-[(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)propanoato de etila	D52	[MH ⁺] 461

D68		3-(5-{5-[3-chloro-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)-1H-indazol-1-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]propanoato de etila	D52	[MH ⁺] 427
D69		3-(5-{5-[3-ethyl-4-(1-piperidinyl)phenyl]-4-(1-methylethoxy)-1H-indazol-1-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]propanoato de etila	D52, D9	[MH ⁺] 474
D70		3-(5-{5-[5-(4-cyclohexyl-3-ethylphenyl)-4-(1-methylethoxy)-1H-indazol-1-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]propanoato de etila	D13, D52	[MH ⁺] 473
D71		3-(5-{5-[3-cyano-4-(2-methylpropyl)phenyl]-4-(1-methylethoxy)-1H-indazol-1-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]propanoato de etila	D52 & D25	[MH ⁺] 444
D72		3-(5-{5-[3-bromo-4-[(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)-1H-indazol-1-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]propanoato de etila	D52 & D15	[MH ⁺] 499, 501

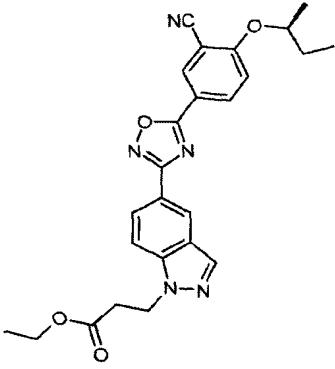
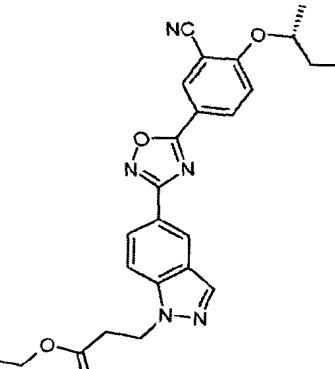
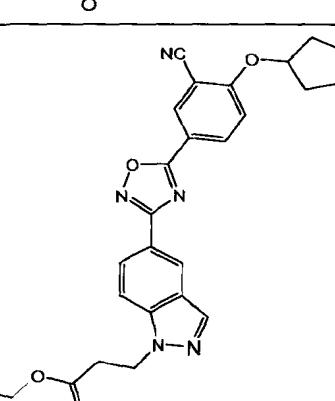
D73		3-(5-{5-[3-chloro-4-(2-metilpropil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila	D52 & D18	[MH ⁺] 453, 455
D74		4-(5-{4-[(1-methylethyl)oxy]-3-(trifluoromethyl)phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-ylbutanoato de etila	D53 & D36	[MH ⁺] 503
D75		3-(5-[5-[2-ciano-4-biphenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1H-indazol-1-yl)propanoato de etila	D52 & D21	[MH ⁺] 464
D76		3-(5-{3-chloro-4-(1-pirrolidinil)phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-ylpropanoato de etila	D52 & D40	[MH ⁺] 466

D77		4-[5-(5-{5-chloro-6-[(1-methylethoxy)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]butanoato de etila	D31 & D53	470 (MH^+) para ^{35}Cl
D78		4-[5-(5-{4-chloro-6-[(1-methylethoxy)oxy]-3-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]butanoato de etila	D54 e D31	470 (MH^+) para ^{35}Cl
D79		4-(5-{5-[2-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)butanoato de etila	D53 & D23	[MH^+] 521
D80		4-(5-{5-[2-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)butanoato de etila	D54 e D23	[MH^+] 521

D81		3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila	D55	[MH ⁺] 446
D82		3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]propanoato de etila	D55 & D3	[MH ⁺] 455, 457
D83		3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]propanoato de etila	D55	[MH ⁺] 446
D84		4-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoato de etila	D56	[MH ⁺] 460

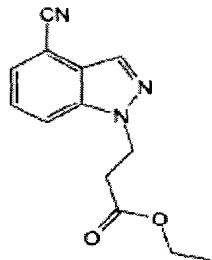
D85		4-[4-(5-{3-ethyl-4-(1-piperidinyl)phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]butanoato de etila	D56 & D9	[MH ⁺] 488
D86		4-(4-{5-[2-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)butanoato de etila	D56 & D23	[MH ⁺] 521
D87		4-[4-(5-{3-chloro-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]butanoato de etila	D56	[MH ⁺] 495
D88		3-(4-{5-[4-[(1-methylethyl)oxy]-3-(trifluoromethyl)phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]propanoato de etila	D97 & D36	[MH ⁺] 489

D89		4-(4-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)butanoato de etila	D56 & D36	[MH ⁺] 503
D90		4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoato de etila	D56 & D31	[MH ⁺] 470, 472
D91		4-(4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)butanoato de etila	D56	[MH ⁺] 527
D92		4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanoato de etila	D56 & D3	[MH ⁺] 469

D93		3-{5-[5-(3-ciano-4-[(1S)-1-metilpropil]oxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il]propanoato de etila	D52 & D27	[MH ⁺] 460
D94		3-{5-[5-(3-ciano-4-[(1R)-1-metilpropil]oxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il]propanoato de etila	D52 & D29	[MH ⁺] 460
D95		3-(5-[3-ciano-4-(ciclopentiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila	D52 & D42	[MH ⁺] 472

Descrição de D96

3-(4-ciano-1H-indazol-1-il)propanoato de etila (96)

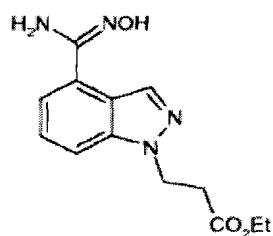


1-H-indazol-4-carbonitrila (0,716 g, 5 mmol), 3-bromopropanoato de etila (1,76 ml, 10,00 mmol) e carbonato de césio (4,90 g, 15,00 mmol) foram adicionados para N,N-

dimetilformamida (DMF) 920 ml sendo a mistura aquecida a 90°C por 80 minutos. A mistura foi resfriada antes de ser extraída em uma mistura de acetato de etila e água. A fração orgânica foi lavada com partes de 3 x 30 ml de água, secas (MgSO_4), filtradas e evaporadas. O produto bruto foi adicionado para uma coluna Biotage e eluído com acetato de etila/petrol (1:3) para dar 0,95 g do composto titular δH (CDCl_3 , 400MHz) 1.17 (3H, t), 3.01 (2H, t), 4.08 (2H, q), 4.71 (2H, t), 7.46 (1 H, dd), 7.54 (1 H, dd), 7.81 (1 H, d), 8.21 (1 H, d).

Descrição de D97

3-{4-[(hidroxiamino)(imino)methyl]-1H-indazol-1-il}propanoato de etila (D97)

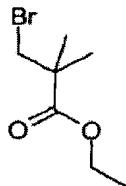


3-(4-ciano-1H-indazol-1-il)propanoato de etila D96 (0,95 g, 3,91 mmol), cloridrato de hidroxilamina (1,086 g, 15,62 mmol) e bicarbonato de sódio (3,28 g, 39,1 mmol), foram aquecidos em etanol (20 ml a 50°C por 3 horas. A mistura foi filtrada e evaporada dando o composto titular (760 mg) como um pó branco

EM(ES): $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ requer 286; encontrado: (MH^+) 277.

Descrição de D98

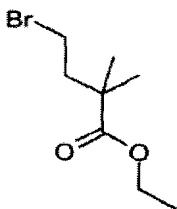
15 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de etila (D98)



Ácido 3-bromo-2,2-dimetilpropanóico (comercialmente disponíveis de Fluka) (1g, 5,52 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (5 ml, 68,5 mmol) e a mistura resultante foi refluxada por 2 horas a seguir resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em etanol (10 ml) sendo agitado a temperatura ambiente por 30 minutos. A maior parte do solvente foi removida *in vacuo* sendo o resíduo dissolvido em EtOAc. Foi lavado duas vezes com uma solução aquosa 1M de NaOH, salmoura, seco e concentrado para dar o composto titular (0,939 g, 81%) como um óleo amarelo pálido que foi usado na próxima etapa sem mais purificação.

Descrição de D99

25 4-bromo-2,2-dimetilbutanoato de etila (D99)

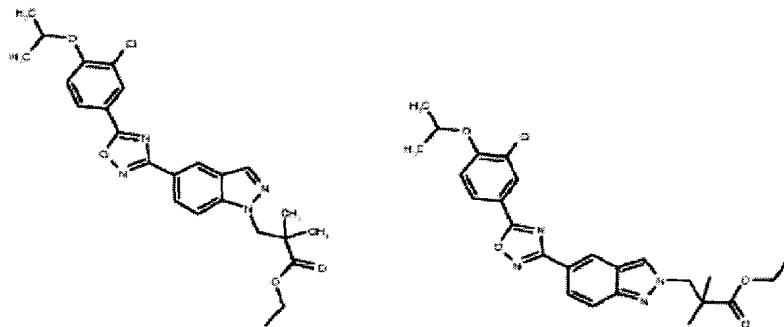


Brometo de hidrogênio foi borbulhado através de 3,3-dimetil-di-hidro-2(3H)-furanona (1 g, 8,76 mmol) a temperatura ambiente por cerca de 5 horas e a mistura resultante foi deixada a temperatura ambiente durante a noite. Borbulhou-se então nitrogênio através da mistura. O ácido bruto foi dissolvido em DCM (10 ml) e tratado com cloreto de oxalila (2,3 ml, 5 26,3 mmol) e DMF (1 gota) sendo a mistura resultante agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, a seguir despejada em água. A fase aquosa foi extraída duas vezes com éter dietílico e a solução etérea foi lavada com salmoura, seca e concentrada *in vacuo* dando o composto titular (949 mg, 49%) com um óleo amarelo muito pálido que foi usado na próxima etapa sem mais purificação.

10 Descrição de D100 e D101

3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de etila (D100), N6128-6-A4 e

3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de etila (D101)



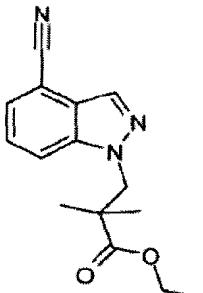
15 5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol D4 (122 mg, 0,344 mmol) em DMF (2 ml) foi tratado com 3-bromo-2,2-dimetil propanoato de etila D98 (79 mg, 0,378 mmol) e Cs_2CO_3 (134 mg, 0,413 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 80°C durante a noite. Adicionou-se mais 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de etila D98 (29 mg, 0,4 mmol) e Cs_2CO_3 (56 mg, 0,5 mmol) sendo a mistura de reação agitada a 80°C por 6 horas, a 20 seguir resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc sendo a fase orgânica lavada com água e a seguir salmoura, seca e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo pro cromatografia flash em gel de sílica [gradiente: acetato de etila/cicloexano} deu 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-

indazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de etila D101 (49 mg, 30%).

EM (ES): C₂₅H₂₇CIN₄O₄ requer 482; encontrado: 483 [M+H]⁺

Descrição de 102

3-(4-ciano-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de etila D102)

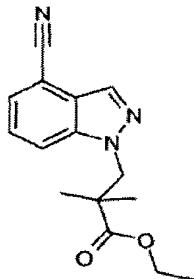


5 1H-indazol-4-carbonitrila (comercialmente disponível de Insight Chemical Solutions Ltda.) (500 mg, 3,49 mmol), 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de etila D98 (803 mg, 3,84 mmol) e Cs₂CO₃ (1,6 g, 4,19 mmol) em DMF seco (3 ml) foi aquecido para 80°C durante a noite e a seguir por um adicional de 7 horas. A mistura de reação foi então dividida entre EtOAc e água. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com mais 10 água, salmoura, seca e concentrada em um óleo amarelo. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [gradiente: acetato de etila/cicloexano] deu o composto titular (356 mg, 37%) como um material cristalino.

EM (ES): C₁₅H₁₇N₃O₂ requer 271; encontrado: 272 [M+H]⁺

Descrição de D102 (procedimento alternativo)

15 3-(4-ciano-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de etila (D102)



1H-indazol-4-carbonitrila (comercialmente disponível de Insight Chemical Solutions Ltd., 298 mg, 1,957 mmol) em N,N-dimetilformamida seco (DMF) (1 ml), sob nitrogênio foi tratado com NaH (94 mg, 2,348 mmol). Uma solução de 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de etila D98 (450 mg, 2,153 mmol) em DMF (2 ml) foi seguir adicionado para a mistura marrom escuro. A mistura de reação foi aquecida a 80°C durante a noite, a seguir concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc sendo a fase orgânica lavada com água e salmoura, seca e concentrada para dar uma goma marrom. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [gradiente de acetato de etila/cicloexano] deu o composto

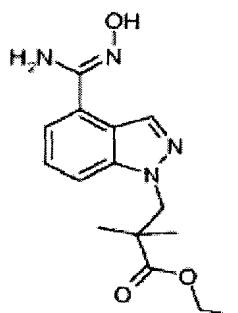
titular (217 mg, 86%) como um óleo amarelo.

EM (ES): $C_{15}H_{15}N_3O_2$ requer 271; encontrado: 272 $[M+H]^+$

Descrição de D103

3-(4-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il)2,2-dimetilpropanoato de etila

5 (D103)

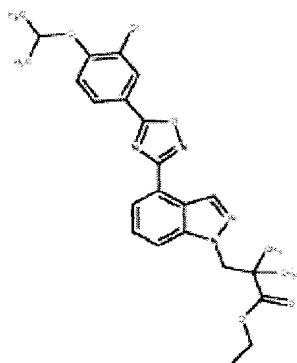


3-(4-ciano-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de etila D102 (348 mg, 1,28 mmol), cloridrato de hidroxilamina (1,087 g, 10,26 mmol), NaHCO_3

(1,078 g, 12,83 mmol) em MeOH (20 ml) foi aquecido a 65°C por 24 horas, a seguir a temperatura ambiente por dois dias. A mistura foi filtrada, concentrada, tratada com água e vigorosamente agitada por 10 minutos, sendo filtrada e seca dando um sólido incolor, que foi seco durante a noite *in vacuo* a 45°C conferindo o composto titular (373 mg, 90%). EM (ES): $C_{15}H_{20}N_4O_3$ requer 304; encontrado: 305 $[M+H]^+$

Descrição de D104

15 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]2,2-dimetilpropanoato de etila (D104)



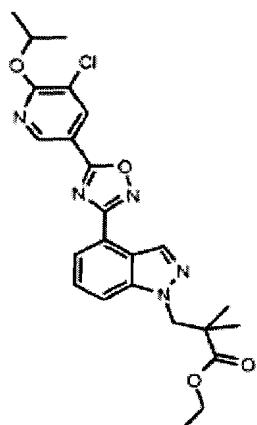
Uma mistura de ácido 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico D3 (245 mg, 1,143 mmol), 3-{4-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il}-2,2-dimetilpropanoato de etila D103 (348 mg, 1,143 mmol) em DMF (5 ml) a temperatura ambiente foi tratado com N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,240 ml, 1,372 mmol) seguido por HATU (522 mg, 1,372 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 horas e a 80°C duran-

te a noite e mais 4 horas adicionais, a seguir esfriada a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e a fase orgânica lavada duas vezes com água e salmoura, seca e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [gradiente: acetato de etila/cicloexano] deu o composto titular (233 mg, 5 39%) como um sólido creme.

EM (ES): C₂₅H₂₇CIN₄O₄ requer 482; encontrado: 483 [M+H]⁺

Descrição de D105

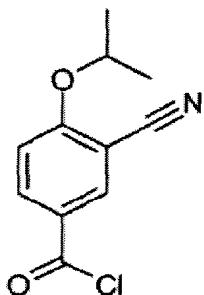
3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]2,2-dimetilpropanoato de etila (D105)



10 Ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxílico D31 (70,9 mg, 0,329 mmol), trietilamina (0,092 ml, 0,657 mmol), HOBT (60,4 mg, 0,394 mmol), a seguir EDC (76 mg, 0,394 mmol) seguido por 3-{4-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il}-2,2-dimetilpropanoato de etila D103 (100 mg, 0,329 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (DMF) 5 ml. A mistura resultante foi agitada a 50°C durante a noite a seguir resfriada para temperatura ambiente, diluída em EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [15-40% eco] deu o composto titular (30 mg, 17%) como um sólido amarelo claro.
15 EM (ES): C₂₄H₂₆CIN₄O₄ requer 483; encontrado: 484 [M+H]⁺

Descrição de D106

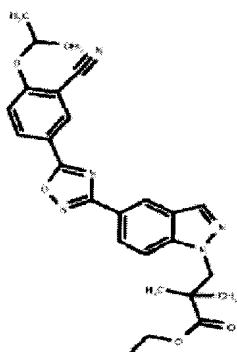
20 cloreto de 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoíla (D106)



Cloreto de oxalila (0,224 ml, 2,56 mmol) foi adicionado para uma solução agitada de ácido 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzóico (que pode ser preparado como descrito em WO2005/58848, 500 mg, 2,437 mmol) em DCM (10 ml) seguir por DMF (20 μ l) e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente pro 2 horas. O solvente foi evaporado dando o 5 composto titular (545 mg, 100%) como um sólido verde oliva, que foi usado na próxima etapa sem mais purificação.

Descrição de D107

3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-3-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]2,2-dimetilpropanoato de etila (D107)

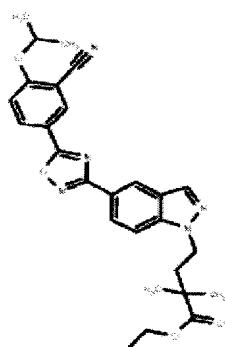


10 Para uma solução de 5-[3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrila D43 (85 mg, 0,246 mmol), em N,N-dimetilformamida (5 ml) adicionou-se 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de etila D98 (103 mg, 0,492 mmol) e Cs₂CO₃ (120 mg, 0,369 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 48 horas a seguir resfriada para temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre MgSO₄, e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [30-50% de EtOAc/cicloexano] deu o composto titular (20 mg, 16%) como um sólido amarelo.
15

EM (ES): C₂₆H₂₇ClN₅O₄ requer 473; encontrado: 474 [M+H]⁺

Descrição de D108

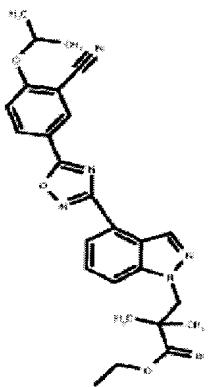
20 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-3-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]2,2-dimetilbutanoato de etila (D108)



O composto titular foi obtido a partir de 5-[3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrila D43 em 31% de rendimento (50 mg) usando-se um procedimento análogo à síntese de 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de etila D107, usando 4-bromo-2,2-dimetilbutanoato de etila D99 como reagente de alquilação no lugar de 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de etila D98. EM (ES): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ requer 459; encontrado: 460 [M+H]⁺

Descrição de D109

3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de etila (D109)

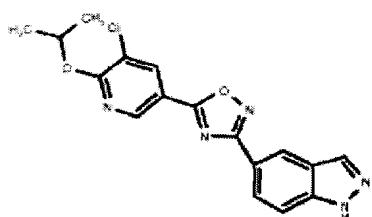


Cloreto de 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoila D106 (0,398 mmol) em acetonitrila (3,00 m) a temperatura ambiente foi tratado com 3-{4-[(hidroxiamino(imino)metil]-1H-indazol-1-il}-2,2-dimetilpropanoato de etila D103 (101 mg, 0,332 mmol) seguido pro trietilamina (0,069 ml, 0,498 mmol). A solução amarelo resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 horas, refluxada durante a noite, por mais 24 horas e novamente durante a noite, sendo resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo pro cromatografia flash em gel de sílica [gradiente: acetato de etila/cicloexano] deu o composto titular (107 mg, 68%) como um sólido incolor. EM (ES): $C_{26}H_{27}N_5O_4$ requer 473; encontrado: 474 [M+H]⁺

Descrição de D110

5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol (D110),

N6043-42

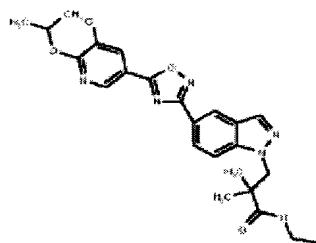


Uma mistura de ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxílico D31 (350 mg, 1,623 mmol), trietilamina (328 mg, 452 µl, 3,25 mmol), hidrato de hidroxibenzotriazol (298 mg, 1,95 mmol), EDC (373 mg, 1,95 mmol) e N-hidróxi-1H-indazol-5-carboximidamida D2 5 (430 mg, 2,43 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 560°C por 4 dias. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com EtOAc (25 ml). A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ aquosa, água e salmoura. A fase orgânica foi seca e concentrada *in vacuo* dando o composto titular (334 mg, 58%) como um sólido vermelho claro que foi usado na próxima etapa sem mais purificação.

10 EM (ES): C₁₇H₁₄CIN₅O₂ requer 355; encontrado: 356 [M+H]⁺

Descrição de D111

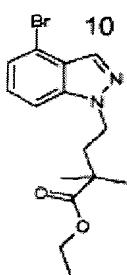
3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]2,2-dimetilpropanoato de etila (D111)



Uma mistura de 5-[5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol (D110) (335 mg, 0,94 mmol), 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de etila D98 (197 mg, 0,94 mmol) e K₂CO₃ (130 mg, 0,94 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 80°C por 48 horas. A mistura de reação foi então resfriada para temperatura ambiente e dividida entre EtOAc e água (30 ml 1:1). A fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [20% de acetato de etila/cicloexano] deu o composto titular como 100 mg, 22% de um sólido incolor. EM (ES): 20 C₂₄H₂₆CIN₅O₄ requer 483; encontrado: 484 [M+H]⁺

Descrição de D112

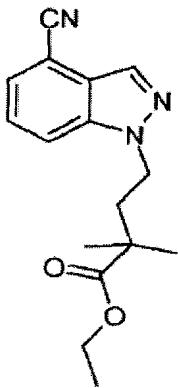
4-(4-bromo-1H-indazol-2-il)-2,2dimetilbutanoato de etila (D112)



Para uma solução de 4-bromo-1H-indazol (comercialmente disponível de Insight Chemical Solutions Ltd. 826 mg, 4,19 mol) em DMF (10 ml) a temperatura ambiente adicionou-se Cs_2CO_3 (1,37 g, 4,19 mmol) e 4-bromo-2,2-dimetilbutanoato de etila D99 (1,40 g, 6,29 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 80°C por 24 horas, a seguir resfriada para 5 temperatura ambiente sendo diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [15-25% de EtOAc/cicloexano] deu o composto titular (600 mg, 40%) como um óleo laranja. EM (ES): $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2$ requer 340; encontrado: 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Descrição de D113

10 4-(4-ciano-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilbutanoato de etila (D113), N6375-40

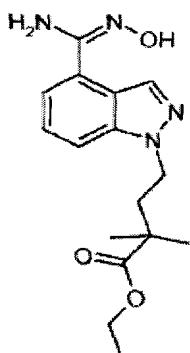


Para uma solução de 4-(4-bromo-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilbutanoato de etila (D112) (600 mg, 1,77 mmol) e $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (207 mg, 1,77 mmol) em dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente adicionou-se $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (204 mg, 0,18 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 100°C durante dois dias, aquecida por mais 5 horas e a seguir resfriada para 15 temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi filtrada por celite e lavada com água e salmoura, seca e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [10-20% EtOAc/cicloexano] deu o composto titular (200 mg, 36%) como um óleo incolor. EM (ES): $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_4$ requer 285; encontrado: 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Descrição de D114

20 4-{[hidroxiamino](imino)metil]-1H-indazol-1-il}-2,2-dimetilbutanoato de etila

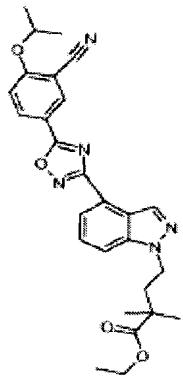
(D114)



4-{4-[(hydroxiamino)(imino)methyl]-1H-indazol-1-yl}-2,2-dimethylbutanoate de etila D114 foi obtido a partir de 4-(4-ciano-1H-indazol-1-yl)-2,2-dimethylbutanoato de etila D113 de modo similar ao procedimento descrito para a síntese de 3-{4-[(hydroxiamino)(imino)methyl]-1H-indazol-1-yl}-2,2-dimethylpropanoato de etila D103. Obteve-se 200 mg, 85% de rendimento.
5 EM (ES): $C_{16}H_{22}N_4O_3$ requer 318; encontrado: 319 $[M+H]^+$

Descrição de D115

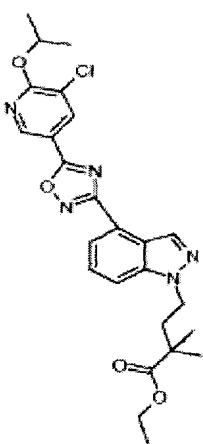
4-[4-(5-{3-ciano-4-[1-metiletiloxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]-2,2-dimethylbutanoato de etila (D115)



10 4-[4-(5-{3-ciano-4-[1-metiletiloxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]-2,2-dimethylbutanoato de etila (D115) foi obtido a partir de cloreto de 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoíla D106 e 4-{4-[(hydroxiamino)(imino)methyl]-1H-indazol-1-yl}-2,2-dimethylbutanoato de etila D114 de um modo similar ao procedimento descrito como um procedimento alternativo para a síntese de 5-[3-(1-indazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrila D43. 120 mg, 74% de rendimento. EM (ES): $C_{27}H_{29}N_5O_4$ requer 487; encontrado: 488 $[M+H]^+$
15

Descrição de D116

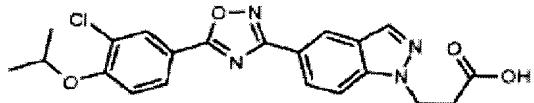
4-[4-(5-cloro-6-[1-metiletil]oxi)-3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]-2,2-dimethylbutanoato de etila (D116)



Ácido 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinocarboxílico D31 (67,7 mg, 0,314 mmol) a seguir trietilamina (88 μ l, 0,628 mmol) seguido por HOBr (57,7 mg, 0,377 mmol), EDC (72,3 mg, 0,377) e 4-{4-[(hidroxiamino)(imino)metyl]-1H-indazol-1-il}-2,2-dimeitilbutanoato de etila D114 (100 mg, 0,314 mmol) foram dissolvidos em DMF (4 ml) a temperatura ambiente a 5 seguir agitados a 50°C por 5 dias. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia flash em gel de sílica [15-40% de EtOAc/cicloexano] deu o composto titular (110 mg, 67%) como um sólido amarelo claro EM (ES): $C_{25}H_{28}ClN_5O_4$ requer 497; encontrado: 498 [M+H]⁺

10 Exemplo 1

ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanóico (E1)

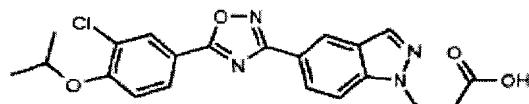


3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanóico de etila D5 (240 mg,) foi dissolvido em MeOH (5 ml), tratado com NaOH 2M aquoso (5 ml) e agitado a temperatura ambiente durante a noite passando por vácuo para remover-se o MeOH. A mistura de reação foi a seguir diluída com NaOH 1M aquoso, lavada com EtOAc (x 2) e acidificada a pH = 3. Esta solução foi extraída com EtOAc (X 3) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e evaporados para dar o produto bruto. Este foi purificado usando o sistema MDAP para dar o composto titular (13 mg) como 20 um sólido branco.

δ H ($CDCl_3$, 400MHz): 1.44 (6H, d), 3.03 (2H, t), 4.68-4.75 (3H, m), 7.05 (1 H, d), 7.60 (1 H, d), 8.06 (1 H, d), 8.11 (1 H, s), 8.15 (1 H, d), 8.24 (1 H, s), 8.56 (1 H, s). EM (ES): $C_{21}H_{19}^{35}ClN_4O_4$ requer: 426; encontrado: 427 (MH⁺).

Exemplo 1 (procedimento alternativo)

ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoico (E1)



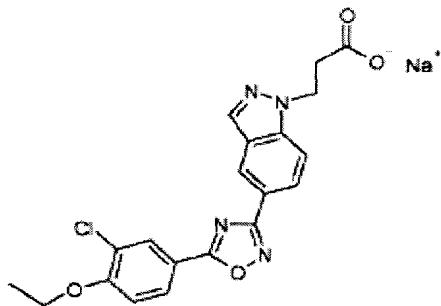
3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-

5 il]propanoato de etila (D5) (1.95 g, 4.29 mmol) foi dissolvido em etanol. Adicionou-se NaOH 2M (2,143 ml, 4,29 mmol) e a solução ficou em repouso a temperatura ambiente por 3 horas. Evaporou-se o etanol e a mistura foi dissolvida em EtOAc e água e acidificada com ácido acético. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar (1,34 g) do sólido branco.

10 δH (d_6 -DMSO, 400MHz): 1.37 (6H, d), 2.89 (2H, t), 4.65 (2H, t), 4.89 (1 H, m), 7.45 (1 H, d), 7.89 (1 H, d), 8.06 (1 H, d), 8.12 (1 H, d), 8.20 (1 H, s), 8.27 (1 H, s), 8.55 (1 H, s). EM (ES): $\text{C}_{21}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_4$ requer 426; encontrado: 427 (MH^+).

Exemplo 2

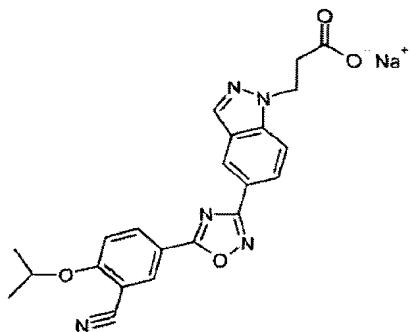
15 3-(5-{5-[3-cloro-4-(etiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)propanoato de etila (E2)



3-(5-{5-[3-cloro-4-(etiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)propanoato de etila D57 (77 mg, 0,17 mmol) foi suspenso em NaOH 2M aq. (2 ml) e etanol (2 ml). A mistura foi aquecida a 50°C até dissolver a seguir foi resfriada. Removeu-se o etanol *in vacuo* e o sólido resultante foi filtrado, lavado com etanol, água e éter dietílico, a seguir foi seco sob 20 alto vácuo rendendo o composto titular (63,6 mg) como um sólido rosa. δH (metanol-d₄, 400MHz) 1.49 (3H, t), 2.77 (2H, t), 4.25 (2H, q), 4.71 (2H, t), 7.27 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 8.09-8.25 (4H, m), 8.55 (1 H, s). EM (ES): $\text{C}_{20}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_4$ requer 412; encontrado: 413 (MH^+)

Exemplo 3

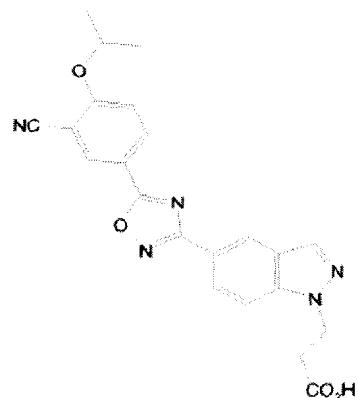
25 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila (E3)



ii]propanoato de etila D58 (99 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em etanol (2 ml) e NaOH 2M aq. (0,55 ml) foi adicionado. A reação foi aquecida a 80°C pro 30 minutos sendo os reagentes dissolvidos. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e a seguir deixada 5 durante a noite. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e éter, seco por aquecimento *in vacuo* rendendo o composto titular (29,1 mg), δH (metanol-d₄, 400MHz) 1.46 (6H, d), 2.78, (2H, t), 4.71 (2H, t), 4.88-5.00 (estimativa 1H [sobrepondo-se parcialmente ao pico da água], m). 7.43 (1 H, d), 7.83 (1 H, d), 8.10-8.17 (2H, m), 8.37-8.49 (2H, m), 8.56 (1 H, s), EM (ES): C₂₂H₁₉N₅O₄ requer 417; encontrado: (MH⁺) 418.

10 Exemplo 4

ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoico (E4)

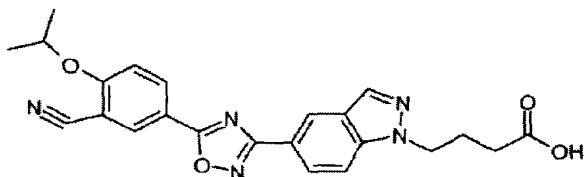


3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila (D58) (523mg, 1.17mmol) foi dissolvido em uma mistura de etanol (20 ml) e THF (10 ml) por aquecimento a 50°C. Resfriou-se para temperatura ambiente e adicionou-se NaOH 2N (1 ml, 2 mmol) deixando-se repousar a temperatura ambiente por 30 minutos. A evaporação do solvente com adição de água (50 ml) e lavagem com EtOAc (50 ml) e acidificação da camada aquosa e extração do produto em EtOAc (50 ml) secando-se a camada de EtOAc em MgSO₄ e evaporação do solvente, a seguir trituração com éter dietílico 15

conferiu o composto titular como um sólido bege (139 mg). δH (d_6 -DMSO, 400 MHz): 1.39 (6H, d), 2.90 (2H, t), 4.66 (2H, t), 4.94-5.03 (1 H, m), 7.57 (1 H, d), 7.90 (1 H, d), 8.07 (1 H, dd), 8.28 (1 H, d), 8.42 (1 H, dd), 8.54 (2H, dd), 12.35 (1H, s amplo). EM (ES): $C_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ requer 417; encontrado: 418 (MH^+)

5 Exemplo 5

ácido 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1 H-indazol-1-il]butanoico (E5)



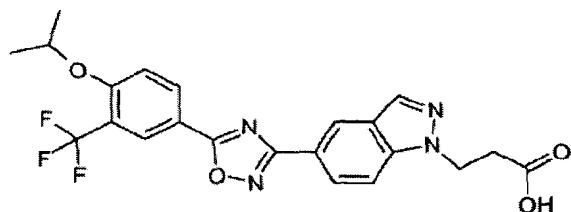
10 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]butanoato de etila (D44) (73 mg, 0.16 mmol), dimetilamina a 33% em etanol (4 ml) foi aquecido no microondas a 160°C por 1 hora. Adicionou-se 2 gotas de água, aquecendo-se no microondas a 160°C por 3 horas. A reação foi deixada resfriar durante a noite e a seguir evaporou-se até secura *in vacuo*. A reação foi deixada resfriar durante a noite e a seguir evaporou-se até secura *in vacuo*. A tentativa de purificação com MDAP gerou o material bruto.

15 Para uma solução de 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-metiletil)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]butanoato de etila (D44) (65 mg, 0,14 mmol) em etanol (10 ml) adicionou-se NaOH 2M aq. (1 ml). Deixou-se aquecer por 1 hora a 80°C e a seguir deixou-se repousar durante a noite a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o material bruto purificado por MDAP. O material resultante foi triturado com éter e água gerando o material bruto.

20 Bateladas brutas foram combinadas e purificadas por MDAP, sendo as frações contendo o produto liofilizadas para gerar o composto titular. (11,1mg) δH (d_6 -DMSO, 400MHz) 1.39 (6H, d), 2.01-2.11 (2H, m), 2.23 (2H, t), 4.50 (2H, t), 4.98 (1 H, septeto), 7.56 (1 H, d), 7.86 (1 H, d), 8.07 (1 H, dd), 8.28 (1 H, d), 8.42 (1 H, dd), 8.52 (1H,d), 8.57 (1 H, dd). EN (ES): $C_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$ requer 431; encontrado: (MH^+) 432.

25 Exemplo 6

ácido 3-(5-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)propanóico (E6)

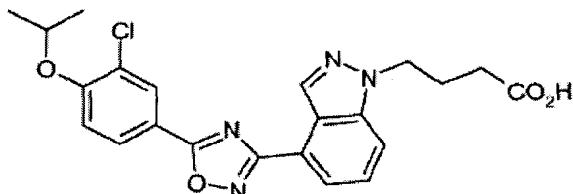


3-(5-{4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanoato de etila (D59) (82 mg, 0.17 mmol) foi dissolvido em etanol (4 ml) e a seguir adicionou-se NaOH 2M aq. (0,5 ml). A reação foi seca a temperatura ambiente durante a noite e a seguir evaporou-se o etanol *in vacuo*. Adicionou-se acetato de etila, porém como o composto pareceu estar em ambas as camadas, aquosa e orgânica, a mistura foi evapora-
5 da. A purificação por MDAP (em duas bateladas) seguido por liofilização conferiu o compos-
to titular (28,7 mg.)

10 δ H (400MHz, d₆-DMSO) 1.36 (6H, d), 2.88 (2H, t), 4.65 (2H, t), 4.98 (1 H, septeto),
7.59 (1 H, d), 7.89 (1 H, d), 8.07 (1 H, dd), 8.27 (1 H, d), 8.32 (1 H, d), 8.41 (1 H, dd), 8.57 (1
H, dd). EM (ES): C₂₂H₁₉F₃N₄O₄ requer 460; encontrado (MH⁺) 461.

Exemplo 7

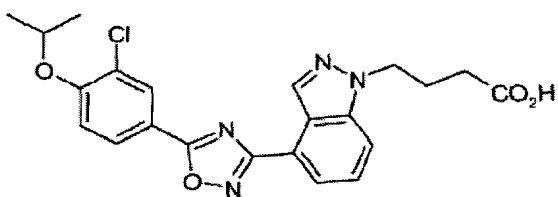
ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1 H-indazol-1-il]butanoico (E7)



Hidróxido de sódio 2M (1 ml, 2 mmol) foi adicionado para uma solução de 4-[4-(5-15 {3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoato de etila (D60) (N2666-13-A1) (0.062 g, 0.132 mmol) em etanol (5 ml) e a reação foi aquecida para 80°C para fazer a dissolução a seguir deixada resfriar para 2 horas. Evaporou-se dissolveu-se em acetato de etila/água (25 ml) de cad) e acidificou-se com ácido acético. Os orgânicos foram secos (sulfato de magnésio) evaporou-se, fez-se a azeotropia com 15 mL de tolueno e tritu-
20 rou-se com éter. A filtração conferiu o composto titular (2 mg) como um sólido branco. δ H (d₆-DMSO, 400MHz): 1.37 (6H, d), 2.09 (2H, m), 2.24 (2H, t), 4.54 (2H, t), 4.90 (1 H, m), 7.47 (1 H, d), 7.62 (1 H, dd), 7.97 (1 H, d), 8.01 (1 H, d), 8.17 (1 H, dd), 8.26 (1 H, d), 8.56 (1 H, s). EM (ES): C₂₂H₂₁³⁵ClN₄O₄ requer 440; encontrado: (MH⁺) 441.

Exemplo 7 (procedimento alternativo)

25 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoico (E7)

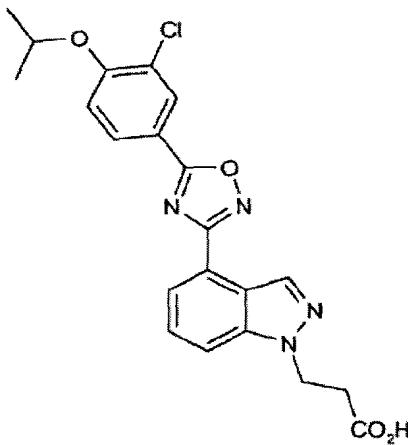


Uma solução de 4-[4-(5-{3-chloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanoato de etila D60 (1,5 g, 3,20 mmol), em etanol quente (15 ml) foi tratada com hidróxido de sódio (7,ml, 15,00 mmol) e deixada em repouso por 1hora. Os solventes foram evaporados e o resíduo dividido entre ácido acético/água. Adicionou-se ácido acético para ajustar o pH a 5 sendo as camadas separadas. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O material bruto foi triturado com éter dando o composto titular (1,1 g) como um sólido branco.

δ H (d_6 -DMSO, 400MHz): 1.37 (6H, d), 2.08 (2H, m), 2.23 (2H, t), 4.54 (2H, t), 4.90 (1 H, m), 7.47 (1 H, d), 7.62 (1 H, dd), 7.97 (1 H, d), 8.01 (1 H, d), 8.17 (1 H, dd), 8.26 (1 H, d), 8.56 (1 H, s). EM (ES): $C_{22}H_{21}^{35}ClN_4O_4$ requer 440; encontrado: (MH+) 441.

Exemplo 8

ácido 3-[4-(5-{3-Chloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1 H-indazol-1-il]propanoico (E8)



3-[4-(5-{3-chloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanoato de etila (D61) (380 mg, 0.835 mmol) foi dissolvido em etanol quente (4 mL), adicionou-se hidróxido de sódio 2M (2 ml, 4,00 mmol) e a solução foi agitada por 30 minutos. Formou-se um precipitado. O etanol foi evaporado e o resíduo dividido entre EtOAc/água. A camada aquosa foi neutralizada com AcOH e as camadas separadas. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O material bruto foi triturado com éter dando (240 mg) do sólido branco.

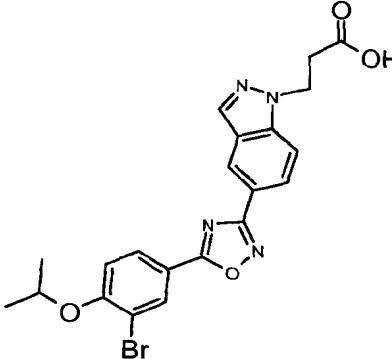
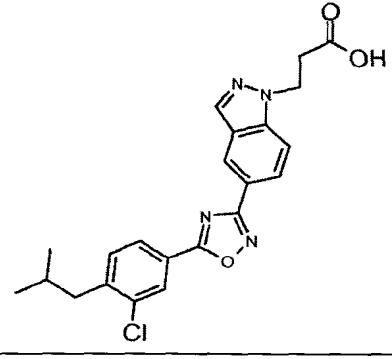
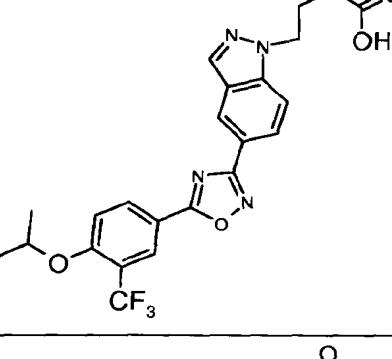
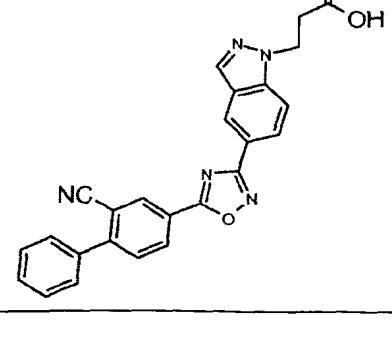
δ H (d_6 -DMSO) 1.36 (6H, d), 2.90 (2H, t), 4.68 (2H, t), 4.89 (1 H, m), 7.46 (1 H, d),

7.59 (1 H, t), 7.99 (2H, d), 8.16 (1 H, dd), 8.25 (1 H, d), 8.55 (1 H, s), 1 1.90 (1 H, br. s). EM (ES): $C_{21}H_{19}^{35}ClN_4O_4$ requer 426; encontrado: (MH^+) 427.

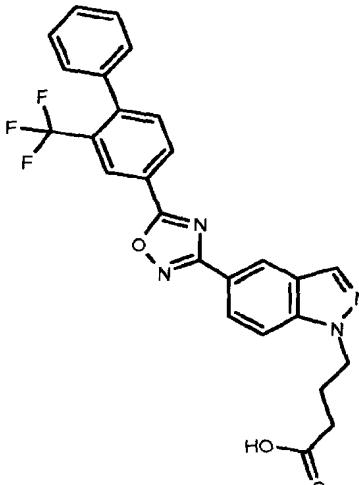
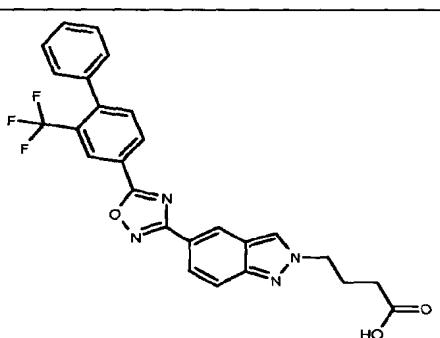
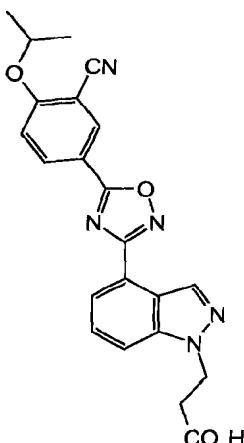
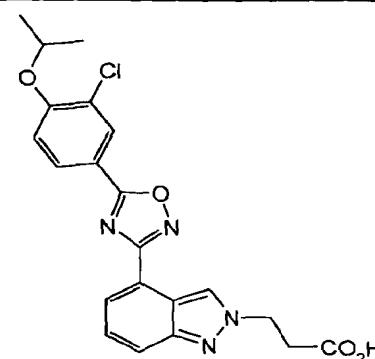
Os exemplos a seguir foram feitos por reações de hidrólise semelhantes. A menos que, de outro modo indicado, as reações foram realizadas entre a temperatura ambiente e 5 80°C. O solvente da reação constava de uma mistura de etanol e NaOH 2M (aq). Em algumas ocasiões, adicionou-se mais solvente como DCM para auxiliar na dissolução. Em alguns casos, solventes alternativos como DCM foram usados no lugar de EtOAc no procedimento de manipulação. Em alguns casos, a mistura de reação foi acidificada (ou ácido acético, ou ácido clorídrico) para gerar o ácido carboxílico enquanto que, em outros casos, o 10 produto foi isolado como o sal de sódio. Em alguns casos a evaporação de algum solvente de reação fez com que o produto precipitasse e este material pode ser isolado por filtração. Alternativamente, o ácido carboxílico foi, algumas vezes isolado e a seguir convertido no sal de sódio por tratamento com hidróxido de sódio. No caso de E23, E24 o emprego do ácido 15 clorídrico para acidificar a reação no processamento gerou o sal de cloridrato. Os compostos foram purificados por, ou MDAP ou por trituração. A liofilização foi empregada algumas vezes para gerar material sólido.

E9		ácido 3-(5-{5-[3-chloro-4-(propoxi)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)propanoico	D62	[MH^+] 427
E10		ácido 3-[5-(5-{3-chloro-4-[(trifluoromethyl)oxy]-phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]propanoico	D65	[MH^+] 453
E11		3-(5-{5-[4-cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)propanoato de sódio	D66	[MH^+] 485

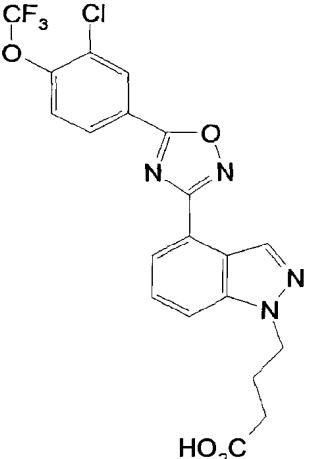
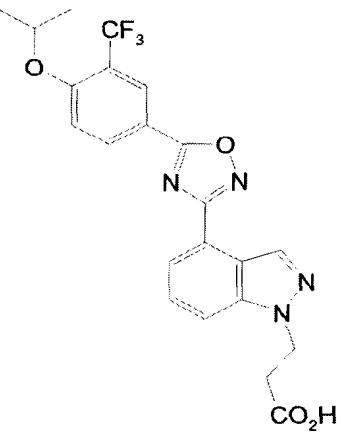
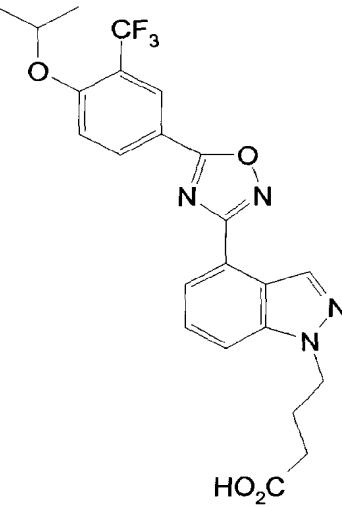
E12		ácido 3-(5-{5-[4-(methylóxi)-3-(trifluormetil)fenil]-4-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)propanóico	D67	[MH ⁺] 433
E13		ácido [5-(5-[3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]phenyl]-4-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]acético	D46	[MH ⁺] 404
E14		ácido 3-(5-{5-[3-cloro-4-(methylóxi)phenyl]-4-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)propanóico	D68	[MH ⁺] 399
E15		3-(5-{5-[3-etil-4-(1-piperidinil)fenil]-4-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)propanoato de sódio	D69	[MH ⁺] 446
E16		3-(5-{5-[4-cicloexil-3-etilfenil]-4-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)propanoato de sódio	D70	[MH ⁺] 445
E17		ácido 3-(5-[3-ciano-4-(2-metilpropil)fenil]-4-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl)propanóico	D71	[MH ⁺] 416

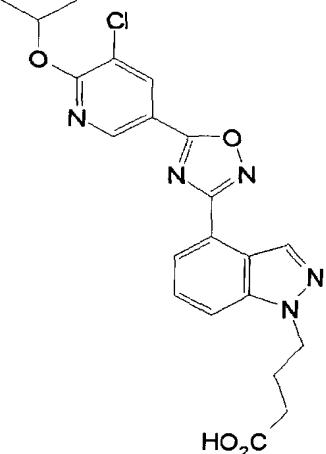
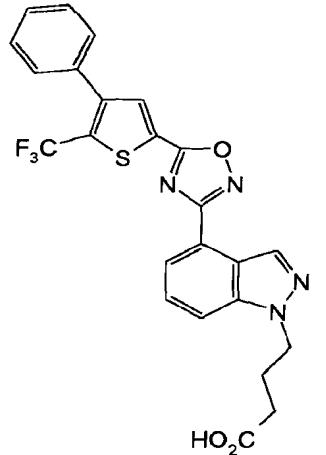
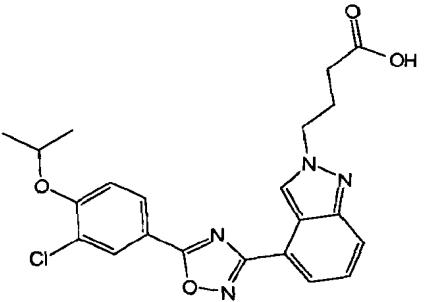
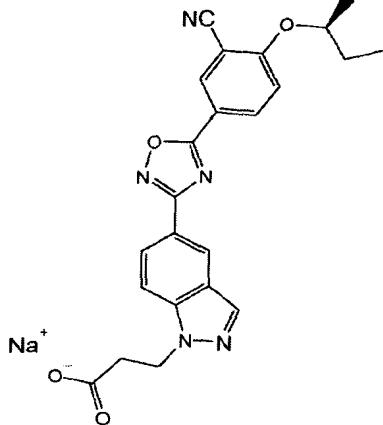
E18		ácido 3-[5-(5-{3-bromo-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanóico	D72	[MH ⁺] 471, 473
E19		ácido 3-[5-{5-[3-cloro-4-(2-metilpropil)fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-il]propanóico	D73	[MH ⁺] 425, 427
E20		ácido 4-(5-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanóico	D74	[MH ⁺] 475
E21		ácido 3-[5-{5-(2-ciano-4-bifenilil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il]propanóico	D75	[MH ⁺] 434

E22		ácido 3-(5-[5-[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-il)propanóico	D76	[MH ⁺] 436, 438
E23		cloridrato de ácido 4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanóico	D77	[MH ⁺] para ³⁵ Cl 442
E24		cloridrato de ácido 4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanóico	D78	[MH ⁺] para ³⁵ Cl 442

E25		ácido 4-(5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanóico	D79	[MH ⁺] 493
E26		ácido 4-(5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanóico	D80	[MH ⁺] 493
E27		ácido 3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanóico	D81	[MH ⁺] 418
E28		ácido 3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]propanóico	D82	[MH ⁺] 427

E29		ácido 3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-2-il]propanóico	D83	[MH ⁺] 418
E30		ácido 4-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanóico	D84	[MH ⁺] 432
D31		ácido 4-(4-{5-[3-etil-4-(1-piperidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)butanóico	D85	[MH ⁺] 460
D32		ácido 4-(5-[2-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanóico	D86	[MH ⁺] 493

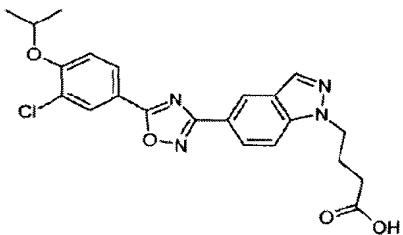
D33		ácido 4-[5-(5-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-il]butanóico	D87	[MH ⁺] 467
E34		ácido 3-(4-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-[(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-il]propanóico	D88	[MH ⁺] 461
E35		ácido 4-(4-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-[(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-il]butanóico	D89	[MH ⁺] 475

E36		ácido 4-[4-(5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-ilbutanóico	D90	[MH ⁺] 422
E37		ácido 4-(4-{5-[4-fenil-5-(trifluormetil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)butanóico	D91	[MH ⁺] 499
E38		ácido 4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]butanóico	D92	[MH ⁺] 441
E39		sal de sódio do ácido 3-{5-[5-(3-ciano-4-{{[(1S)-1-metilpropil]oxi}fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-il]propanóico	D93	[MH ⁺] 432

E40		sal de sódio do ácido 3-{5-[5-(3-ciano-4-[(1R)-1-metilpropil]oxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il]propanóico	D94	[MH ⁺] 432
E41		sal de sódio do ácido 3-{5-[5-(3-ciano-4-(ciclopentilóxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol-1-il]propanóico	D95	[MH ⁺] 444

Exemplo 42

4-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanóico
(E42)



4-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-

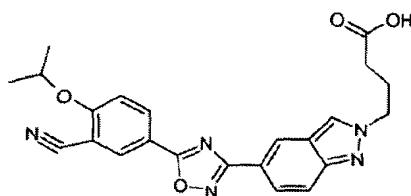
- 5 il]butanoato de etila (D63) (127 mg, 0.27 mmol) foi dissolvido em etanol (5 ml) adicionando-se a seguir, hidróxido de sódio (11 mg). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 1 hora em um reator de microondas e a seguir deixada resfriar. O sólido resultante foi separado por filtração e a seguir lavado com acetona. A purificação por MDAP, seguido por liofilização do material resultante rendeu o composto titular (38,1 mg), EM(ES): C₂₂H₂₁³⁵ClN₄O₄
10 requer 440; encontrado (MH⁺) 441.

Os exemplos a seguir, foram preparados usando-3 um método similar ao descrito acima.

E43		ácido 4-(5-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol-1-il)butanóico	D64	[MH ⁺] 499
-----	--	---	-----	------------------------

Exemplo 44

ácido 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]butanóico (E44)



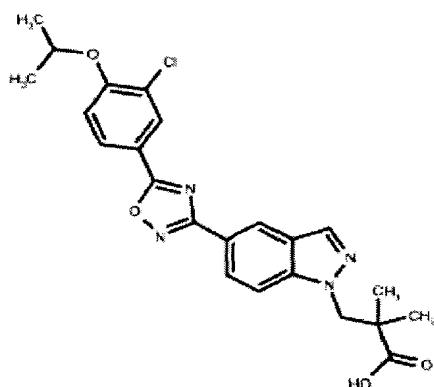
4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-

- 5 il]butanoato de etila D45 (60 mg, 0,13 mmol) foi adicionado para uma solução de dimetilamina em etanol (4 ml) seguido por adição de umas gotas de água. A mistura foi aquecida a 160°C em um reator de microondas por quatro horas e a seguir deixada resfriar. O solvente foi removido *in vacuo* e o material bruto foi purificado por MDAP rendendo o composto titular (28,3 gm) como um sólido branco.

10 EM(ES): C₂₃H₂₁N₅O₄ requer 431; encontrado (MH⁺) 432.

Exemplo 45

ácido 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]propanóico (E45)



Para uma solução de 3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-

- 15 1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de etila D100 (85 mg, 176 mmol) em THF (2 ml) a temperatura ambiente adicionou-se NaOH (2N em H₂O, 440 µl, 880 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 50°C durante a noite. Adicionou-se NaOH (2N em água, 440 µl, 880

mmol) e a mistura resultante foi agitada a 50°C durante a noite. Adicionou-se então NaOH (2N em água, 440 µl, 880 mmol) e THF (2 ml) sendo a mistura de reação resultante agitada a 80°C por duas noites a seguir resfriada para temperatura ambiente. A maior parte do THF foi removida *in vacuo* e a fase aquosa resultante foi acidulada a pH 3. O precipitado formado foi 5 filtrado e lavado com água a seguir seco a 60°C sob vácuo dando o composto titular (73 mg, 91%) como um sólido branco.

EM(ES): C₂₃H₂₃CIN₄O₄ requer 454; encontrado (MH⁺) 455.

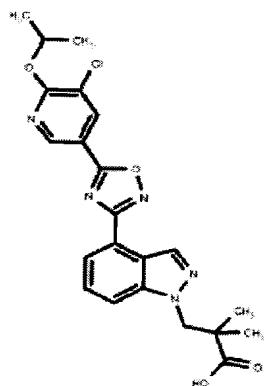
Os exemplos a seguir, foram preparados usando-se um método semelhante ao descrito para o Exemplo 45 (E45) usando EtOH no lugar de THF como o solvente orgânico.

E46		ácido 3-[5-(5-{3-chloro-4-[(1-metiletiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2H-indazol-2-yl]-2,2-dimetylpropanóico	D101	[MH ⁺] 455
E47		ácido 3-[4-(5-{3-chloro-4-[(1-metiletiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-indazol-1-yl)-2H-indazol-2-yl]-2,2-dimetylpropanóico	D104	[MH ⁺] 455

10

Exemplo 48

ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]-2,2-dimetylpropanóico (E48)



3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indazol-1-yl]-2,2-dimetylpropanoato de etila D105 (50 mg, 0,103 mmol) foi dissolvido em etanol (10 ml).

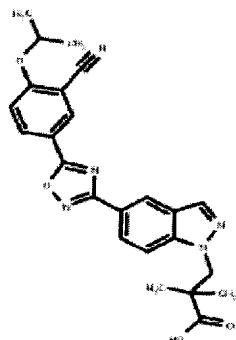
Adicionou-se hidróxido de sódio (2 N, em água, 0,258 ml, 0,517 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante a noite, a seguir resfriada para temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi diluído com água. A fase aquosa foi neutralizada com uma solução aquosa 2N de HCl, a seguir extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo* dando o composto titular (22 mg, 42%) como um sólido branco acinzentado.

EM(ES): C₂₂H₂₂CIN₅O₄ requer 455; encontrado (MH⁺) 456.

Exemplo 49

ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-

10 2,2-dimetilpropanóico (E49)

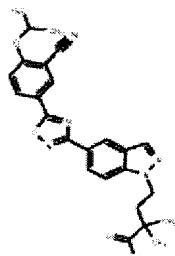


3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de etila D107 (50 mg, 0,106 mmol) foi dissolvido em etanol (10 ml). Hidróxido de sódio (2N em água, 0,264 ml, 0,528 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente pro 2 horas. A maior parte do solvente foi removido *in vacuo*, sendo o resíduo diluído com água. A fase aquosa foi neutralizada com uma solução aquosa 2N de HCl então extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre MgSO₄, e concentrada *in vacuo* dando o composto titular (15 mg, 30%) como um sólido amarelo claro.

EM(ES): C₂₃H₂₄CIN₅O₄ requer 445; encontrado (MH⁺) 446.

20 Exemplo 50

ácido 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico (E50)

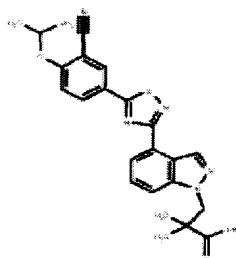


O composto titular (E50) foi obtido a partir de 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanoato de etila (D108) usando um procedimento semelhante ao da preparação do Exemplo 49 E 49 (16 mg, 32%).

EM(ES): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ requer 459; encontrado (MH^+) 460.

5 Exemplo 51

ácido 3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico (E51)

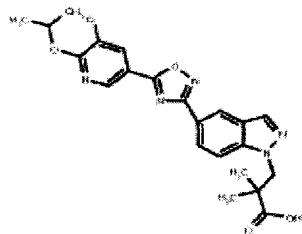


Uma solução de 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetipropanoato de etila (D109) (100 mg, 0,21 mmol) em etanol (2ml) foi tratada com hidróxido de sódio 2M aquoso (1 ml, em grande excesso) e aquecida a 80°C por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada e a maioria do etanol foi removido *in vacuo*. O resíduo foi diluído com água (3 ml) e acidificado com uma solução aquosa de HCl. Concentrado sendo extraído com EtOAc (3 x 10 l). Os extratos orgânicos combinados foram secos e concentrados *in vacuo*. A purificação do resíduo por MDAP deu o produto desejado (5 mg, 15% 5%) como um sólido incolor.

EM(ES): $C_{24}H_{23}N_5O_4$ requer 445; encontrado (MH^+) 446.

Exemplo 52

ácido 3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico (E52)

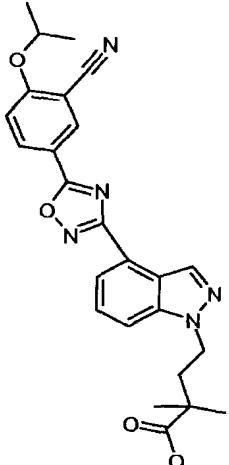
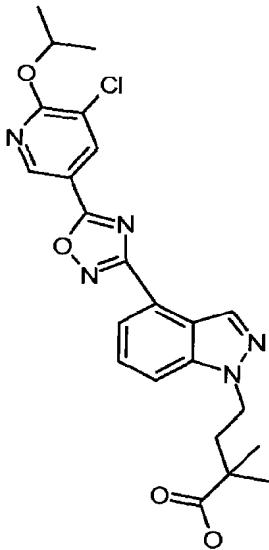


Uma solução de 3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de etila D111 (100 mg, 0,21 mmol) em etanol (2 ml) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2M (1 ml) sendo aquecida a 80°C com agitação por 4 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e

diluída com água (5 ml). A solução aquosa foi acidificada com ácido glacial acético e extraída com EtOAc (2×10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e concentradas *in vacuo*. A purificação do resíduo por MDAP deu o produto desejado (3 mg, 3%) como um sólido incolor.

5 EM(ES): $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_4$ requer 455; encontrado (MH^+) 456.

Os exemplos a seguir foram preparados usando um método similar ao descrito para o Exemplo 48 (E48).

E53		ácido 4-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico	D115
E54		ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico	D116

Ensaio de ligação a S1P1 GTP γ S

Células de leucemia basofílica de ratos (RBL) expressando estavelmente o receptor 10 de S1P1 foram cultivada até 80% da confluência antes de serem coletadas em solução salina tamponada com fosfato (PBS) (10 ml) e centrifugadas a 1200 rpm por 5 minutos. Após remoção do sobrenadante, o precipitado foi ressuspenso e homogenizado em tampão de ensaio de 20 volumes (20 mM HEPES a pH 7,4, 100 mM de NaCl, 10 mM de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 10 μM de GDP SAponina 10 $\mu\text{g/ml}$). A suspensão de membrana foi ainda centrifugada por

20 minutos a 20.000 rpm novamente homogeneizada e centrifugada novamente. Seguinte à segunda centrifugação, o precipitado foi ressuspenso em um volume apropriado (1 ml para cada frasco de células) e analisada quanto a concentração de proteína.

O estoque concentrado de S1P foi submetido a som, antes de diluições seriais se-
5 rem preparadas de uma concentração de partida de 10^{-5} M. Membranas diluídas (10 µg/poço) foram incubadas com concentrações variadas de S1P e 0,3 nM de S³⁵-GTPγS (NEN: atividade específica 1250 Ci/mmol) em placas de 96 poços fundos. A ligação foi reali-
zada a 30°C por 45 minutos e terminada por coleta das membranas em placas de filtro GF/B
usando-se um Coletor Universal Packard. Após secagem das placas por 45 it, 50 µl de Mi-
10 croscint 0 foi adicionado para cada poço medindo-se a ligação em um Topcount NXT da
Perkin Elmer. Os dados foram analisados usando-se Graphpad Prism 4 e expressados co-
mo estimulação percentual acima da basal. Os valores EC50 foram descritos como a con-
centração do agonista necessária para dar 50% da máxima estimulação.

O Exemplo 1 da invenção tinha um pEC50 > 6 neste ensaio de ligação a GTPγS.

15 Ensaio de ligação a S1P1 GTPγS (método alternativo)

Para preparações de membrana todas as etapas foram realizadas a 4°C. Células de hepatoma de rato expressando estavelmente o receptor de S1P1 humano ou células de leucemia basofílica de Rato (RBL) expressando estavelmente o receptor de S1P3 humano foram crescidas até 80% da confluência antes de serem coletadas em Solução salina tam-
ponada com fosfato (10 ml) e centrifugada a 1200 rpm por 5 minutos. Após remoção do so-
brenadante, o precipitado foi ressuspenso e as células foram homogeneizadas dentro de uma misturadora Waring de vidro por 2 pulsos de 15 segundos em 200 ml de tampão (HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, bacitracina 25 µg/ml, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, pepsta-
tina A 2 µM). A misturadora foi imersa em gelo por 5 minutos após o primeiro pulso e 10 a
20 40 minutos depois do pulso final para fazer com que a espuma se dissipasse. O material foi
a seguir centrifugado a 500 g por 20 minutos sendo o sobrenadante centrifugado por 36 mi-
nutos a 48.000 g. O precipitado foi ressuspenso no mesmo tampão como acima, porém
sem PMSF e pepstatina A. O material foi a seguir introduzido em uma agulha de 0,6 mm,
compondo o volume exigido, (normalmente 4X o volume do precipitado de célula original),
30 feito em alíquotas e armazenado para congelação a -80°C.

Membranas de hepatoma de rato de S1P1 humano (1,5 µg/poço) foram aderidas a microesferas de ensaio na proximidade da cintilação (SPA) revestidas de aglutinina de germe de trigo (WGA) (0,125 mg/poço) em tampão de ensaio (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM< NaCl 100 mM sendo o pH ajustado para 7,4 usando KOH 5M, GDP 10 µM FAC (concentra-
35 ção final do ensaio) e saponina 90 µg/ml, sendo também adicionado FAC).

Após 30 minutos, o pré-acoplamento em gelo a microesfera e suspensão de mem-

brana foram distribuídas em uma placa de 384 poços LV de polipropileno Greiner (5 µl/poço), contendo 0,1 µl do composto. [S^{35}]-GTP γ S (5 µl/poço) (0,5 nM da concentração final do radioligante) composto em tampão de ensaio foi a seguir adicionado para as placas do agonista. O coquetel de ensaio final (10,1 µl) foi a seguir centrifugado a 1000 rpm por 5 minutos a

5 seguir imediatamente lido em uma leitora ViewLux.

Todos os compostos de teste foram dissolvidos em DMSO a uma concentração de 10 mM sendo preparados em DMSO a 100% usando uma etapa de diluição 1 em 4 para obter 11 curvas de resposta de dose por ponto. As diluições foram transferidas para placas de ensaio assegurando que, a concentração de DMSO era constante por toda a placa para

10 todos os ensaios.

Todos os dados foram normalizados para a média de 16 poços de controle altos e 16 baixos, em cada placa. Um ajuste de curva de quatro parâmetros foi a seguir aplicado.

Os Exemplos de 1 a 52 da invenção tiveram um pEC50 > 5 neste ensaio.

Ensaio de ligação a S1P3 GTP γ S

15 Membranas de S1P3 de células de leucemia basofílica de rato (RBL-2H3) (1,5 µg/poço) foram aderidas a microesferas SPA revestidas de WGA (0,125 mg/poço) em tampão de ensaio (HEPES 20 Mm, mGcL₂ 3 Mm, NaCl 100 mM e o pH foi ajustado para 7,4 usando-se KOH 5M), GDP 10 µM FAC e saponina 90 µg/ml FAC que também aderiu).

20 Após 30 minutos de pré-acoplamento em gelo a microesfera e suspensão de membrana foram distribuídas em uma placa de 384 poços LV de polipropileno Greiner (5 µg/poço), contendo 0,1 µl do composto. 5 µl/poço de [S^{35}]-GTP γ S (concentração do radioligante final de 0,5 nM) composto em tampão de ensaio foi a seguir adicionado para as placas do agonista. O coquetel de ensaio final (10,1 µl) foi centrifugado a 1000 rpm por 5 minutos então lido imediatamente em uma leitora Viewlux.

25 Todos os compostos de teste foram dissolvidos em DMSO a uma concentração de 10 mM e foram preparados em DMSO a 100% usando-se uma etapa de diluição 1 em 4 fornecendo 11 curvas de resposta de dose por ponto. As diluições foram transferidas para placas de ensaio assegurando que, a concentração de DMSO era constante por toda a placa para todos os ensaios.

30 Todos os dados foram normalizados para a média de poços de controle sendo 16 alta e 16 baixa em cada placa. Aplicou-se então um ajuste de curva de quatro parâmetros.

Os Exemplos 1 a 46 e 52 tiveram um pEC50 < 6,5, muitos dos exemplos analisados tiveram um pEC50 < 5 neste ensaio.

Ensaio de Ligação à Levedura

35 Células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) expressando o receptor de S1P1 humano foram geradas por integração de um cassete de expressão no lócus cromossomal *ura3* da cepa de levedura MMY23. Este cassete consistiu de uma seqüência de DNA codifi-

cando o receptor de S1P1 humano flanqueado pelo promotor de GPD de levedura para o terminal 5' de S1P1 e uma seqüência terminadora transcripcional de levedura para a extremidade 3'de S1P1. MMY23 expressa uma subunidade alfa de proteína G quimérica de levedura/mamífero em que, os 5 aminoácidos C-terminais de Gpa1 são substituídos com os 5

5 aminoácido C-terminais de G α 1/2 de humano (como descrito em Brown et al., (2000). Levedura 16:11-22). As células foram crescidas a 30°C em meio de levedura Completo Sintético líquido (SC) (Guthrie and Fink 1991), Methods in Enzymology, volume 194), carecendo de uracil, triptofano, adenina e leucina para fase logarítmica tardia (aproximadamente 6 OD_{600/ml})

10 Os agonistas foram preparados como soluções a 10 mM em DMSO. Valores EC₅₀ (a concentração necessária para produzir 50% da resposta máxima) foram estimados usando diluições de 4 X (BiomekFX, Beckman) em DMSO. As soluções do agonista em DMSO (1% do volume do ensaio final) foram transferidas para placas de microtítulo pretas da Greiner (384 poços). As células foram suspensas a uma densidade de 0,2 OD₆₀₀/ ml em
15 meio SC carecendo de histidina, uracil, triptofano, adenina e leucina e suplementado com 0,1 mM de 3-aminotriazol, 0,1M de fosfato de sódio pH 7,0 e 10 μ M de fluoresceína di- β D-glicopiranossídeo (FDGlu). Esta mistura (50 ul por poço) foi adicionada ao agonista nas placas de ensaio (Multidrop 384, Labsystems). Após incubação a 30°C por 2 4 horas, a fluorescência resultante da degradação de FDGlu em fluoresceína devido a exoglucanase, uma
20 enzima de levedura endógena produzida durante o crescimento celular estimulado pelo agonista, foi determinada usando uma leitora de placa de microtítulo na fluorescência (Tecan Spectrofluor ou L JL Analyst, excitação do comprimento de onda: 485 nm; comprimento de onda na emissão: 535 nm) A fluorescência foi plotada contra a concentração do composto e ajuste de curva iterativo usando um ajuste de quatro parâmetros para gerar um valor de efeito na concentração. A eficácia (E_{max}) foi calculada da equação:
25

$$E_{\max} = \frac{Max_{[\text{composto X}]} - Min_{[\text{composto X}]} }{Max_{[S1P]} - Min_{[S1P]}} \times 100\%$$

onde Max_[composto X] e Min_[composto X] são o ajuste máximo e mínimo, respectivamente da curva de efeito da concentração para o composto X e Max_[S1P] e Min_[S1P] são o ajuste máximo e mínimo respectivamente, para a curva de efeito da concentração para Esfingosina-1-

30 Fosfato (disponível da Sigma). Valores da relação molar eficaz equivalente

(EMR) foram calculados da equação:

$$EMR = \frac{EC_{50} [\text{composto X}]}{EC_{50} [S1P]}$$

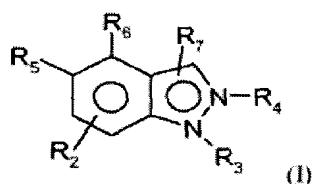
onde EC₅₀ [composto X] é o EC₅₀ do composto X e EC₅₀ [S1P] é o EC₅₀ de S1P.

Os compostos exemplificados da invenção analisados neste ensaio tiveram um

35 pEC5 > 5.

REIVINDICAÇÕES:

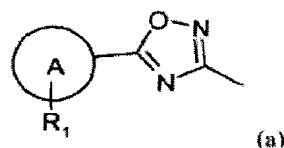
1. Composto de fórmula (I) ou os sais do mesmo:



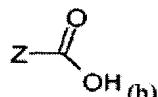
(I)

CARACTERIZADO pelo fato de ser:

um de R_5 e R_6 é hidrogênio ou R_2 e o outro é (a)



(a)



(b)

5 um de R_3 e R_4 é (b)

A é um anel fenila ou um anel heteroarila de 5 ou 6 membros;

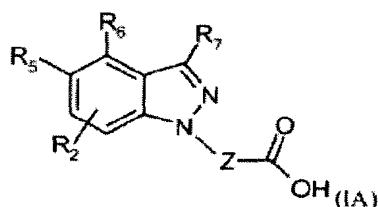
R_1 é hidrogênio ou até três substituintes independentemente selecionados de halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{5-7} cicloalquila, C_{5-7} cicloalcóxi, trifluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetila, ciano, fenila, anéis heteroarila de 5 ou 6 membros, piperidinila e pirrolidinila,

10 R_2 é hidrogênio ou até três substituintes independentemente selecionados de halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, trifluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetila e ciano;

R_7 é hidrogênio ou halogênio,

Z é C_{1-4} alquila podendo ser opcionalmente interrompido uma vez por N ou O e pode ser opcionalmente substituído no carbono por até quatro substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, metila e hidroxila, com a condição de que nenhum átomo de carbono seja substituído pelos dois grupos hidroxila.

2. Composto de fórmula (IA) ou os sais deste, em que:

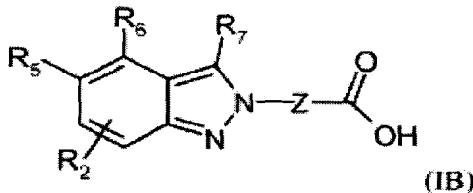


(IA)

CARACTERIZADO pelo fato de R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 e Z serem definidos de acordo

com a reivindicação 1.

3. Composto de fórmula (IB) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que:



CARACTERIZADO pelo fato de que R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ e Z serem definidos de acor-

5 do com a reivindicação 1.

4. Composto, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

A é tiofeno, piridina ou fenila opcionalmente substituído, e

R₁ são dois substituintes independentemente selecionados de cloro, bromo, isopro-
10 pôxi, propóxi, metóxi, 1-metilpropóxi, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi, cicloexila, piperidina, pirrolidinila, etila, 2-metilpropila, fenila e ciclopentóxi, e

R₂ é hidrogênio, e

R₇ é hidrogênio, e

Z é etileno ou propileno, cada qual sendo opcionalmente substituído por gem-
15 dimetila.

5. Composto, **CARACTERIZADO** por ser selecionado dentre os seguintes:

ácido	3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]propanóico
ácido	3-[5-(5-{3-cloro-4-[(etilóxi)fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]propanóico
ácido	3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]propanóico
ácido	3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]propanóico
ácido	3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]propanóico
ácido	4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]propanóico
ácido	3-(5-{5-[(1-metiletil)oxi]-3-trifluormetil}fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]propanóico
ácido	4-(4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]butanóico
ácido	4-(4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]butanóico
ácido	3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1il]propanóico

	ácido	3-(5-{5-[3-cloro-4-[(propiloxi)]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-
1])propanóico		
	ácido	3-[5-(5-{3-cloro-4-[(trifluormetil)oxi]}fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-
1])propanóico		
5	ácido	3-(5-{5-[4-cicloexil-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
il])propanóico		
	ácido	3-(5-{5-[4-metilóxi)-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-
1])propanóico		
	ácido	[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]}fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
10	il]acético	
	ácido	3-(5-{5-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
il)propanóico		
	ácido	3-(5-{5-[3-ethyl-4-(1-piperidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
il)propanóico		
15	ácido	3-{5-[5-(4-cicloexil-3-ethylfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico
	ácido	3-(5-{5-[3-ciano-4-(2-metilpropil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
il)propanóico		
	ácido	3-(5-{5-[3-bromo-4-(1-metiletil)oxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
il)propanóico		
20	ácido	3-(5-{5-[3-cloro-4-(2-metilpropil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
il)propanóico		
	ácido	4-(5-{5-[4[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-
1-il)butanóico		
	ácido	3-{5-[5-(2-ciano-4-bifenilil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico
25	ácido	3-(5-{5-[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
il)propanóico		
	cloridrato de ácido	4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]}-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-
		il)-1H-indazol-1-il)butanóico
	cloridrato de ácido	4-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]}-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-
30	il)-1H-indazol-1-il)butanóico	
	ácido	4-(5-{5-[2-(trifluormetil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
	il)butanóico	
	ácido	4-(5-{5-[2-(trifluormetil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-
	il)butanóico	
35	ácido	3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]}fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-
il)propanóico		
	ácido	3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]}fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-

	il)propanóico	
	ácido	3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il)propanóico
	ácido	4-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)butanóico
5	il)butanóico	4-[4-(5-{3-ethyl-4-[(1-piperidinil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)butanóico
	ácido	4-(4-{5-[2-(trifluormetil)-4-bifenilil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)butanóico
10	ácido	4-[4-(5-{3-(cloro-4-[(trifluormetil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)butanóico
	ácido	3-(4-{5-[4-[(1-metiletil)oxi]-3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico
	ácido	4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-píridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)butanóico
15	1-il)butanóico	4-(4-{5-[4-fenil-5-(trifluormetil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)butanóico
	ácido	4-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il)butanóico
20	sal de sódio do ácido	3-(5-[5-(3-ciano-4-[(1S)-1-metilpropil]oxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico
	sal de sódio do ácido	3-(5-[5-(3-ciano-4-[(1R)-1-metilpropil]oxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico
	ácido	3-(5-{5-[3-ciano-4-(ciclopentiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)propanóico
25	il)propanóico	4-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)butanóico
	ácido	4-(5-{5-[4-fenil-5-(trifluormetil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il)butanóico
30	ácido	4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il)butanóico
	ácido	3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
	ácido	3-[5-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2H-indazol-2-il]-2,2-dimetilpropanóico
35	2,2-dimetilpropanóico	3-[4-(5-{3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico

ácido 3-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}--1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
ácido 3-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
5 ácido 4-[5-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico
ácido 3-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
10 ácido 3-[5-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilpropanóico
ácido 4-[4-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico
ácido 4-[4-(5-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indazol-1-il]-2,2-dimetilbutanóico
15 ou os sais dos mesmos.

6. Uso de um composto, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** por ser para o tratamento de condições ou distúrbios mediados pelos receptores de S1P1.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato da condição 20 ou distúrbio ser esclerose múltipla, doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios crônicos, asma, neuropatias inflamatórias, artrite, transplante, doença de Crohn, colite ulcerativa, lupus eritematoso, psoríase, lesão por isquemia-reperfusao, tumores sólidos, e metástase tumoral, doenças associadas com angiogênese, doenças vasculares condições dolorosas, doenças virais algumas condições de intestino inflamatório, diabetes insulina e não-insulina 25 dependente.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 6 ou reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pela condição ou distúrbio ser esclerose múltipla.

9. Uso de um composto, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** por ser para produção de um medicamento para emprego no tratamento 30 de condições ou distúrbios mediados pelos receptores de S1P1.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato da condição ou distúrbio ser esclerose múltipla, doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios crônicos, asma, neuropatias inflamatórias, artrite, transplante, doença de Crohn, colite ulcerativa, lupus eritematoso, psoríase, lesão por isquemia-reperfusao, tumores sólidos, e metástase tumoral, doenças associadas com angiogênese, doenças vasculares condições dolorosas, doenças virais algumas condições de intestino inflamatório, diabetes insulina e não-insulina 35 dependente.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, **CARACTERIZADO** pela condição ou distúrbio ser esclerose múltipla.
12. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** por compreender um composto de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 5.
- 5 13. Processo, **CARACTERIZADO** por ser para preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12.
14. Método de tratamento de condições ou distúrbios em mamíferos, incluindo os humanos, que podem ser mediados via receptores de S1P1, **CARACTERIZADO** por compreender a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente segura eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
- 10 15. Método de tratamento, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pela condição ou distúrbio ser esclerose múltipla, doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios crônicos, asma, neuropatias inflamatórias, artrite, transplante, doença de Crohn, colite ulcerativa, lupus eritematoso, psoríase, lesão por isquemia-reperfusao, tumores sólidos, e metástase tumoral, doenças associadas com angiogênese, doenças vasculares condições dolorosas, doenças virais algumas condições de intestino inflamatório, diabetes insulina e não-insulina dependente.
- 15 16. Método de tratamento, de acordo com a reivindicação 14 ou reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato da condição ou distúrbio ser esclerose múltipla.

RESUMO

"DERIVADOS INDAZOL SUBSTITUÍDOS COM OXADIAZOL PARA EMPREGO COMO AGONISTAS DE ESFINGOSINA 1-FOSFATO (S1P)"

- A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I) ou seus sais, tendo atividade farmacológica, processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo os mesmos e a seu emprego no tratamento de vários distúrbios mediados por receptores de S1P1.
- 5