

EI58738R/EX7748R

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3740481

a nome di:

Cytokinetics, Inc.

**"ANALOGHI DI DIIDROBENZOFURANO E INDENE COME INIBITORI DI SARCOMERO
CARDIACO"**

DESCRIZIONE

RIFERIMENTO INCROCIATO A DOMANDE CORRELATE

Questa domanda rivendica la priorità rispetto alla domanda provvisoria statunitense n. 62/619,643, depositata il 19 gennaio 2018, intitolata "CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS" e alla domanda provvisoria statunitense n. 62/745,724, depositata il 15 ottobre 2018, intitolata "CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS".

CAMPO

Nella presente sono forniti composti eterociclici, composizioni farmaceutiche comprendenti tali composti, e composti per l'uso in metodi per trattare varie malattie e condizioni cardiache.

STATO DELL'ARTE

La divulgazione riguarda certe entità chimiche che modulano selettivamente il sarcomero cardiaco, e, specificamente, certe/i entità chimiche, composizioni farmaceutiche e composti per l'uso in metodi per trattare varie malattie e condizioni cardiache.

Il sarcomero cardiaco è composto da una rete di proteine contrattili e strutturali che regolano la funzione del muscolo cardiaco. I componenti del sarcomero cardiaco presentano bersagli per il trattamento di varie malattie e condizioni cardiache, ad esempio aumentando la contrattilità o facilitando il completo rilassamento per modulare la funzione sistolica e diastolica, rispettivamente. La forza e la velocità della contrazione del muscolo cardiaco è un fattore determinante della funzione d'organo ed è modulata dalle interazioni cicliche di actina e miosina. La regolazione del legame tra actina e miosina è determinata da una rete di proteine regolatrici in forma di miofilamenti e dal livello di Ca^{2+} intracellulare. Il complesso della troponina e la tropomiosina sono proteine a filamento sottile che governano la disponibilità di siti leganti l'actina, e le catene leggere essenziali e regolatrici, e la proteina legante la miosina C, modulano la posizione e le proprietà meccaniche della miosina.

Anomalie nel sarcomero cardiaco sono state identificate come la causa principale di una varietà di malattie e condizioni cardiache, quali cardiomiopatia ipertrofica (HCM) e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF). Mutazioni nelle proteine del sarcomero causano malattia rendendo il muscolo cardiaco "iper" o "ipo" contrattile. Modulatore del sarcomero cardiaco possono essere usati per riequilibrare la contrattilità

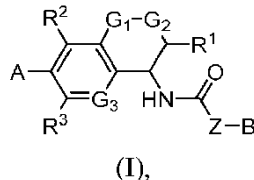
e arrestare o invertire il decorso della malattia.

Gli agenti attuali che hanno come bersaglio il sarcomero cardiaco, quali gli inotropi (farmaci che aumentano la capacità contrattile del cuore), sono scarsamente selettivi per il tessuto cardiaco, il che porta a effetti avversi riconosciuti che limitano il loro uso. Questi effetti avversi includono danno cellulare causato da un aumentato tasso di spesa energetica, esacerbazione di anomalie di rilassamento, e potenziali effetti collaterali aritmogeni che possono derivare da concentrazioni aumentate di Ca^{++} citosolico e AMP ciclico nel miocardio stimolato in modo inotropo. Date le limitazioni degli agenti attuali, sono necessari nuovi approcci per migliorare la funzione cardiaca in HCM e HFpEF.

Permane una grande necessità di agenti che sfruttino nuovi meccanismi di azione e che possano avere risultati migliori in termini di sollievo dai sintomi, sicurezza e mortalità del paziente, sia a breve che a lungo termine. Nuovi agenti con un indice terapeutico migliorato rispetto agli agenti attuali forniranno un mezzo per conseguire questi risultati clinici. La selettività di agenti diretti al sarcomero cardiaco (ad esempio, prendendo come bersaglio la miosina cardiaca) è stata identificata come un mezzo importante per conseguire questo indice terapeutico migliorato. La presente divulgazione fornisce tali agenti (particolarmente inibitori del sarcomero cardiaco) e metodi per il loro uso. Questi agenti sono inibitori allosterici selettivi della miosina cardiaca che hanno poco o nessun effetto sulla miosina del muscolo liscio. Vantaggi di questi composti includono un indice terapeutico più ampio, minore impatto sul rilassamento cardiaco, migliore farmacocinetica e migliore sicurezza. La presente divulgazione fornisce entità chimiche, composizioni farmaceutiche e metodi per il trattamento di insufficienza cardiaca, incluse HCM e HFpEF. Le composizioni sono inibitori del sarcomero cardiaco, ad esempio inibitori della miosina cardiaca.

SOMMARIO

In un aspetto, l'invenzione fornisce un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



in cui:

G_1 è $-CR^4R^5-$;

G_2 è un legame;

G_3 è $-CR^8-$ o $-N-$;

R^1, R^3, R^4, R^5 , e R^8 sono ciascuno indipendentemente H, C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile;

R^2 è H, C_2-C_6 alchile, alo, o idrossile;

Z è selezionato dal gruppo costituito da un legame, C_1-C_6 alchile, $-O-$, $-R^xO-$, e $-OR^y-$;

A è selezionato dal gruppo costituito da fenile non sostituito, ed eteroarile a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 5 o 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{10} ;

ciascun R^{10} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R^{10} è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$;

B è selezionato dal gruppo costituito da H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ;

ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, C_1-C_6 alchile non sostituito, C_1-C_6 alchile sostituito con uno o più sostituenti R^{12} , C_2-C_6 alchenile sostituito o non sostituito, C_2-C_6 alchinile sostituito o non sostituito, alo, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$;

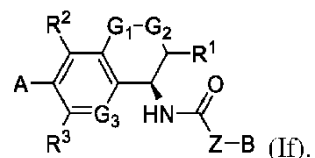
ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^h$, e $-C(O)NR^iR^j$;

ciascun $R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i$, e R^j è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile; e

R^x e R^y sono ciascuno C_1-C_6 alchile,

in cui, quando A è fenile non sostituito, la porzione funzionale -Z-B non è -OC(CH₃)₃ o 1-etil-3-idrossi-1,5-diidro-2H-pirrol-2-onile.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula (I) è un composto di Formula (If):



In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, come Formula (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁸ sono ciascuno H.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, G₁ è CR⁴R⁵-. In alcune forme di realizzazione, G₁ è -CH₂-. In alcune forme di realizzazione, G₂ è un legame. In alcune forme di realizzazione, G₃ è -CR⁸-. In certe forme di realizzazione, G₃ è -CH-. In alcune forme di realizzazione, G₃ è -N-.

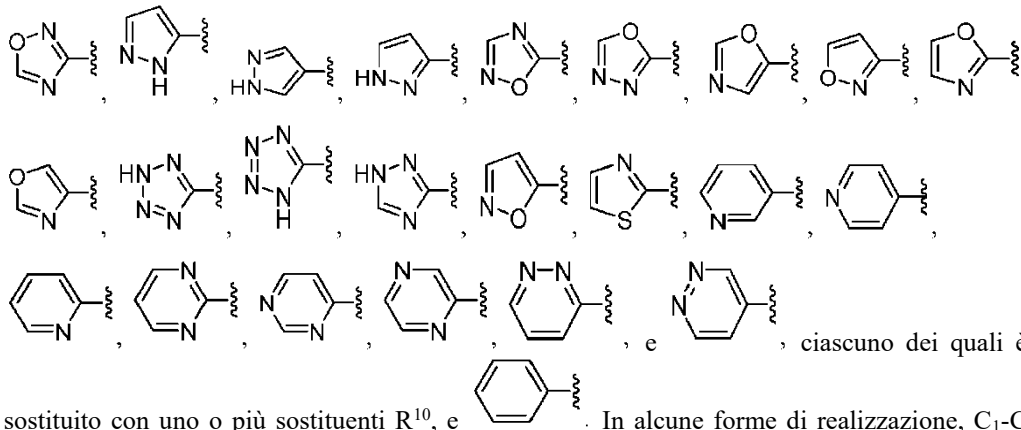
In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, R¹, R², e R³ sono ciascuno H. In alcune forme di realizzazione, Z è un legame. In alcune forme di realizzazione, Z è -O-.

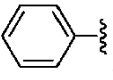
In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, A è selezionato dal gruppo costituito da fenile non sostituito, ed eteroarile a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 5 o 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰; in cui ciascun R¹⁰ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da -C(O)OCH₃, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R¹⁰ è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da -OCH₃, -OH, e -OC(O)CH₃.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, A è selezionato dal gruppo costituito da fenile non sostituito, ed eteroarile a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 5 o 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰. In alcune forme di realizzazione, A è selezionato dal gruppo costituito da pirazolile, ossazolile, ossadiazolile, isossazolile, tetrazolile, triazolile, tiazolile, pirimidinile, piridinile, pirazinile, e piridazinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰, fenile non sostituito. In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o

qualsiasi sua variazione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, A è ossadiazolile o isossazolile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, A è selezionato dal gruppo costituito da:



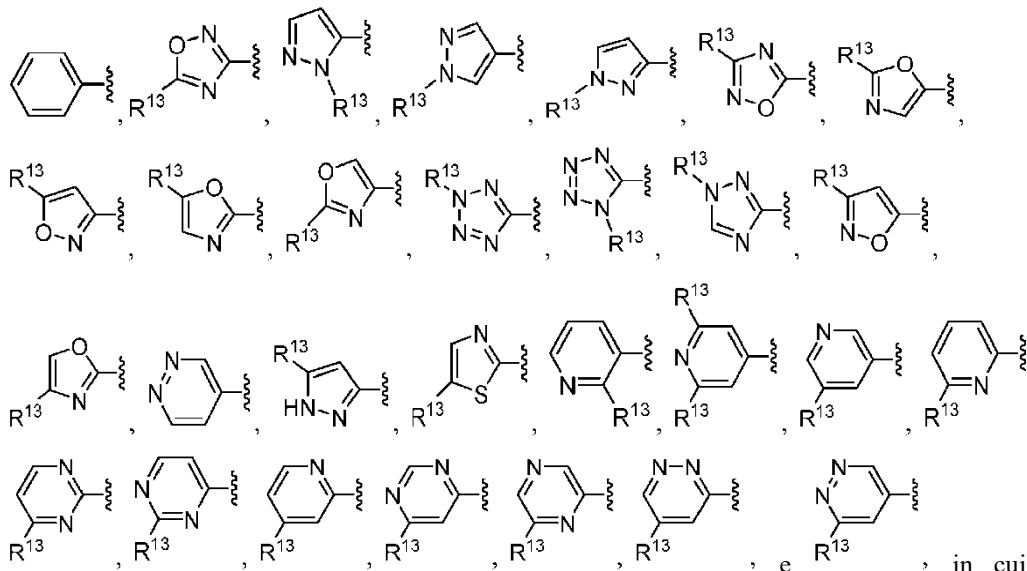
ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰, e . In alcune forme di realizzazione, C₁-C₆ alchile di R¹⁰ è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da OR^k e -OC(O)R^m, in cui R^k è H o metile e R^m è metile. In alcune forme di realizzazione, ciascun R¹⁰ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da -C(O)OCH₃, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R¹⁰ è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da -OCH₃, -OH, e -OC(O)CH₃.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, A è ossadiazolile, che è non sostituito o sostituito con un sostituito selezionato dal gruppo costituito da metile, metile sostituito con -OCH₃, -OH, o -OC(O)CH₃, etile, etile sostituito con -OCH₃, -OH, o -OC(O)CH₃, isopropile, isopropile sostituito con -OCH₃, -OH, o -OC(O)CH₃, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, ossetanile, e -C(O)OCH₃. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolile, che è non sostituito o sostituito con un sostituito selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile e ciclobutile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, A è isossazolile, che è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da metile, etile, e difluorometile. In alcune

forme di realizzazione, A è isossazolile, che è non sostituito o sostituito con un sostituto selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, e difluorometile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, A è selezionato dal gruppo costituito da:



in cui ciascun R^{13} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da H, $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R^{13} è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH$.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è selezionato dal gruppo costituito da H, C_1 - C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1 - C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C_1 - C_6 alchile, alo, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e NR^eR^f , in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1 - C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^r$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^n , R^p , R^q , e R^r è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è selezionato dal gruppo

costituito da H, C₁-C₆ alchile, C₃-C₈ cicloalchile, C₆-C₁₂ arile, eterocicloalchile da 3 a 12 membri, ed eteroarile da 5 a 10 membri, in cui il C₁-C₆ alchile, il C₃-C₈ cicloalchile, il C₆-C₁₂ arile l'eterocicloalchile da 3 a 12 membri, e l'eteroarile da 5 a 10 membri di B sono ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹. In alcune forme di realizzazione, B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹; in cui ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile da 3 a 12 membri sostituito o non sostituito, eteroarile da 5 a 10 membri sostituito o non sostituito, C₃-C₈ cicloalchile sostituito o non sostituito, C₆-C₁₂ arile sostituito o non sostituito, C₁-C₆ alchile non sostituito, C₁-C₆ alchile sostituito con uno o più sostituenti R¹², C₂-C₆ alchenile sostituito o non sostituito, C₂-C₆ alchinile sostituito o non sostituito, alo, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f. In alcune forme di realizzazione, B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹; in cui ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile da 3 a 12 membri, eteroarile da 5 a 10 membri, C₃-C₈ cicloalchile, C₆-C₁₂ arile, C₁-C₆ alchile, alo, fluoroalchile, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R¹¹ è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C₁-C₆ alchile, -C(O)R^a, -C(O)OR^p, e -C(O)NR^qR^r; e ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, Rⁿ, R^p, R^q, e R^r è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile. In alcune forme di realizzazione, ciascun eterocicloalchile o eteroarile di R¹¹ comprende 1, 2, 3, 4, o 5 eteroatomi selezionati dal gruppo costituito da N, O, e S. In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è un fenile, non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹. In alcune forme di realizzazione, B è un eterocicloalchile a 5-6 membri, non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹. In altre forme di realizzazione, B è un eteroarile a 5-6 membri, non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹.

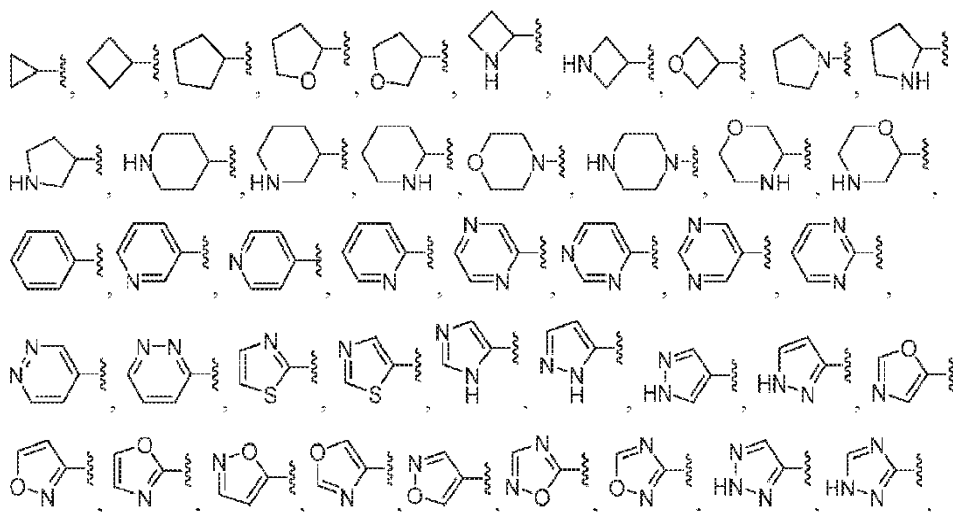
In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è selezionato dal gruppo costituito da C₁-C₄ alchile, C₃-C₅ cicloalchile, arile da 6 a 10 membri (ad esempio, arile da 6 a 9 membri), eterocicloalchile da 4 a 6 membri contenente almeno un atomo di N od O anulare, eteroarile monociclico a 5 o 6 membri contenente almeno un atomo di N anulare, ed eteroarile biciclico a 8 o 9 membri eteroarile contenente almeno un atomo di N anulare, ciascuno dei quali è sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, B selezionato dal gruppo costituito da C₁-C₄ alchile, C₃-C₅ cicloalchile, arile da 6 a 10 membri (ad esempio, arile

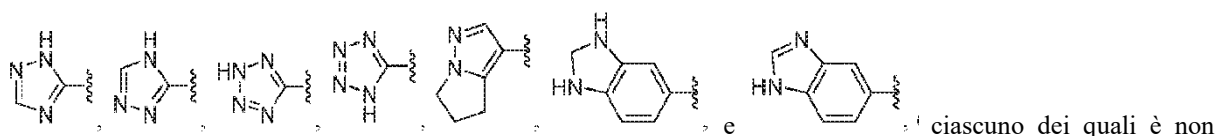
da 6 a 9 membri), eterocicloalchile da 4 a 6 membri comprendente almeno un atomo di N od O anulare, eteroarile monociclico a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, o eteroarile biciclico a 8 o 9 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C_1 - C_6 alchile, alo, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1 - C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^r$, e in cui ciascun C_1 - C_6 alchile di R^{11} è non sostituito o sostituito con $-OR^b$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^n , R^p , R^q , e R^r è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidinite, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile e benzoimidazolile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C_1 - C_6 alchile, alo, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1 - C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^r$, e in cui ciascun C_1 - C_6 alchile di R^{11} è non sostituito o sostituito con $-OR^b$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^n , R^p , R^q , e R^r è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione, ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, isopropile, ciclopropile, difluorometile, trifluorometile, osso, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OtBu$, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-Cl$, ossetanile, ossadiazolile e azetidinite, in cui ciascun ossadiazolile e azetidinite di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da etile, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OtBu$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NH_2$, e $-OCH_3$, e in cui ciascun metile, etile, e isopropile di R^{11} è non sostituito o sostituito con $-OH$.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è metile, pirazolile, ossazolile, tetrazolile, isossazolile, tiazolile, imidazolile o piridinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, alo, C_1 - C_6 alchile, C_1 - C_6 alchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , cicloalchile, cicloalchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$; ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^h$, e $-C(O)NR^iR^j$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , e R^f , R^g , R^h , R^i , e R^j è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione, B è pirazolile, ossazolile, tetrazolile, isossazolile, tiazolile, imidazolile o piridinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, alo, C_1 - C_6 alchile, C_1 - C_6 alchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , cicloalchile, cicloalchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , fluoroalchile, $-OR^b$, osso, e $-NR^eR^f$; ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, e $-C(O)NR^iR^j$; e ciascun R^b , R^c , R^f , R^i , e R^j è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione, R^b è H.

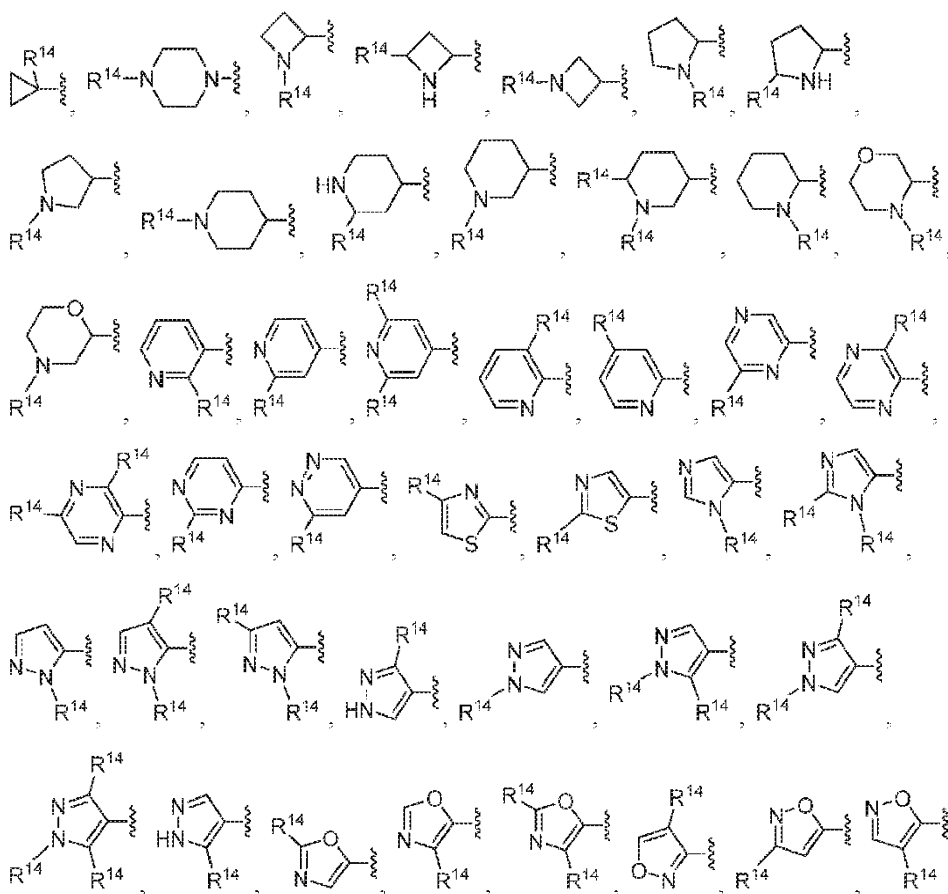
In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è selezionato dal gruppo costituito da:

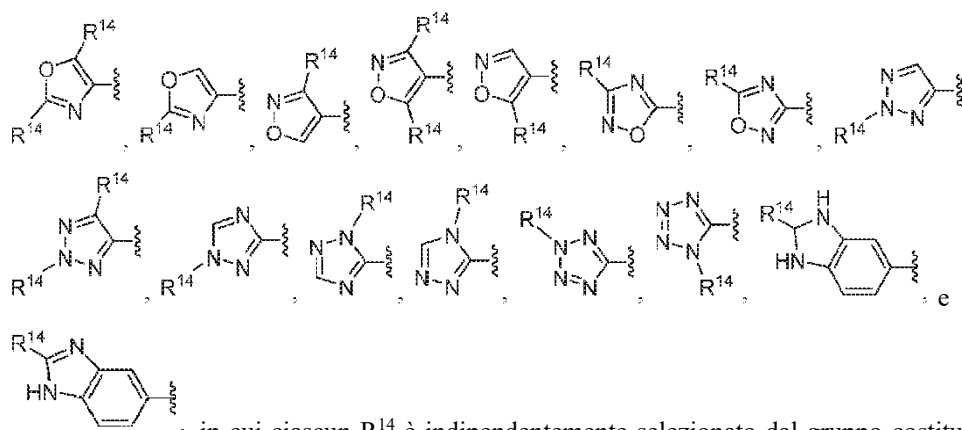




ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, alo, C_1 - C_6 alchile, C_1 - C_6 alchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , cicloalchile, cicloalchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$; ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^h$, e $-C(O)NR^iR^j$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , e R^j è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è selezionato dal gruppo costituito da:





in cui ciascun R^{14} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C_1 - C_6 alchile, C_1 - C_6 alchile sostituito con uno o più sostituenti R^{12} , alo, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$, in cui ciascun eterocicloalchile e eteroarile di R^{14} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1 - C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^j$; ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OH$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^h$, e $-C(O)NR^iR^j$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , e R^j , R^n , R^p , R^q , e R^r è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione sono forniti composti selezionati dal gruppo costituito da composti della Tabella 1, o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

In alcuni aspetti è fornita una composizione farmaceutica contenente un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In alcuni aspetti sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per uso in metodi per trattare cardiopatie in un soggetto che ne necessita, il metodo includendo somministrare al soggetto un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, o una composizione farmaceutica contenente un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è cardiomiopatia ipertrofica (HCM). In alcune forme di realizzazione, la HCM è ostruttiva o non ostruttiva o è causata da mutazioni sarcomeriche e/o non sarcomeriche. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF). In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è selezionata dal gruppo costituito da disfunzione diastolica,

cardiomiopatia restrittiva primaria o secondaria, infarto del miocardio e angina pectoris, e ostruzione del tratto di deflusso ventricolare sinistro. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è cardiopatia ipertensiva, cardiopatia congenita, ischemia cardiaca, cardiopatia coronarica, cardiopatia diabetica, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca destra, sindrome cardiorenale o cardiomiopatia infiltrativa. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è una condizione che è, o è correlata a, senescenza cardiaca e/o disfunzione diastolica dovuta ad invecchiamento. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è una condizione che è o è correlata a ipertrofia ventricolare sinistra e/o rimodellamento ventricolare sinistro concentrico.

In altri aspetti sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per uso in metodi per trattare una malattia o una condizione associata a HCM in un soggetto che ne necessita, in cui il metodo comporta somministrare al soggetto un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, o una composizione farmaceutica contenente un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione. In alcune forme di realizzazione, la malattia o la condizione è selezionata dal gruppo costituito da malattia di Fabry, malattia di Danon, cardiomiopatie mitocondriali e sindrome di Noonan.

In alcuni aspetti sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per uso in metodi per trattare una malattia o una condizione che è associata ad ispessimento della parete ventricolare sinistra secondario in un soggetto che ne necessita, in cui il metodo comporta somministrare al soggetto un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, o una composizione farmaceutica contenente un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione. In alcune forme di realizzazione, la malattia o la condizione è selezionata dal gruppo costituito da ipertensione, valvulopatie cardiache (stenosi aortica, rigurgito della valvola mitrale), sindromi metaboliche (diabete, obesità), malattia renale allo stadio terminale, sclerodermia, apnea notturna, amiloidosi, malattia di Fabry, atassia di Friedreich, malattia di Danon, sindrome di Noonan e malattia di Pompe.

In altri aspetti sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per uso in metodi per trattare una malattia o una condizione che è associata a cavità ventricolare sinistra piccola e oblitterazione della cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ischemia miocardica, o fibrosi cardiaca. Sono forniti anche

metodi per trattare distrofie muscolari (ad esempio, distrofia muscolare di Duchenne) o malattie da accumulo di glicogeno.

Sono forniti anche composti o composizioni della presente invenzione per uso in metodi per inibire il sarcomero cardiaco, in cui il metodo comporta mettere a contatto il sarcomero cardiaco con un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, o una composizione farmaceutica contenente un composto di Formula (I), o qualsiasi sua variazione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Definizioni

Secondo l'uso fattone, le seguenti parole e frasi sono intese avere generalmente i significati esposti di seguito, salvo nella misura in cui il contesto in cui questi sono usati indichi altrimenti.

In tutta questa domanda, a meno che il contesto non indichi altrimenti, i riferimenti a un composto di Formula (I) includono tutti i sottogruppi di Formula (I) definiti nella presente, come Formula (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik), incluse/i tutte le sotto-strutture, i sottogeneri, le preferenze, le forme di realizzazione, gli esempi e i composti particolari definite/i e/o descritte/i nella presente. Riferimenti a un composto di Formula (I) e suoi sottogruppi, come Formula (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik), includono loro forme ioniche, polimorfi, pseudopolimorfi, forme amorfe, solvati, co-cristalli, chelati, isomeri, tautomeri, ossidi (ad esempio, N-ossidi, S-ossidi), esteri, profarmaci, isotopi e/o forme protette. In alcune forme di realizzazione, riferimenti a un composto di Formula (I) e suoi sottogruppi, come Formula (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik), includono loro polimorfi, solvati, co-cristalli, isomeri, tautomeri e/o ossidi. In alcune forme di realizzazione, riferimenti a un composto di Formula (I) e suoi sottogruppi, come Formula (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik), includono loro polimorfi, solvati, e/o co-cristalli. In alcune forme di realizzazione, riferimenti a un composto di Formula (I) e suoi sottogruppi, come Formula (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik), includono loro isomeri, tautomeri e/o ossidi. In alcune forme di realizzazione, riferimenti a un composto di Formula (I) e suoi sottogruppi, come Formula (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik), includono loro solvati. Analogamente, il termine "sali" include solvati di sali di composti.

"Alchile" racchiude catene di carbonio lineari e ramificate aventi il numero indicato di atomi di carbonio, ad esempio da 1 a 20 atomi di carbonio, o da 1 a 8 atomi di carbonio, o da 1 a 6 atomi di carbonio. Ad esempio, C₁₋₆ alchile racchiude alchile a catena sia lineare sia ramificata da 1 a 6 atomi di carbonio. Quando viene nominato un residuo alchilico avente un numero specifico di atomi di carbonio, tutte le versioni a catena ramificata e lineare aventi quel numero di atomi di carbonio sono destinate a essere racchiuse; perciò, ad esempio, "propile" include n-propile e isopropile; e "butile" include n-butile, sec-butile, isobutile e t-butile. Esempi di gruppi alchile includono, ma senza limitarsi, metile, etile, propile, isopropile, n-butile, sec-butile, terz-butile, pentile, 2-pentile, 3-pentile, isopentile, neopentile, esile, 2-esile, 3-esile, e 3-metilpentile.

Quando viene fornito un intervallo di valori (ad esempio, C₁₋₆ alchile), sono inclusi ciascun valore all'interno dell'intervallo nonché tutti gli intervalli intermedi. Ad esempio, "C₁₋₆ alchile" include C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃, e C₁₋₂ alchile.

"Alchenile" si riferisce a un gruppo alchile a catena lineare o ramificata insaturo avente il numero indicato di atomi di carbonio (ad esempio, da 2 a 8, o da 2 a 6 atomi di carbonio) e almeno un doppio legame carbonio-carbonio. Il gruppo può essere nella configurazione cis o trans (configurazione Z o E) attorno al doppio legame o ai doppi legami. Gruppi alchenile includono, senza limitarsi, etenile; propenile (ad esempio prop-1-en-1-ile, prop-1-en-2-ile, prop-2-en-1-ile (allile), prop-2-en-2-ile), e butenile (ad esempio but-1-en-1-ile, but-1-en-2-ile, 2-metil-prop-1-en-1-ile, but-2-en-1-ile, but-2-en-1-ile, but-2-en-2-ile, buta-1,3-dien-1-ile, buta-1,3-dien-2-ile).

"Alchinile" si riferisce a un gruppo alchile a catena lineare o ramificata insaturo avente il numero indicato di atomi di carbonio (ad esempio, da 2 a 8, o da 2 a 6 atomi di carbonio) e almeno un triplo legame carbonio-carbonio. Gruppi alchinile includono, ma senza limitarsi, etinile, propinile (ad esempio, prop-1-in-1-ile, prop-2-in-1-ile) e butinile (ad esempio, but-1-in-1-ile, but-1-in-3-ile, but-3-in-1-ile).

"Cicloalchile" indica un anello carbociclico completamente saturo non aromatico avente il numero indicato di atomi di carbonio, ad esempio da 3 a 10, o da 3 a 8, o da 3 a 6 atomi di carbonio anulari. Gruppi cicloalchile possono essere monociclici o policiclici (ad esempio biciclici, triciclici). Esempi di gruppi cicloalchile includono gruppi ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile e cicloesile, nonché gruppi ad anello a ponte e a gabbia (ad esempio,

norbornano, biciclo[2.2.2]ottano). In aggiunta, un anello di un gruppo cicloalchile policiclico può essere aromatico, a condizione che il gruppo cicloalchile policiclico sia legato alla struttura originaria tramite un carbonio non aromatico. Ad esempio, un gruppo 1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio non aromatico) è un gruppo cicloalchile, mentre 1,2,3,4-tetraidronaftalen-5-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio aromatico) non è considerato un gruppo cicloalchile. Esempi di gruppi cicloalchile policiclici consistenti in un gruppo cicloalchile fuso a un anello aromatico sono descritti di seguito.

"Cicloalchenile" indica un anello carbociclico non aromatico, contenente il numero indicato di atomi di carbonio (ad esempio da 3 a 10, o da 3 a 8, o da 3 a 6 atomi di carbonio anulari) e almeno un doppio legame carbonio-carbonio. Gruppi cicloalchenile possono essere monociclici o policiclici (ad esempio biciclici, triciclici). Esempi di gruppi cicloalchenile includono ciclopropenile, ciclobutenile, ciclopentenile, ciclopentadienile e cicloesenile, nonché gruppi ad anello a ponte e a gabbia (ad esempio, biciclo[2.2.2]ottene). In aggiunta, un anello di un gruppo cicloalchenile policiclico può essere aromatico, a condizione che il gruppo alchenile policiclico sia legato alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio non aromatico. Ad esempio, inden-1-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio non aromatico) è considerato un gruppo cicloalchenile, mentre inden-4-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio aromatico) non è considerato un gruppo cicloalchenile. Esempi di gruppi cicloalchenile policiclici consistenti in un gruppo cicloalchenile fuso a un anello aromatico sono descritti di seguito.

"Arile" indica un anello carbociclico aromatico avente il numero indicato di atomi di carbonio, ad esempio da 6 a 12 o da 6 a 10 atomi di carbonio. Gruppi arile possono essere monociclici o policiclici (ad esempio biciclici, triciclici). In alcune esemplificazioni, entrambi gli anelli di un gruppo arile policiclico sono aromatici (ad esempio naftile). In altre esemplificazioni, gruppi arile policiclici possono includere un anello non aromatico fuso a un anello aromatico, a condizione che il gruppo arile policiclico sia legato alla struttura originaria tramite un atomo nell'anello aromatico. Perciò, un gruppo 1,2,3,4-tetraidronaftalen-5-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio aromatico) è considerato un gruppo arile, mentre

1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio non aromatico) non è considerato un gruppo arile. Similmente, un gruppo 1,2,3,4-tetraidrochinolin-8-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio aromatico) è considerato un gruppo arile, mentre un gruppo 1,2,3,4-tetraidrochinolin-1-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di azoto non aromatico) non è considerato un gruppo arile. Tuttavia, il termine "arile" non racchiude, o si sovrappone a, "eteroarile", come definito nella presente, indipendentemente dal punto di attacco (ad esempio, sia chinolin-5-ile sia chinolin-2-ile sono gruppi eteroarile). In alcune esemplificazioni, arile è fenile o naftile. In certe esemplificazioni, arile è fenile. Esempi aggiuntivi di gruppi arile comprendenti un anello di carbonio aromatico fuso a un anello non aromatico sono descritti di seguito.

"Eteroarile" indica un anello aromatico contenente il numero indicato di atomi (ad esempio eteroarile da 5 a 12 o da 5 a 10 membri) costituito da uno o più eteroatomi (ad esempio 1, 2, 3 o 4 eteroatomi) selezionati tra N, O e S, gli atomi di anello rimanenti essendo carbonio. I gruppi eteroarile non contengono atomi di S e O adiacenti. In alcune forme di realizzazione, il numero totale di atomi di S e O nel gruppo eteroarile non è maggiore di 2. In alcune forme di realizzazione, il numero totale di atomi di S e O nel gruppo eteroarile non è maggiore di 1. Se non diversamente indicato, i gruppi eteroarile possono essere legati alla struttura originaria mediante un atomo di carbonio o azoto, come consentito dalla valenza. Ad esempio, "piridile" include gruppi 2-piridile, 3-piridile e 4-piridile, e "pirrolile" include gruppi 1-pirrolile, 2-pirrolile e 3-pirrolile.

In alcune esemplificazioni, un gruppo eteroarile è monociclico. Esempi includono pirrolo, pirazolo, imidazolo, triazolo (ad esempio, 1,2,3-triazolo, 1,2,4-triazolo, 1,2,4-triazolo), tetrazolo, furano, isossazolo, ossazolo, ossadiazolo (ad esempio 1,2,3-ossadiazolo, 1,2,4-ossadiazolo, 1,3,4-ossadiazolo), tiofene, isotiazolo, tiazolo, tiadiazolo (ad esempio 1,2,3-tiadiazolo, 1,2,4-tiadiazolo, 1,3,4-tiadiazolo), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina (ad esempio, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina) e tetrazina.

In alcune esemplificazioni, entrambi gli anelli di un gruppo eteroarile policiclico sono aromatici. Esempi includono indolo, isoindolo, indazolo, benzoimidazolo, benzotriazolo, benzofurano, benzossazolo,

benzoisossazolo, benzossadiazolo, benzotiofene, benzotiazolo, benzoisotiazolo, benzotiadiazolo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, furo[2,3-b]piridina, ossazolo[5,4-b]piridina, isossazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]ossadiazolo[5,4-b]piridina, furo[3,2-b]piridina, ossazolo[4,5-b]piridina, isossazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]ossadiazolo[4,5-b]piridina, furo[2,3-c]piridina, ossazolo[5,4-c]piridina, isossazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]ossadiazolo[5,4-c]piridina, furo[3,2-c]piridina, ossazolo[4,5-c]piridina, isossazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]ossadiazolo[4,5-c]piridina, tieno[2,3-b]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina, isotiazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tiazolo[4,5-b]piridina, isotiazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-b]piridina, tieno[2,3-c]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, isotiazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-c]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, isotiazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-c]piridina, chinolina, isochinolina, cinnolina, chinazolina, chinossalina, ftalazina, naftiridina (ad esempio 1,8-naftiridina, 1,7-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 2,7-naftiridina, 2,6-naftiridina), imidazo[1,2-a]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]tiazolo, 1H-pirazolo[4,3-d]tiazolo e imidazo[2,1-b]tiazolo.

In altre esemplificazioni, gruppi eteroarile policiclici possono includere un anello non aromatico (ad esempio cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile, eterocicloalchenile) fuso a un anello eteroarile, a condizione che il gruppo eteroarile policiclico sia legato alla struttura progenitrice tramite un atomo nell'anello aromatico. Ad esempio, un gruppo 4,5,6,7-tetraidrobenzo[d]tiazol-2-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio aromatico) è considerato un gruppo eteroarile, mentre 4,5,6,7-tetraidrobenzo[d]tiazol-5-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio non aromatico) non è considerato un gruppo eteroarile. Esempi di gruppi eteroarile policiclici consistenti in un anello eteroarile fuso a un anello non aromatico sono descritti di seguito.

"Eterocicloalchile" indica un anello non aromatico completamente saturo avente il numero indicato di atomi (ad esempio eterocicloalchile da 3 a 10 o da 3 a 7 membri) costituito da uno o più eteroatomi (ad esempio 1, 2, 3 o 4 eteroatomi) selezionati tra N, O e S, gli atomi di anello rimanenti essendo carbonio. Gruppi eterocicloalchile possono essere monociclici o policiclici (ad esempio biciclici, triciclici). Esempi di gruppi eterocicloalchile includono ossiranile, aziridinile, azetidinite, pirrolidinile, imidazolidinile, pirazolidinile, piperidinile, piperazinile, morfolinile e tiomorfolinile. Esempi includono S-ossido di tiomorfolina e S,S-diossido di tiomorfolina. In aggiunta, un anello di un gruppo eterocicloalchile policiclico può essere aromatico (ad esempio arile o eteroarile), a condizione che il gruppo eterocicloalchile policiclico sia legato alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio o azoto non aromatico. Ad esempio, un gruppo 1,2,3,4-tetraidrochinolin-1-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di azoto non aromatico) è considerato un gruppo eterocicloalchile, mentre un gruppo 1,2,3,4-tetraidrochinolin-8-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio aromatico) non è considerato un gruppo eterocicloalchile. Esempi di gruppi eterocicloalchile policiclici consistenti in un gruppo eterocicloalchile fuso a un anello aromatico sono descritti di seguito.

"Eterocicloalchenile" indica un anello non aromatico avente il numero indicato di atomi (ad esempio eterocicloalchile da 3 a 10 o da 3 a 7 membri) costituito da uno o più eteroatomi (ad esempio 1, 2, 3 o 4 eteroatomi) selezionati tra N, O e S, gli atomi di anello rimanenti essendo carbonio, e almeno un doppio legame derivato dalla rimozione di una molecola di idrogeno da atomi di carbonio adiacenti, atomi di azoto adiacenti, o atomi di carbonio e azoto adiacenti dell'eterocicloalchile corrispondente. Gruppi eterocicloalchenile possono essere monociclici o policiclici (ad esempio biciclici, triciclici). Esempi di gruppi eterocicloalchenile includono diidrofuranile (ad esempio 2,3-diidrofuranile, 2,5-diidrofuranile), diidrotiofenile (ad esempio, 2,3-diidrotiofenile, 2,5-diidrotiofenile), diidropirrolile (ad esempio 2,3-diidro-1H-pirrolile, 2,5-diidro-1H-pirrolile), diidroimidazolile (ad esempio 2,3-diidro-1H-imidazolile, 4,5-diidro-1H-imidazolile), piranile, diidropiranile (ad esempio 3,4-diidro-2H-piranile, 3,6-diidro-2H-piranile), tetraidropiridinile (ad esempio, 1,2,3,4-tetraidropiridinile, 1,2,3,6-tetraidropiridinile) e diidropiridina (ad esempio, 1,2-diidropiridina, 1,4-diidropiridina).

In aggiunta, un anello di un gruppo eterocicloalchenile policiclico può essere aromatico (ad esempio arile o eteroarile), a condizione che il gruppo eterocicloalchenile policiclico sia legato alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio o azoto non aromatico. Ad esempio, un gruppo 1,2-diidrochinolin-1-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di azoto non aromatico) è considerato un gruppo eterocicloalchenile, mentre il gruppo 1,2-diidrochinolin-8-ile (in cui la porzione funzionale è legata alla struttura originaria tramite un atomo di carbonio aromatico) non è considerato un gruppo eterocicloalchenile. Esempi di gruppi eterocicloalchenile policiclici consistenti in un gruppo eterocicloalchenile fuso a un anello aromatico sono descritti di seguito.

Esempi di anelli policiclici consistenti in un anello aromatico (ad esempio, arile o eteroarile) fuso a un anello non aromatico (ad esempio, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile, eterocicloalchenile) includono indenile, 2,3-diidro-1H-indenile, 1,2,3,4-tetraidronaftalenile, benzo[1,3]diossolile, tetraidrochinolinile, 2,3-diidrobenzo[1,4]diossolile, indolinile, isoindolinile, 2,3-diidro-1H-indazolile, 2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazolile, 2,3-diidrobenzofuranile, 1,3-diidroisobenzofuranile, 1,3-diidrobenzo[c]isossazolile, 2,3-diidrobenzo[d]isossazolile, 2,3-diidrobenzo[d]ossazolile, 2,3-diidrobenzo[b]tiofenile, 1,3-diidrobenzo[c]tiofenile, 1,3-diidrobenzo[c]isotiazolile, 2,3-diidrobenzo[d]isotiazolile, 2,3-diidrobenzo[d]tiazolile, 5,6-diidro-4H-ciclopenta[d]tiazolile, 4,5,6,7-tetraidrobenzo[d]tiazolile, 5,6-diidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazolile, 4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridinile, indolin-2-one, indolin-3-one, isoindolin-1-one, 1,2-diidroindazol-3-one, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, benzofuran-2(3H)-one, benzofuran-3(2H)-one, isobenzofuran-1(3H)-one, benzo[c]isossazol-3(1H)-one, benzo[d]isossazol-3(2H)-one, benzo[d]ossazol-2(3H)-one, benzo[b]tiofen-2(3H)-one, benzo[b]tiofen-3(2H)-one, benzo[c]tiofen-1(3H)-one, benzo[c]isotiazol-3(1H)-one, benzo[d]isotiazol-3(2H)-one, benzo[d]tiazol-2(3H)-one, 4,5-diidropirrolo[3,4-d]tiazol-6-one, 1,2-diidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-one, chinolin-4(3H)-one, chinazolin-4(3H)-one, chinazolin-2,4(1H,3H)-dione, chinossalin-2(1H)-one, chinossalin-2,3(1H,4H)-dione, cinnolin-4(3H)-one, piridin-2(1H)-one, pirimidin-2(1H)-one, pirimidin-4(3H)-one, piridazin-3(2H)-one, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-one, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-one, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2(3H)-one, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-one, 1,2-diidropirazolo[3,4-

d]tiazol-3-one e 4,5-diidropirrololo[3,4-d]tiazol-6-one. Come discusso nella presente, se ciascun anello è considerato un gruppo arile, eteroarile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile o eterocicloalchenile è determinato dall'atomo attraverso il quale la porzione funzionale è legata alla struttura originaria.

"Alogeno" o "alo" si riferisce fluoro, cloro, bromo, o iodio.

Salvo altrimenti indicato, composti divulgati e/o descritti nella presente includono tutti i possibili enantiomeri, diastereomeri, isomeri meso e altre forme stereoisomeriche, incluse miscele racemiche, forme otticamente pure e loro miscele intermedie. Enantiomeri, diastereomeri, isomeri meso e altre forme stereoisomeriche possono essere preparati/e usando sintoni chirali o reagenti chirali, o risolti usando tecniche convenzionali. Se non diversamente specificato, quando i composti divulgati e/o descritti nella presente contengono doppi legami olefinici o altri centri di asimmetria geometrica, si intende che i composti includono isomeri sia E sia Z. Quando i composti descritti nella presente contengono porzioni funzionali in grado di tautomeria, e se non diversamente specificato, si intende che i composti includono tutti i possibili tautomeri.

"Gruppo protettivo" ha il significato convenzionalmente associato ad esso nella sintesi organica, ossia un gruppo che blocca selettivamente uno o più siti reattivi in un composto multifunzionale in modo che una reazione chimica possa essere condotta selettivamente su un altro sito reattivo non protetto, e in modo che il gruppo possa essere facilmente rimosso dopo che la reazione selettiva è completa. Una varietà di gruppi protettivi è divulgata, ad esempio, in T.H. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, terza edizione, John Wiley & Sons, New York (1999). Ad esempio, una "forma protetta di idrossi" contiene almeno un gruppo idrossi protetto con un gruppo protettivo per idrossi. Analogamente, ammine e altri gruppi reattivi possono essere similmente protetti.

Il termine "sale farmaceuticamente accettabile" si riferisce a un sale di qualsiasi dei composti nella presente noto per essere non tossico e che è comunemente usato nella letteratura farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, il sale farmaceuticamente accettabile di un composto conserva l'efficacia biologica dei composti descritti nella presente e non è biologicamente o altrimenti indesiderabile. Esempi di sali farmaceuticamente accettabili si possono trovare in Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharmaceutical Sciences, gennaio 1977,

66(1), 1-19. I sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili possono essere formati con acidi inorganici e acidi organici. Acidi inorganici da cui possono essere derivati sali includono, ad esempio, acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico e acido fosforico. Acidi organici da cui possono essere derivati sali includono, ad esempio, acido acetico, acido propionico, acido glicolico, acido piruvico, acido lattico, acido ossalico, acido malico, acido maleico, acido malonico, acido succinico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido 2-idrossietilsolfonico, acido p-toluensolfonico, acido stearico, e acido salicilico. I sali di addizione con basi farmaceuticamente accettabili possono essere formati con basi inorganiche e organiche. Basi inorganiche da cui possono essere derivati sali includono, ad esempio, sodio, potassio, litio, ammonio, calcio, magnesio, ferro, zinco, rame, manganese e alluminio. Basi organiche da cui possono essere derivati sali includono, ad esempio, ammine primarie, secondarie e terziarie; ammine sostituite, incluse ammine sostituite presenti in natura, ammine cicliche, e resine a scambio ionico basiche. Esempi di basi organiche includono isopropilammina, trimetilammina, dietilammina, trietilammina, tripropilammina ed etanolammina. In alcune forme di realizzazione, il sale di addizione con basi farmaceuticamente accettabile è selezionato tra sali di ammonio, potassio, sodio, calcio e magnesio.

Se il composto descritto nella presente è ottenuto come un sale di addizione con acidi, la base libera può essere ottenuta basificando una soluzione del sale acido. Al contrario, se il composto è una base libera, un sale di addizione, particolarmente un sale di addizione farmaceuticamente accettabile, può essere prodotto dissolvendo la base libera in un solvente organico adatto e trattando la soluzione con un acido, secondo le procedure convenzionali per preparare sali di addizione con acidi da composti di base (si veda, ad esempio, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, gennaio 1977, 66(1), 1-19). I tecnici del ramo riconosceranno varie metodologie sintetiche che possono essere usate per preparare sali di addizione farmaceuticamente accettabili.

Un "solvato" è formato dall'interazione di un solvente e un composto. Solventi adatti includono, ad esempio, acqua e alcoli (ad esempio etanolo). I solvati includono idrati aventi qualsiasi rapporto tra composto e acqua,

come monoidrati, diidrati ed emi-idrati.

Il termine "sostituito" significa che il gruppo o la porzione funzionale specificato/a reca uno o più sostituenti, inclusi, ma senza limitarsi, sostituenti come alcossi, acile, acilossi, carbonilalcossi, acilammino, ammino, amminoacile, amminocarbonilammino, amminocarbonilossi, cicloalchile, cicloalchenile, arile, eteroarile, arilossi, ciano, azido, alo, idrossile, nitro, carbossile, tiolo, tioalchile, cicloalchile, cicloalchenile alchile, alchenile, alchinile, eterociclice, aralchile, amminosolfonile, solfonilammino, solfonile, osso, e carbonilalchilencossi. Il termine "non sostituito" significa che lo specifico gruppo non reca sostituenti. Laddove il termine "sostituito" è usato per descrivere un sistema strutturale, si intende che la sostituzione avvenga in qualsiasi posizione permessa dalla valenza sul sistema. Quando un gruppo o una porzione funzionale reca più di un sostituito, resta inteso che i sostituenti possono essere uguali o differenti l'uno dall'altro. In alcune forme di realizzazione, un gruppo o una porzione funzionale sostituito reca da uno a cinque sostituenti. In alcune forme di realizzazione, un gruppo o una porzione funzionale sostituito reca un sostituito. In alcune forme di realizzazione, un gruppo o una porzione funzionale sostituito reca due sostituenti. In alcune forme di realizzazione, un gruppo o una porzione funzionale sostituito reca tre sostituenti. In alcune forme di realizzazione, un gruppo o una porzione funzionale sostituito reca quattro sostituenti. In alcune forme di realizzazione, un gruppo o una porzione funzionale sostituito reca cinque sostituenti.

Con "facoltativo" o "facoltativamente" si intende che l'evento o la circostanza successivamente descritto/a può o meno verificarsi, e che la descrizione include esemplificazioni in cui l'evento o la circostanza si verifica ed esemplificazioni in cui non si verifica. Ad esempio "alchile facoltativamente sostituito" racchiude sia "alchile" sia "alchile sostituito" come definito nella presente. Dai tecnici del ramo verrà compreso, in relazione a qualsiasi gruppo contenente uno o più sostituenti, che tali gruppi non sono intesi a introdurre qualsiasi sostituzione o modello di sostituzione che sia stericamente impraticabile, sinteticamente non fattibile e/o intrinsecamente instabile. Si comprenderà anche che, laddove un gruppo o una porzione funzionale è facoltativamente sostituito/a, la divulgazione include sia forme di realizzazione in cui il gruppo o la porzione funzionale è sostituito/a sia forme di realizzazione in cui il gruppo o la porzione funzionale è non sostituito/a.

I composti divulgati e/o descritti nella presente possono essere forme isotopiche arricchite, ad esempio arricchite nel contenuto di ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C e/o ^{14}C . In una forma di realizzazione, il composto contiene almeno un atomo di deuterio. Tali forme deuterate possono essere realizzate, ad esempio, mediante la procedura descritta nei brevetti statunitensi n. 5,846,514 e 6,334,997. Tali composti deuterati possono migliorare l'efficacia e aumentare la durata di azione dei composti divulgati e/o descritti nella presente. Composti sostituiti con deuterio possono essere sintetizzati usando vari metodi, come quelli descritti in: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; ed Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

Il termine "trasportatore farmaceuticamente accettabile" o "eccipiente farmaceuticamente accettabile" include qualsiasi solvente, mezzo di dispersione, rivestimento, agente antibatterico e antifungino, e agente isotonico e ritardante l'assorbimento, senza eccezione alcuna. L'uso di tali mezzi e agenti per sostanze farmaceuticamente attive è ben noto nell'arte. Ad eccezione della misura in cui qualsiasi mezzo o agente convenzionale è incompatibile con il principio attivo, il suo uso nelle composizioni farmaceutiche è contemplato. Ingredienti attivi supplementari possono anche essere incorporati nelle composizioni farmaceutiche.

I termini "paziente", "individuo" e "soggetto" si riferiscono a un animale, come un mammifero, un uccello o un pesce. In alcune forme di realizzazione il paziente o il soggetto è un mammifero. I mammiferi includono, ad esempio, topi, ratti, cani, gatti, maiali, pecore, cavalli, vacche ed esseri umani. In alcune forme di realizzazione, il paziente o il soggetto è un essere umano, ad esempio un essere umano che è stato o sarà oggetto di trattamento, osservazione o esperimento. I composti, le composizioni e i metodi descritti/e nella presente possono essere utili sia in terapia umana sia in applicazioni veterinarie.

Secondo l'uso fattone nella presente, il termine "terapeutico/a" si riferisce alla capacità di modulare il sarcomero cardiaco. Secondo l'uso fattone nella presente, "modulazione" si riferisce a un cambiamento di attività come risposta diretta o indiretta alla presenza di un'entità chimica, come descritto nella presente, rispetto all'attività in

assenza dell'entità chimica. Il cambiamento può essere un aumento di attività o una diminuzione di attività, e può essere dovuto all'interazione diretta dell'entità chimica con il bersaglio o dovuta all'interazione dell'entità chimica con uno o più altri fattori che a loro volta influenzano l'attività del bersaglio. Ad esempio, la presenza dell'entità chimica può, ad esempio, aumentare o diminuire l'attività bersaglio legandosi direttamente al bersaglio, facendo sì (direttamente o indirettamente) che un altro fattore aumenti o diminuisca l'attività bersaglio, o aumentando o diminuendo (direttamente o indirettamente) la quantità di bersaglio presente nella cellula o nell'organismo

Il termine "quantità terapeuticamente efficace" o "quantità efficace" si riferisce a quella quantità di un composto divulgato e/o descritto nella presente che è sufficiente per influenzare il trattamento, come definito nella presente, quando somministrata a un paziente che necessita di tale trattamento. Una quantità terapeuticamente efficace di un composto può essere una quantità sufficiente a trattare una malattia che risponde ad una modulazione del sarcomero cardiaco. La quantità terapeuticamente efficace varierà a seconda, ad esempio, del soggetto e della condizione di malattia da trattare, del peso e dell'età del soggetto, della gravità della condizione di malattia, del particolare composto, del regime di dosaggio da seguire, della tempistica di somministrazione, del modo di somministrazione, tutti i quali possono essere facilmente determinati da un tecnico del ramo di ordinaria competenza. La quantità terapeuticamente efficace può essere accertata sperimentalmente, ad esempio saggiando la concentrazione ematica dell'entità chimica, o teoricamente, calcolando la biodisponibilità.

"Trattamento" (e termini correlati, come "trattare", "trattato", "trattando") includono uno o più tra prevenire una malattia o un disturbo (ossia far sì che i sintomi clinici della malattia o del disturbo non si sviluppino); inibire una malattia o un disturbo; rallentare o arrestare lo sviluppo di sintomi clinici di una malattia o un disturbo; e/o alleviare una malattia o un disturbo (ossia procurare sollievo da, o regressione di, sintomi clinici). Il termine racchiude situazioni in cui la malattia o il disturbo è già sperimentata/o da un paziente, nonché situazioni in cui la malattia o il disturbo non è attualmente sperimentata/o ma si prevede che insorga. Il termine copre sia riduzione o prevenzione completa e parziale della condizione o del disturbo, sia riduzione completa o parziale di sintomi clinici di una malattia o un disturbo. Perciò, composti descritti e/o divulgati nella presente possono prevenire un peggioramento di una malattia o un disturbo esistente, aiutare nella gestione della malattia o del

disturbo, o ridurre o eliminare la malattia o il disturbo. Quando usati in modo profilattico, i composti divulgati e/o descritti nella presente possono impedire a una malattia o un disturbo di svilupparsi o ridurre l'entità di una malattia o un disturbo che può svilupparsi.

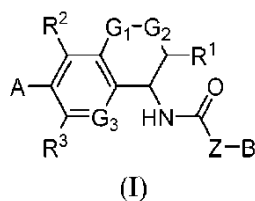
"ATPasi" si riferisce a un enzima che idrolizza ATP. ATPasi includono proteine comprendenti motori molecolari come le miosine.

Secondo l'uso fattone nella presente, "legame selettivo" o "legarsi selettivamente" si riferisce a legame preferenziale a una proteina bersaglio in un tipo di muscolo o fibra muscolare rispetto ad altri tipi. Ad esempio, un composto si lega selettivamente a troponina scheletrica veloce C se il composto si lega preferibilmente a troponina C nel complesso della troponina di una fibra muscolare scheletrica o un sarcomero veloce rispetto a troponina C nel complesso della troponina di una fibra muscolare o sarcomero lenta/o o con troponina C nel complesso della troponina di un sarcomero cardiaco.

Composti

Composti e loro sali (come sali farmaceuticamente accettabili) sono illustrati in dettaglio nella presente, incluso nel Breve sommario e nelle rivendicazioni allegate. Sono forniti anche l'uso di tutti i composti descritti nella presente, inclusi qualsiasi e tutti gli stereoisomeri, inclusi isomeri geometrici (cis/trans), isomeri E/Z, enantiomeri, diastereomeri, e loro miscele in qualsiasi rapporto, inclusi miscele racemiche, sali e solvati dei composti descritti nella presente, nonché metodi per realizzare tali composti. A qualsiasi composto descritto nella presente si può fare riferimento come un farmaco.

In un aspetto, vengono forniti composti di Formula (I):



o un suo sale, in cui

G_1 è $-CR^4R^5-$;

G_2 è un legame;

G_3 è $-CR^8-$ o $-N-$;

$R^1, R^3, R^4, R^5,$ e R^8 sono ciascuno indipendentemente H, C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile;

R^2 è H, C_2-C_6 alchile, alo, o idrossile;

Z è selezionato dal gruppo costituito da un legame, C_1-C_6 alchile, $-O-$, $-R^xO-$, e $-OR^y-$;

A è selezionato dal gruppo costituito da fenile non sostituito, ed eteroarile a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 5 o 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{10} ;

ciascun R^{10} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile,

in cui ciascun metile, etile e isopropile di R^{10} è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$;

B è selezionato dal gruppo costituito da H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ;

ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, C_1-C_6 alchile non sostituito, C_1-C_6 alchile sostituito con uno o più sostituenti R^{12} , C_2-C_6 alchenile sostituito o non sostituito, C_2-C_6 alchinile sostituito o non sostituito, alo, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$;

ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^h$, e $-C(O)NR^iR^j$;

ciascun $R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i,$ e R^j è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile; e

R^x e R^y sono ciascuno C_1-C_6 alchile,

in cui, quando A è fenile non sostituito, la porzione funzionale $-Z-B$ non è $-OC(CH_3)_3$ o 1-etil-3-idrossi-1,5-diidro-2H-pirrol-2-onile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5,$ e R^8 sono ciascuno indipendentemente H. In

alcune forme di realizzazione di Formula (I), almeno uno tra R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^8 non è H.

In alcune variazioni di Formula (I) descritte nella presente, uno tra R^4 e R^5 è H, C_1 - C_6 alchile, alo, o idrossile e l'altro è C_1 - C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R^4 e R^5 è H, e l'altro è C_1 - C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, sia R^4 sia R^5 sono H, tale per cui G_1 è $-CH_2-$.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), G_3 è $-CR^8-$, in cui R^8 è C_1 - C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, R^8 è H, tale per cui G_3 è $-CH-$. In alcune forme di realizzazione, G_3 è $-N-$.

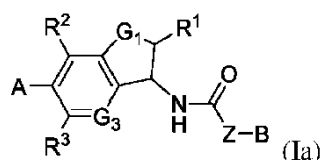
In certe forme di realizzazione, G_1 è $-CH_2-$ e G_2 è un legame. In alcune forme di realizzazione, G_1 è $-CR^4R^5-$, G_2 è un legame, e G_3 è $-CR^8-$. In alcune forme di realizzazione, G_1 è $-CH_2-$, G_2 è un legame, e G_3 è $-CH-$. In alcune forme di realizzazione, G_1 è $-CR^4R^5-$, G_2 , e G_3 è $-N-$. In certe forme di realizzazione, G_1 è $-CH_2-$, G_2 è un legame, e G_3 è $-N-$.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), R^1 e R^3 sono ciascuno indipendentemente H, C_1 - C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H. In alcune forme di realizzazione, uno tra R^1 e R^3 è H e l'altro è C_1 - C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H, C_2 - C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, R^1 e R^3 sono ciascuno H, e R^2 è C_2 - C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^1 , R^2 , e R^3 è H. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^1 , R^2 , e R^3 non è H. In alcune forme di realizzazione, R^1 , R^2 , e R^3 sono ciascuno H.

Viene anche divulgato che, quando qualsiasi particolare gruppo è sostituito, il gruppo indicato è sostituito da uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da osso, C_1 - C_6 alchile, C_2 - C_6 alchenile, C_2 - C_6 alchinile, alogeno, $-CN$, $-OR^{A1}$, $-SR^{A1}$, $-NR^{A2}R^{A3}$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^{A1})$, $-C(O)R^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{A2}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-S(O)R^{A1}$, $-S(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-C(O)NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-S(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$, $-P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$, C_3 - C_6 cicloalchile, eterociclice a 3-12 membri, eteroarile da 5 a 10 membri, C_6 - C_{14} arile, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})CN$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})OR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})SR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})CF_3$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})NO_2$, $-C=NH(OR^{A1})$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})C(O)R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})OC(O)R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})C(O)OR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ alchilene})OC(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3$

alchilene)NR^{A1}C(O)R^{A2}, -(C₁-C₃ alchilene)NR^{A1}C(O)OR^{A2}, -(C₁-C₃ alchilene)NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ alchilene)S(O)R^{A1}, -(C₁-C₃ alchilene)S(O)₂R^{A1}, -(C₁-C₃ alchilene)NR^{A1}S(O)R^{A2}, -C(O)(C₁-C₃ alchilene)NR^{A1}S(O)R^{A2}, -(C₁-C₃ alchilene)NR^{A1}S(O)₂R^{A2}, -(C₁-C₃ alchilene)C(O)NR^{A1}S(O)₂R^{A2}, -(C₁-C₃ alchilene)S(O)NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ alchilene)S(O)₂NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ alchilene)P(O)(OR^{A2})(OR^{A3}), -(C₁-C₃ alchilene)(C₃-C₆ cicloalchile), -(C₁-C₃ alchilene)(eterociclice a 3-12 membri), -(C₁-C₃ alchilene)(eteroarile da 5 a 10 membri) e -(C₁-C₃ alchilene)(C₆-C₁₄ arile), in cui gli uno o più sostituenti sono ciascuno indipendentemente non sostituiti o sostituiti con uno o più ulteriori sostituenti selezionati dal gruppo costituito da alogeno, osso, -OR^{A4}, -NR^{A4}R^{A5}, -C(O)R^{A4}, -CN, -S(O)R^{A4}, -S(O)₂R^{A4}, -P(O)(OR^{A4})(OR^{A5}), -(C₁-C₃ alchilene)OR^{A4}, -(C₁-C₃ alchilene)NR^{A4}R^{A5}, -(C₁-C₃ alchilene)C(O)R^{A4}, -(C₁-C₃ alchilene)S(O)R^{A4}, -(C₁-C₃ alchilene)S(O)₂R^{A4}, -(C₁-C₃ alchilene)P(O)(OR^{A4})(OR^{A5}), C₃-C₈ cicloalchile, C₁-C₆ alchile, e C₁-C₆ alchile sostituito da osso, -OH o alogeno; in cui ciascun R^{A1} è indipendentemente idrogeno, C₁-C₆ alchile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₆ cicloalchile, C₆-C₁₄ arile, eteroarile a 5-6 membri o eterociclice a 3-6 membri, in cui il C₁-C₆ alchile, il C₂-C₆ alchenile, il C₂-C₆ alchinile, il C₃-C₆ cicloalchile, il C₆-C₁₄ arile, l'eteroarile a 5-6 membri o l'eterociclice a 3-6 membri sono indipendentemente non sostituiti o sostituiti da alogeno, osso, -CN, -OR^{A6}, -NR^{A6}R^{A7}, -P(O)(OR^{A6})(OR^{A6}), fenile, fenile sostituito da alogeno, C₁-C₆ alchile, o C₁-C₆ alchile sostituito da alogeno, -OH o osso; R^{A2} e R^{A3} sono ciascuno indipendentemente idrogeno, C₁-C₆ alchile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₃-C₆ cicloalchile, C₆-C₁₄ arile, eteroarile a 5-6 membri o eterociclice a 3-6 membri, in cui il C₁-C₆ alchile, il C₂-C₆ alchenile, il C₂-C₆ alchinile, il C₃-C₆ cicloalchile, il C₆-C₁₄ arile, l'eteroarile a 5-6 membri o l'eterociclice a 3-6 membri sono ciascuno indipendentemente non sostituiti o sostituiti da alogeno, osso, -CN, -OR^{A6}, -NR^{A6}R^{A7}, C₁-C₆ alchile, o C₁-C₆ alchile sostituito da alogeno, -OH o osso; e R^{A4}, R^{A5}, R^{A6} e R^{A7} sono ciascuno indipendentemente idrogeno, C₁-C₆ alchile, C₂-C₆ alchenile, C₂-C₆ alchinile, C₁-C₆ alchile sostituito da uno o più alogeno, C₂-C₆ alchenile sostituito da uno o più alogeno, o C₂-C₆ alchinile sostituito da uno o più alogeno.

In un altro aspetto, il composto di Formula (I) è un composto di Formula (Ia):



o un suo sale, in cui A, B, G₁, G₃, e Z sono come definiti per la Formula (I) o qualsiasi sua variazione o forma di realizzazione.

In alcune forme di realizzazione di Formula (Ia), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁸ sono ciascuno indipendentemente H. In alcune forme di realizzazione di Formula (Ia), almeno uno tra R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁸ non è H.

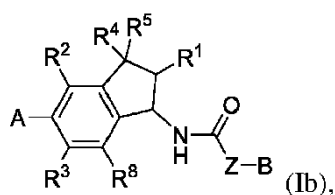
In alcune variazioni di Formula (Ia) descritte nella presente, uno tra R⁴ e R⁵ è H, C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R⁴ e R⁵ è H, e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, sia R⁴ sia R⁵ sono H, tale per cui G₁ è -CH₂-.

In alcune forme di realizzazione di Formula (Ia), G₃ è -CR⁸-, in cui R⁸ è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, R⁸ è H, tale per cui G₃ è -CH-. In alcune forme di realizzazione, G₃ è -N-.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I) o (Ia), G₁ è -CR⁴R⁵- e G₃ è -CR⁸-. In certe forme di realizzazione, G₁ è -CH₂- e G₃ è -CH-. In alcune forme di realizzazione, G₁ è -CR⁴R⁵- e G₃ è -N-.

In alcune forme di realizzazione di Formula (Ia), R¹ e R³ sono ciascuno indipendentemente H, C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile, e R² è H. In alcune forme di realizzazione, uno tra R¹ e R³ è H e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile, e R² è H, C₂-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R¹ e R³ è H e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile, e R² è H, C₂-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R¹, R², e R³ è H. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R¹, R², e R³ non è H. In alcune forme di realizzazione, R¹, R², e R³ sono ciascuno H.

In un altro aspetto, il composto di Formula (I) è un composto di Formula (Ib):



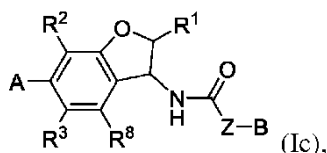
o un suo sale, in cui A, Z, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁸ sono come definiti per la Formula (I) o qualsiasi sua variazione o forma di realizzazione.

In alcune forme di realizzazione di Formula (Ib), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁸ sono ciascuno indipendentemente H. In alcune forme di realizzazione di Formula (Ib), almeno uno tra R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁸ non è H. In alcune forme

di realizzazione, uno tra R^4 e R^5 è H, C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile e l'altro è C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R^4 e R^5 è H, e l'altro è C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, sia R^4 sia R^5 sono H, tale per cui G_1 è $-CH_2-$. In alcune forme di realizzazione, R^8 è C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, R^8 è H.

In alcune forme di realizzazione di Formula (Ib), R^1 e R^3 sono ciascuno indipendentemente H, C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H. In alcune forme di realizzazione, uno tra R^1 e R^3 è H e l'altro è C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H, C_2-C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R^1 e R^3 è H e l'altro è C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H, C_2-C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^1 , R^2 , e R^3 è H. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^1 , R^2 , e R^3 non è H. In alcune forme di realizzazione, R^1 , R^2 , e R^3 sono ciascuno H.

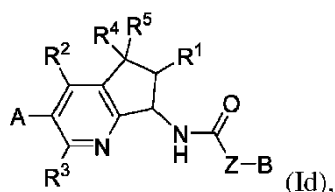
Viene anche divulgato un composto di Formula (Ic):



o un suo sale, in cui A, Z, B, R^1 , R^2 , R^3 , e R^8 sono come definiti per la Formula (I) o qualsiasi sua variazione o forma di realizzazione.

Viene anche divulgato che, per i composti di Formula (Ic), R^1 , R^2 , R^3 , e R^8 sono ciascuno indipendentemente H. In alcune forme di realizzazione di Formula (Ic), almeno uno tra R^1 , R^2 , R^3 , e R^8 non è H. In alcune forme di realizzazione di Formula (Ic), R^1 e R^3 sono ciascuno indipendentemente H, C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H. In alcune forme di realizzazione, uno tra R^1 e R^3 è H e l'altro è C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H, C_2-C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R^1 e R^3 è H e l'altro è C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H, C_2-C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^1 , R^2 , e R^3 è H. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^1 , R^2 , e R^3 non è H. In alcune forme di realizzazione, R^1 , R^2 , e R^3 sono ciascuno H. In alcune forme di realizzazione, R^8 è C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, R^8 è H.

In un altro aspetto, il composto di Formula (I) è un composto di Formula (Id):



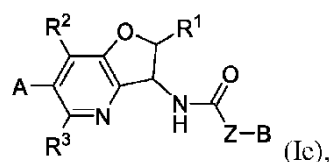
o un suo sale, in cui A, Z, B, R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ sono come definiti per la Formula (I) o qualsiasi sua variazione o forma di realizzazione.

In alcune forme di realizzazione di Formula (Id), R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ sono ciascuno indipendentemente H. In alcune forme di realizzazione di Formula (Id), almeno uno tra R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ non è H.

In alcune forme di realizzazione di Formula (Id), uno tra R⁴ e R⁵ è H, C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R⁴ e R⁵ è H, e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, sia R⁴ sia R⁵ sono H.

In alcune forme di realizzazione di Formula (Id), R¹ e R³ sono ciascuno indipendentemente H, C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile, e R² è H. In alcune forme di realizzazione, uno tra R¹ e R³ è H e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile, e R² è H, C₂-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R¹ e R³ è H e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile, e R² è H, C₂-C₆ alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R¹, R², e R³ è H. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R¹, R², e R³ non è H. In alcune forme di realizzazione, R¹, R², e R³ sono ciascuno H.

Viene anche divulgato un composto di Formula (Ie):

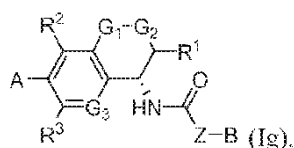
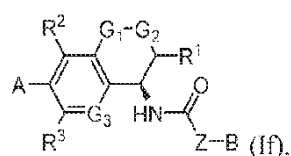


o un suo sale, in cui A, Z, B, R¹, R², e R³ sono come definiti per la Formula (I) o qualsiasi sua variazione o forma di realizzazione.

Viene anche divulgato, per i composti di Formula (Ie), che R¹, R², e R³ sono ciascuno H. In alcune forme di realizzazione, R¹ e R³ sono ciascuno indipendentemente H, C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile, e R² è H. In alcune forme di realizzazione, uno tra R¹ e R³ è H e l'altro è C₁-C₆ alchile, alo, o idrossile, e R² è H, C₂-C₆ alchile, alo, o

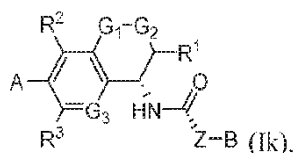
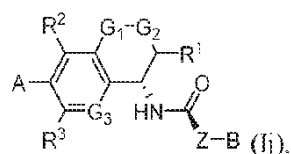
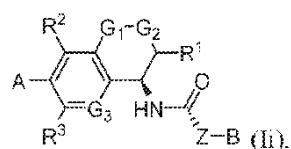
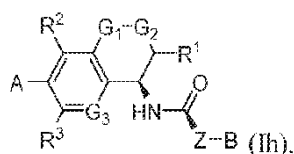
idrossile. In alcune forme di realizzazione, uno tra R^1 e R^3 è H e l'altro è C_1 - C_6 alchile, alo, o idrossile, e R^2 è H, C_2 - C_6 alchile, alo, o idrossile. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^1 , R^2 , e R^3 è H. In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra R^1 , R^2 , e R^3 non è H.

In un altro aspetto, il composto di Formula (I) è un composto di Formula (If) o (Ig):



o un suo sale, in cui A, Z, B, R^1 , R^2 , R^3 , G_1 , G_2 , e G_3 sono come definiti per la Formula (I) o qualsiasi sua variazione o forma di realizzazione.

In un altro aspetto, il composto di Formula (I) è un composto di Formula (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik):



o un suo sale, in cui A, Z, B, R^1 , R^2 , R^3 , G_1 , G_2 , e G_3 sono come definiti per la Formula (I) o qualsiasi sua variazione o forma di realizzazione.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), Z è un legame. In alcune forme di realizzazione, Z è C₁-C₆ alchile. In alcune forme di realizzazione, Z è metilene. In alcune forme di realizzazione, Z è etilene o propilene. In alcune forme di realizzazione, Z è -O-. In alcune forme di realizzazione, Z è -R^xO- o -OR^y-, in cui R^x e R^y sono ciascuno C₁-C₆ alchile. In alcune forme di realizzazione, Z è -CH₂O-. In alcune forme di realizzazione, Z è -OCH₂-. In alcune forme di realizzazione, Z è -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂-, o -OCH₂CH₂CH₂-.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è selezionato dal gruppo costituito da fenile non sostituito, ed eteroarile a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 5 o 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰; in cui ciascun R¹⁰ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da -C(O)OCH₃, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R¹⁰ è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da -OCH₃, -OH, e -OC(O)CH₃.

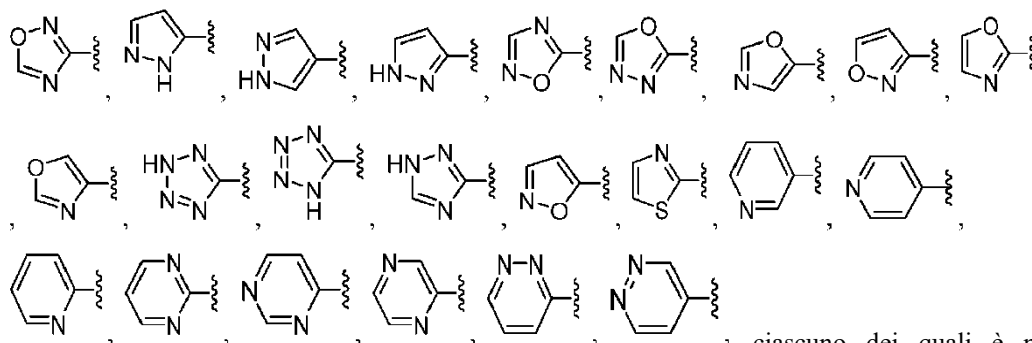
In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è selezionato dal gruppo costituito da fenile non sostituito, ed eteroarile a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 5 o 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è fenile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, A è fenile non sostituito e Z è selezionato dal gruppo costituito da legame, C₁-C₆ alchile, -R^xO-, e -OR^y-, in cui R^x e R^y sono ciascuno C₁-C₆ alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è un eteroarile a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare. In alcune forme di realizzazione, l'eteroarile a 5 o 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da -C(O)OCH₃, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun sostituente metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da -OCH₃, -OH, e -OC(O)CH₃.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è selezionato dal gruppo costituito da pirazolile, ossazolile, ossadiazolile, isossazolile, tetrazolile, triazolile, tiazolile, pirimidinile, piridinile, pirazinile e piridazinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰, fenile non sostituito; in cui ciascun R¹⁰ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da -C(O)OCH₃, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R¹⁰ è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da -OCH₃, -OH, e -OC(O)CH₃. In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è ossadiazolile o isossazolile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰. In alcune forme di realizzazione, A è pirazolile, ossazolile, ossadiazolile, isossazolile, tetrazolile, triazolile, tiazolile, pirimidinile, piridinile, pirazinile e piridazinile, ciascuno sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da -C(O)OCH₃, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun sostituito metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da -OCH₃, -OH, e -OC(O)CH₃.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è selezionato dal gruppo costituito da:



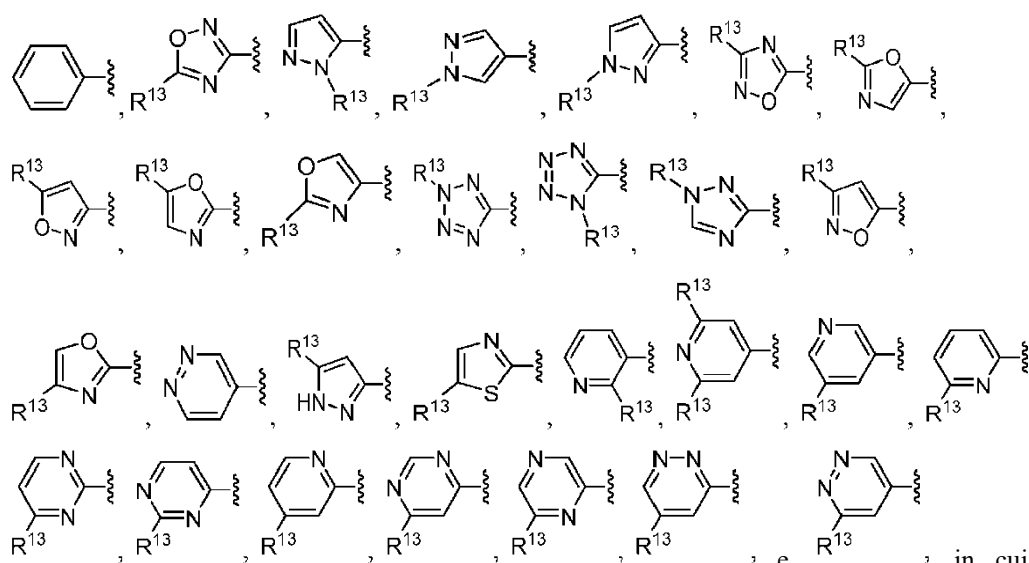
, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰, e . In alcune forme di realizzazione, ciascun R¹⁰ è

indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da -C(O)OCH₃, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R¹⁰ è indipendentemente non

sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$. In alcune forme di realizzazione, R^{10} è metile o $-CD_3$.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è ossadiazolile, che è non sostituito o sostituito con un sostituito selezionato dal gruppo costituito da metile, metile sostituito con $-OCH_3$, $-OH$, o $-OC(O)CH_3$, etile, etile sostituito con $-OCH_3$, $-OH$, o $-OC(O)CH_3$, isopropile, isopropile sostituito con $-OCH_3$, $-OH$, o $-OC(O)CH_3$, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, ossetanile, e $-C(O)OCH_3$. In alcune forme di realizzazione, A è isossazolile, che è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da metile, etile e difluorometile. In alcune forme di realizzazione, A è isossazolile, che è non sostituito o sostituito con un sostituito selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, e difluorometile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è selezionato dal gruppo costituito da:



in cui ciascun R^{13} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da H, $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R^{13} è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$. In alcune forme di realizzazione, R^{13} è metile o $-CD_3$.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è fenile non sostituito. In alcune forme di realizzazione, A è piridina, non sostituita o sostituita con uno o due metili. In alcune forme di realizzazione, A è pirazina, non sostituita o sostituita con metile. In alcune forme di realizzazione, A è pirimidina, non sostituita o sostituita con metile. In alcune forme di realizzazione, A è piridazina, non sostituita o sostituita con metile. In alcune forme di realizzazione, A è pirazolo, non sostituito o sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, A è tiazolo, non sostituito o sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, A è ossazolo, non sostituito o sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, A è tetrazolo, non sostituito o sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, A è triazolo, non sostituito o sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, A è isossazolo, sostituito con metile, etile o CF₂. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo, sostituito con metile, etile, CF₂, CD₃, ciclopropile, isopropile, ciclobutile, ossetano, o C(O)OCH₃. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, in cui il metile è facoltativamente ulteriormente sostituito con metossi, OH, o -OC(O)CH₃. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con etile, in cui l'etile è facoltativamente ulteriormente sostituito con metossi, OH o -OC(O)CH₃. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con isopropile, in cui l'isopropile è facoltativamente ulteriormente sostituito con OH o -OC(O)CH₃. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo, sostituito con metile, etile, CD₃, CF₂, o ciclopropile. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo, sostituito con etile o CF₂.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è selezionato dal gruppo costituito da H, C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹; ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alchile-OH, alo, fluoroalchile, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e NR^eR^f, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R¹¹ è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alchile-OH, -C(O)Rⁿ, -C(O)OR^p, e -C(O)NR^qR^r; e ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, Rⁿ, R^p, R^q, e R^r è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è selezionato dal gruppo costituito da H, C₁-C₆ alchile, C₃-C₈ cicloalchile, C₆-C₁₂ arile, eterocicloalchile da 3 a 12 membri, ed eteroarile da 5 a 10 membri, in cui il C₁-C₆ alchile, il C₃-C₈ cicloalchile, il C₆-C₁₂ arile l'eterocicloalchile da 3 a 12 membri, e l'eteroarile da 5 a 10 membri di B sono ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹. In alcune forme di realizzazione, B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹; in cui ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile da 3 a 12 membri sostituito o non sostituito, eteroarile da 5 a 10 membri sostituito o non sostituito, C₃-C₈ cicloalchile sostituito o non sostituito, C₆-C₁₂ arile sostituito o non sostituito, C₁-C₆ non sostituito C₁-C₆ sostituito con uno o più sostituenti R¹², C₂-C₆ alchenile sostituito o non sostituito C₂-C₆ alchinile sostituito o non sostituito, alo, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f. In alcune forme di realizzazione, B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹; in cui ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile da 3 a 12 membri, eteroarile da 5 a 10 membri, C₃-C₈ cicloalchile, C₆-C₁₂ arile, C₁-C₆ alchile, alo, fluoroalchile, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R¹¹ è non sostituito o sostituito con un uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C₁-C₆ alchile, -C(O)Rⁿ, -C(O)OR^p, e -C(O)NR^qR^r; e ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, Rⁿ, R^p, R^q, e R^r è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile. In alcune forme di realizzazione, ciascun eterocicloalchile o eteroarile di R¹¹ comprende 1, 2, 3, 4, o 5 eteroatomi selezionati dal gruppo costituito da N, O, e S. In alcune forme di realizzazione di Formula (I), o qualsiasi sua variazione, B è un fenile, non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹. In alcune forme di realizzazione, B è un eterocicloalchile a 5-6 membri, non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹. In altre forme di realizzazione, B è un eteroarile a 5-6 membri, non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è selezionato dal gruppo costituito da cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, ciascuno dei quali è sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile o l'eteroarile è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹; ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C₁-C₆ alchile, C₁-C₆ alchile-OH, alo, fluoroalchile, -OR^b, -

$C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1-C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^r$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^n , R^p , R^q , e R^r è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è selezionato dal gruppo costituito da C_1-C_4 alchile, C_3-C_5 cicloalchile, arile da 6 a 10 membri (ad esempio, arile da 6 a 9 membri), eterocicloalchile da 4 a 6 membri comprendente almeno un atomo di N od O anulare, eteroarile monociclico a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, ed eteroarile biciclico a 8 o 9 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, ciascuno dei quali è sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, il C_1-C_4 alchile, il C_3-C_5 cicloalchile, l'arile da 6 a 10 membri (ad esempio, arile da 6 a 9 membri), l'eterocicloalchile da 4 a 6 membri, l'eteroarile monociclico a 5 o 6 membri, o l'eteroarile biciclico a 8 o 9 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C_1-C_6 alchile, C_1-C_6 alchile-OH, alo, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1-C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^r$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^n , R^p , R^q , e R^r è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidinite, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofurane, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile e benzoimidazolile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C_1-C_6 alchile, C_1-C_6 alchile-OH, alo, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1-C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^r$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^n , R^p , R^q , e R^r è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile. In alcune forme

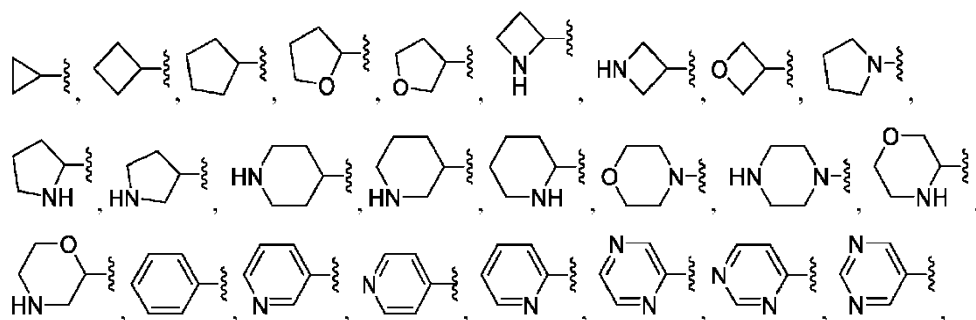
di realizzazione, ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, isopropile, ciclopropile, difluorometile, trifluorometile, osso, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OtBu$, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-Cl$, ossetanile, ossadiazolile e azetidinite, in cui ciascun ossadiazolile e azetidinite di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da etile, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OtBu$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NH_2$, e $-OCH_3$.

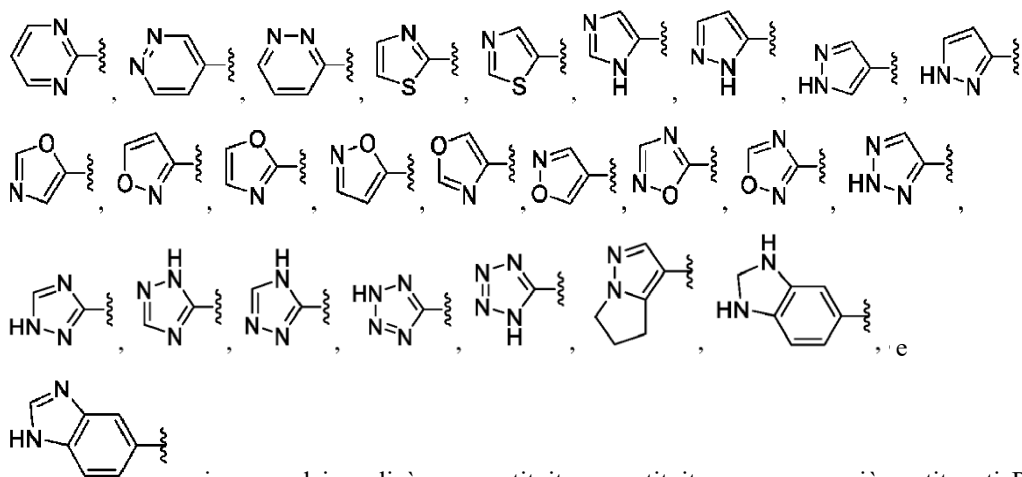
In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è C_1-C_6 alchile sostituito con $-OR^b$, in cui R^b è H o C_1-C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione, B è C_1-C_6 alchile sostituito con $-OH$. In alcune forme di realizzazione, B è C_1-C_6 alchile sostituito con $-OH$, e Z è $-O-$. In alcune forme di realizzazione, B è metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, terz-butile, ciascuno facoltativamente sostituito con $-OH$.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è metile, pirazolile, ossazolile, tetrazolile, isossazolile, tiazolile, imidazolile, o piridinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, alo, alchile, alchile-OH, cicloalchile, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , e R^f è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è pirazolile, ossazolile, tetrazolile, isossazolile, o piridinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti C_1-C_6 alchile.

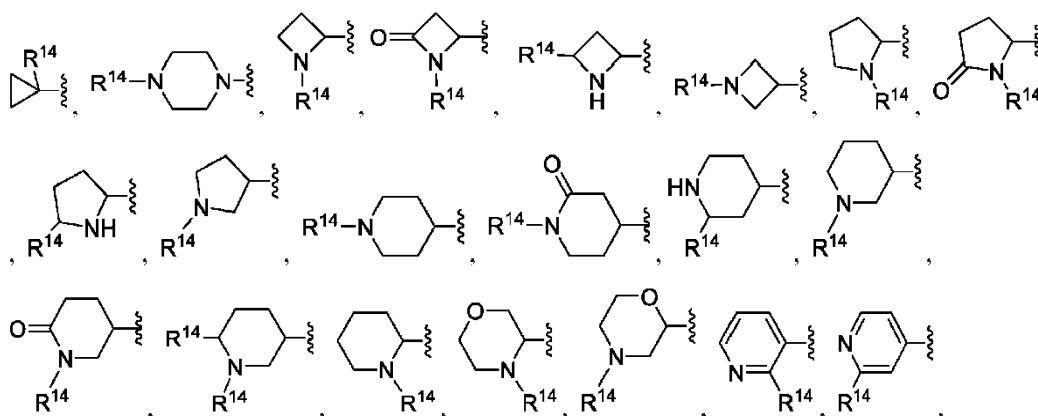
In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è selezionato dal gruppo costituito da:

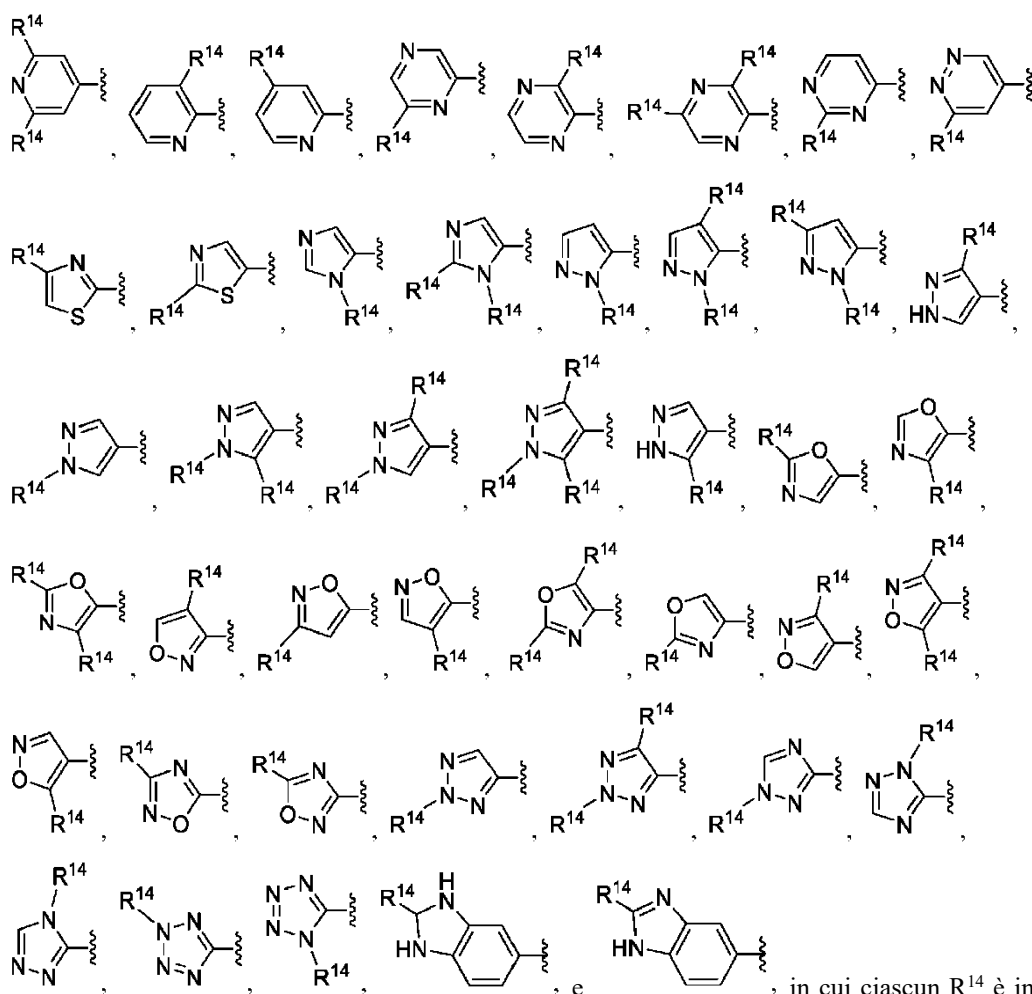




, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ; ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, alo, alchile, alchile sostituito con -OH, cicloalchile, fluoroalchile, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f; e ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, e R^f è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile. In alcune forme di realizzazione, B è sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , in cui ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile; eteroarile; alo; C₁-C₆ alchile; C₂-C₆ alchenile non sostituito; C₁-C₆ alchile sostituito con alo, -OH, -OC₁-C₆ alchile, -C(O)OH, o -C(O)OC₁-C₆ alchile; C₃-C₈ cicloalchile; -OR^b; -C(O)R^c; -C(O)OR^d; osso; e -NR^eR^f, in cui ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, e R^f è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è selezionato dal gruppo costituito da:





in cui ciascun R^{14} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C_1 - C_6 alchile, C_1 - C_6 alchile sostituito con $-OH$, alo, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1 - C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^r$; e ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^n , R^p , R^q , e R^r è in cui H o C_1 - C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), B è H. In alcune forme di realizzazione, B è metile. In alcune forme di realizzazione, B è CD_3 . In alcune forme di realizzazione, B è CF_2 . In alcune forme di realizzazione, B è fenile. In alcune forme di realizzazione, B è azetidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, o

osso. In alcune forme di realizzazione, B è benzoimidazolo sostituito con osso. In alcune forme di realizzazione, B è ciclobutile. In alcune forme di realizzazione, B è ciclopentile. In alcune forme di realizzazione, B è ciclopropile. In alcune forme di realizzazione, B è etile, non sostituito o facoltativamente sostituito con metossi. In alcune forme di realizzazione, B è imidazolo, sostituito con due metile. In alcune forme di realizzazione, B è indano, sostituito con ossadiazolo, ulteriormente sostituito con etile. In alcune forme di realizzazione, B è isobutile, non sostituito o facoltativamente sostituito con metossi. In alcune forme di realizzazione, B è isopropile, non sostituito o facoltativamente sostituito con OH. In alcune forme di realizzazione, B è isossazolo, sostituito con uno o due metile, o isopropile. In alcune forme di realizzazione, B è isossazolo, sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, B è metile, non sostituito o facoltativamente sostituito con CF_2 , ciclopropile, metossi, ossetano, o azetidina, in cui l'azetidina è ulteriormente sostituita con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$. In alcune forme di realizzazione, B è metile sostituito con ciclopropile, o ciclopropile sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, B è morfolina, non sostituita o facoltativamente sostituita con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. In alcune forme di realizzazione, B è ossadiazolo, sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, B è ossazolo, sostituito con uno o due metile, o ciclopropile. In alcune forme di realizzazione, B è ossetano. In alcune forme di realizzazione, B è piperazina, sostituita con metile. In alcune forme di realizzazione, B è piperidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con uno o più gruppi selezionati tra metile, osso, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, e $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. In alcune forme di realizzazione, B è pirazina, non sostituita o facoltativamente sostituita con uno o due metile. In alcune forme di realizzazione, B è pirazolo, non sostituito o facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra metile, etile e CF_3 . In alcune forme di realizzazione, B è pirazolo, sostituito con uno o due metile. In alcune forme di realizzazione, B è piridazina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile. In alcune forme di realizzazione, B è piridina, non sostituita o facoltativamente sostituita con ammino, idrossile, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, o uno o più metile. In alcune forme di realizzazione, B è piridina sostituita con metile. In alcune forme di realizzazione, B è pirimidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile. In alcune forme di realizzazione, B è pirrolidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile, osso, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. In alcune forme di

realizzazione, B è pirrolo pirazolo. In alcune forme di realizzazione, B è terz-butile. In alcune forme di realizzazione, B è tetraidrofurano. In alcune forme di realizzazione, B è tetrazolo, sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, B è tiazolo, non sostituito o facoltativamente sostituito con cloro o metile. In alcune forme di realizzazione, B è triazolo, sostituito con uno o più gruppi selezionati tra metile ed etile.

In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è un eteroarile a 5 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 5 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{10} , come definito nella presente, e B è selezionato dal gruppo costituito da H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è pirazolo, tiazolo, ossazolo, tetrazolo, triazolo, isossazolo o ossadiazolo non sostituito o sostituito; Z è un legame, O-, $-R^xO-$, o $-OR^y-$, e R^x e R^y sono ciascuno indipendentemente C_1-C_6 alchile; e B è C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è pirazolo non sostituito o sostituito, tiazolo, ossazolo, tetrazolo, triazolo, isossazolo, o ossadiazolo, Z è un legame, o $-O-$, $-R^xO-$, o $-OR^y-$, in cui R^x e R^y sono ciascuno indipendentemente C_1-C_6 alchile; e B è metile, etile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidile, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolpirazolile e benzoimidazolile sostituito o non sostituito.

In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è selezionato tra pirazolo, tiazolo, ossazolo, tetrazolo, triazolo, isossazolo, e ossadiazolo, ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, butile, e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, -

OH, e $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; Z è un legame, o $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, o $-\text{OCH}_2-$; e B è selezionato tra metile, etile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidile, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile e benzoimidazolile, ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più gruppi selezionati tra eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C_1 - C_6 alchile, alo, fluoroalchile, $-\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, osso, e $-\text{NR}^e\text{R}^f$, in cui ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , e R^f è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è ossadiazolo, facoltativamente sostituito con uno tra $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, e $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$. In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è ossadiazolo sostituito con uno tra $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, e $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; Z è un legame, o $-\text{O}-$, e B è ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidile, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile o benzoimidazolile, ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con uno tra $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, e $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$, e B è H, C_1 - C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1 - C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito

nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_2$, etile, isopropile, ciclopropile o ciclobutile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$, e B è arile o eteroarile facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra C_1 - C_6 alchile, cicloalchile, OR^b e $-\text{NR}^e\text{R}^f$, in cui R^b , R^e , e R^f sono ciascuno indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_2$, etile, isopropile, ciclopropile o ciclobutile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è C_1 - C_6 alchile o cicloalchile, ciascuno non sostituito o sostituito con alo. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_2$, isopropile, ciclopropile o ciclobutile; Z è $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è C_1 - C_6 alchile, cicloalchile, o eterocicloalchile, in cui il C_1 - C_6 alchile è non sostituito o sostituito con alo. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_2$, etile, isopropile, ciclopropile o ciclobutile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è arile o eteroarile facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra C_1 - C_6 alchile, cicloalchile, OR^b e $-\text{NR}^e\text{R}^f$, in cui R^b , R^e , e R^f sono ciascuno indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_2$, etile, isopropile, ciclopropile o ciclobutile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è arile o eteroarile facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra C_1 - C_6 alchile, C_1 - C_6 cicloalchile, OH e $-\text{NH}_2$. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_2$, etile, isopropile, ciclopropile o ciclobutile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è arile o eteroarile facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra C_1 - C_6 alchile, cicloalchile, OR^b e $-\text{NR}^e\text{R}^f$, in cui R^b , R^e , e R^f sono ciascuno indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_2$, etile, isopropile, ciclopropile o ciclobutile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è metile; CD_3 ; CF_2 ; fenile; azetidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, o osso; benzoimidazolo sostituito con osso; ciclobutile; ciclopentile; ciclopropile; etile, non sostituito o facoltativamente sostituito con metossi; imidazolo, sostituito con due metile; indano, sostituito con ossadiazolo, ulteriormente sostituito con etile; isobutile, non sostituito o facoltativamente sostituito con metossi; isopropile, non sostituito o facoltativamente sostituito con OH; isossazolo, sostituito con uno o due metile, o isopropile; isossazolo, sostituito con metile;

metile, non sostituito o facoltativamente sostituito con CF_2 , ciclopropile, metossi, ossetano o azetidina, in cui l'azetidina è ulteriormente sostituita con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; metile sostituito con ciclopropile, o ciclopropile sostituito con metile; morfolina, non sostituita o facoltativamente sostituita con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; ossadiazolo, sostituito con metile; ossazolo, sostituito con uno o due metile, o ciclopropile; ossetano; piperazina, sostituita con metile; piperidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con uno o più gruppi selezionati tra metile, osso, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, e $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; pirazina, non sostituita o facoltativamente sostituita con uno o due metile; pirazolo, non sostituito o facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra metile, etile e CF_3 ; pirazolo, sostituito con uno o due metile; piridazina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile; piridina, non sostituita o facoltativamente sostituita con ammino, idrossile, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, o uno o più metile; piridina sostituita con metile; pirimidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile; pirrolidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile, osso, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; pirrolo pirazolo; terz-butile; tetraidrofurano; tetrazolo, sostituito con metile; tiazolo, non sostituito o facoltativamente sostituito con cloro o metile; o triazolo, sostituito con uno o più gruppi selezionati tra metile ed etile.

In alcune forme di realizzazione A è ossadiazolo sostituito con metile, in cui il metile è facoltativamente ulteriormente sostituito con metossi, OH, o $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; Z è un legame, o -O-, e B è H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione A è ossadiazolo sostituito con metile; Z è un legame, o -O-; e B è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, cicloalchile, arile, ed eteroarile, in cui il $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più gruppi selezionati tra come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione A è ossadiazolo sostituito con etile, in cui l'etile è facoltativamente ulteriormente sostituito con metossi, OH, o $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; Z è un legame, o -O-, e B è H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è

ossadiazolo sostituito con etile; Z è un legame, e B è un eteroarile da 5 a 6 membri non sostituito o eteroarile da 5 a 6 membri sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione A è ossadiazolo sostituito con -CF₂; Z è un legame, o -O-, e B è H, C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con -CF₂; Z è un legame, e B è un eteroarile da 5 a 6 membri non sostituito o eteroarile da 5 a 6 membri sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione A è ossadiazolo sostituito con isopropile, Z è un legame, o -O-; e B è H, C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con isopropile, Z è un legame, e B è un eteroarile da 5 a 6 membri non sostituito o eteroarile da 5 a 6 membri sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con ciclopropile; Z è un legame, o -O-, e B è H, C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con ossetanile; Z è un legame, o -O-; e B è H, C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito qui. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con ciclobutile; Z è un legame, o -O-; e B è H, C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è 5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-ile, 5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-ile, o 5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-ile; Z è un legame, e B è un eteroarile da 5 a 6 membri sostituito con uno o più C₁-C₆ alchile.

In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è

ossazolo facoltativamente sostituito con uno tra $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$; Z è un legame, $-O-$, $-R^xO-$, o $-OR^y-$ e R^x e R^y sono ciascuno indipendentemente C_1-C_6 alchile, e B è H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è ossazolo facoltativamente sostituito con uno tra $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$; Z è un legame, o $-O-$, e B è ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidinite, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile o benzoimidazolile, ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è ossadiazolo sostituito con metile, etile, CF_2 o isopropile; Z è un legame, o $-O-$, e B è H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è isossazolo facoltativamente sostituito con uno tra $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$; Z è un legame o $-O-$; e B è H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è isossazolo

facoltativamente sostituito con uno tra $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$; Z è un legame, o $-O-$, e B è ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidile, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile o benzoimidazolile, ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più C_1-C_6 alchile. In alcune forme di realizzazione, A è isossazolo sostituito con metile, etile, CF_2 o isopropile; Z è un legame, o $-O-$, $-OCH_2-$, o $-CH_2O-$; e B è H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è tetrazolo sostituito con metile; Z è un legame, $-O-$, $-OCH_2-$, o $-CH_2O-$; e B è H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è tetrazolo sostituito con metile, Z è un legame, $-O-$, $-OCH_2-$, o $-CH_2O-$, e B è ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidile, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile o benzoimidazolile, ciascuno non sostituito o sostituito con uno o più C_1-C_6 alchile.

In alcune forme di realizzazione di qualsiasi di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è un eteroarile a 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{10} , come definito nella presente, e B è selezionato dal gruppo costituito da H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è piridina, pirazina, pirimidina o piridazina non sostituita o

sostituita; Z è un legame, O-, -R^xO-, o -OR^y-, in cui R^x e R^y sono ciascuno indipendentemente C₁-C₆ alchile; e B è C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è piridina, pirazina, pirimidina o piridazina non sostituita o sostituita; Z è un legame, -O-, -OCH₂-, o -CH₂O-; e B è C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁ C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è metile, etile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidile, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile e benzoimidazolile sostituito o non sostituito. In alcune forme di realizzazione, A è piridina, pirazina, pirimidina o piridazina non sostituita o sostituita; Z è un legame, -O-, -OCH₂-, o -CH₂O-; e B è metile; CD₃; CF₂; fenile; azetidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, o osso; benzoimidazolo sostituito con osso; ciclobutile; ciclopentile; ciclopropile; etile, non sostituito o facoltativamente sostituito con metossi; imidazolo, sostituito con due metile; indano, sostituito con ossadiazolo, ulteriormente sostituito con etile; isobutile, non sostituito o facoltativamente sostituito con metossi; isopropile, non sostituito o facoltativamente sostituito con OH; isossazolo, sostituito con uno o due metile, o isopropile; isossazolo, sostituito con metile; metile, non sostituito o facoltativamente sostituito con CF₂, ciclopropile, metossi, ossetano o azetidina, in cui l'azetidina è ulteriormente sostituita con -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, o -C(O)OCH₃; metile sostituito con ciclopropile, o ciclopropile sostituito con metile; morfolina, non sostituita o facoltativamente sostituita con -C(O)CH₃ o -C(O)OC(CH₃)₃; ossadiazolo, sostituito con metile; ossazolo, sostituito con uno o due metile, o ciclopropile; ossetano; piperazina, sostituita con metile; piperidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con uno o più gruppi selezionati tra metile, osso, -C(O)CH₃, e -C(O)OC(CH₃)₃, pirazina, non sostituita o facoltativamente sostituita con uno o due metile; pirazolo, non sostituito o facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra metile, etile e CF₃; pirazolo, sostituito con uno o due metile; piridazina, non sostituita o

facoltativamente sostituita con metile; piridina, non sostituita o facoltativamente sostituita con ammino, idrossile, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, o uno o più metile; piridina sostituita con metile; pirimidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile; pirrolidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile, osso, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; pirrolo pirazolo; terz-butile; tetraidrofurano; tetrazolo, sostituito con metile; tiazolo, non sostituito o facoltativamente sostituito con cloro o metile; o triazolo, sostituito con uno o più gruppi selezionati tra metile ed etile.

In alcune forme di realizzazione, A è fenile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è piridinile, facoltativamente sostituito con uno o due metile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è pirimidinile, facoltativamente sostituito con metile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è pirimidinile, facoltativamente sostituito con metile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è arile o eteroarile, facoltativamente sostituito con uno

o più sostituenti R^{11} , come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è pirimidinile, facoltativamente sostituito con metile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è arile o eteroarile, facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, alo, $-\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, osso, e $-\text{NR}^e\text{R}^f$, in cui R^b , R^c , R^d , R^e , e R^f sono indipendentemente H o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile. In alcune forme di realizzazione, A è pirimidinile, non sostituito o sostituito con metile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è pirazolile sostituito con metile. In alcune forme di realizzazione, A è pirazinile, facoltativamente sostituito con metile; Z è un legame, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$; e B è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, cicloalchile,

arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente. In alcune forme di realizzazione, A è piridazinile, facoltativamente sostituito con metile; Z è un legame, -O-, -OCH₂-, o -CH₂O; e B è C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹, come definito nella presente.

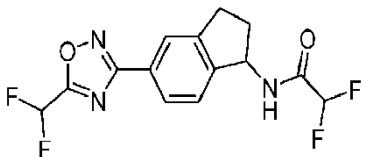
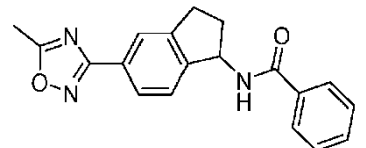
In alcune forme di realizzazione di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), A è fenile non sostituito; piridina, non sostituita o sostituita con uno o due metile; pirazina, non sostituita o sostituita con metile; pirimidina, non sostituita o sostituita con metile; piridazina, non sostituita o sostituita con metile; pirazolo, non sostituito o sostituito con metile; tiazolo, non sostituito o sostituito con metile; ossazolo, non sostituito o sostituito con metile; tetrazolo, non sostituito o sostituito con metile; triazolo, non sostituito o sostituito con metile; isossazolo, sostituito con metile, etile o CF₂; ossadiazolo, sostituito con metile, etile,

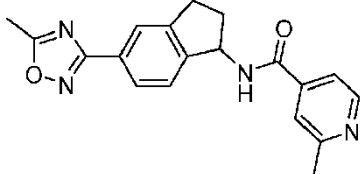
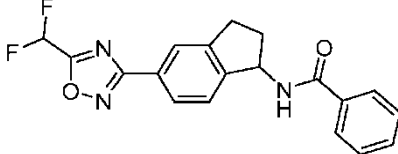
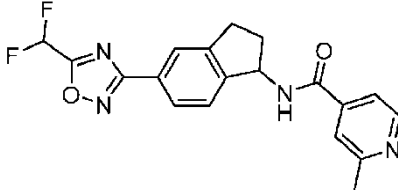
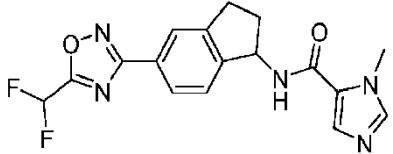
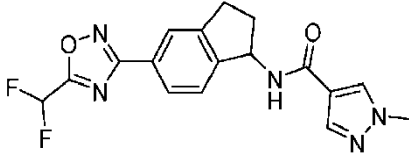
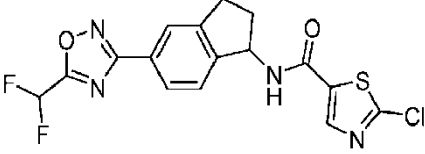
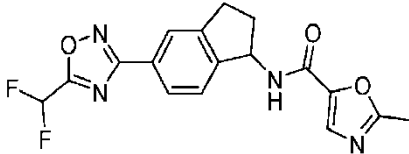
CF₂, CD₃, ciclopropile, isopropile, ciclobutile, ossetano o C(O)OCH₃, ciascuno dei quali è facoltativamente ulteriormente sostituito; ossadiazolo sostituito con metile, in cui il metile è facoltativamente ulteriormente sostituito con metossi, OH, o -OC(O)CH₃; ossadiazolo sostituito con etile, in cui l'etile è facoltativamente ulteriormente sostituito con metossi, OH o -OC(O)CH₃; ossadiazolo sostituito con isopropile, in cui l'isopropile è facoltativamente ulteriormente sostituito con OH o -OC(O)CH₃; ossadiazolo, sostituito con metile, etile, CD₃, CF₂ o ciclopropile; o ossadiazolo, sostituito con etile o CF₂, Z è un legame, -O-, -OCH₂-, o -CH₂O-, e B è H; metile; CD₃; CF₂; fenile; azetidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, osso; benzoimidazolo sostituito con osso; ciclobutile; ciclopentile; ciclopropile; etile, non sostituito o facoltativamente sostituito con metossi; imidazolo, sostituito con due metile; indano, sostituito con ossadiazolo, ulteriormente sostituito con etile; isobutile, non sostituito o facoltativamente sostituito con metossi; isopropile, non sostituito o facoltativamente sostituito con OH; isossazolo, sostituito con uno o due metile, o isopropile; isossazolo, sostituito con metile; metile, non sostituito o facoltativamente sostituito con CF₂, ciclopropile, metossi, ossetano o azetidina, in cui l'azetidina è ulteriormente

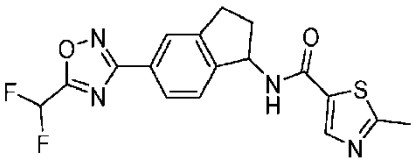
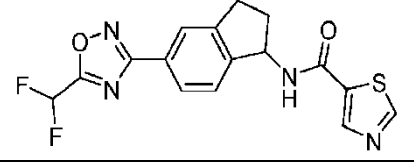
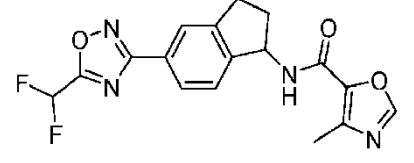
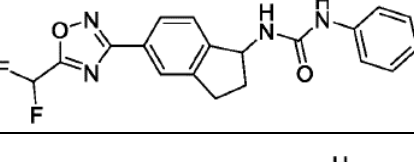
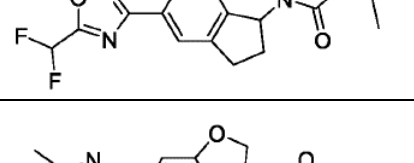
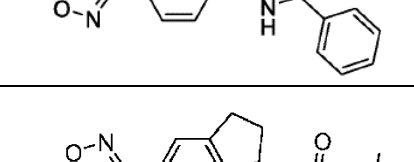
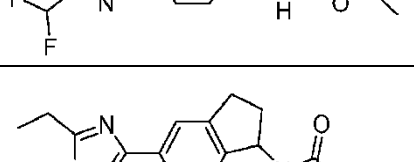
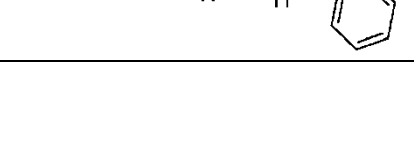
sostituita con $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, o $-C(O)OCH_3$; metile sostituito con ciclopropile, o ciclopropile sostituito con metile; morfolina, non sostituita o facoltativamente sostituita con $-C(O)CH_3$ o $-C(O)OC(CH_3)_3$, ossadiazolo, sostituito con metile; ossazolo, sostituito con uno o due metile, o ciclopropile; ossetano; piperazina, sostituita con metile; piperidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con uno o più gruppi selezionati tra metile, osso, $-C(O)CH_3$, e $-C(O)OC(CH_3)_3$, pirazina, non sostituita o facoltativamente sostituita con uno o due metile; pirazolo, non sostituito o facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra metile, etile e CF_3 ; pirazolo, sostituito con uno o due metile; piridazina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile; piridina, non sostituita o facoltativamente sostituita con ammino, idrossile, $-NH_2$, $-OH$, o uno o più metile; piridina sostituita con metile; pirimidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile; pirrolidina, non sostituita o facoltativamente sostituita con metile, osso, $-C(O)CH_3$ o $-C(O)OC(CH_3)_3$; pirrolo pirazolo; terz-butile; tetraidrofurano; tetrazolo, sostituito con metile; tiazolo, non sostituito o facoltativamente sostituito con cloro o metile; o triazolo, sostituito con uno o più gruppi selezionati tra metile ed etile.

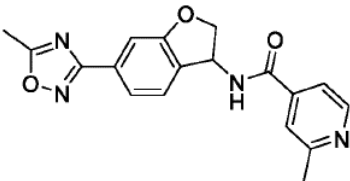
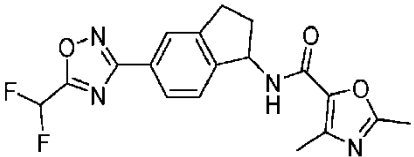
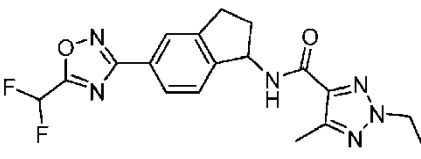
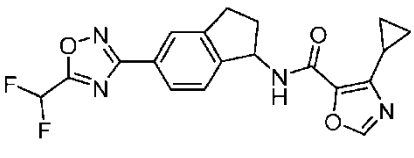
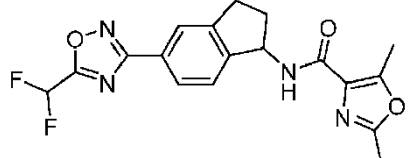
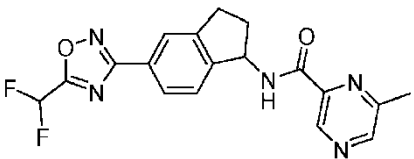
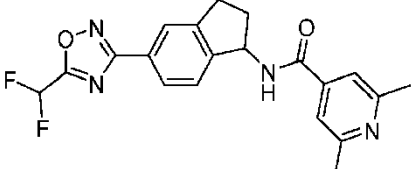
In alcune forme di realizzazione, nella presente forniti sono composti e loro sali descritti nella Tabella 1.

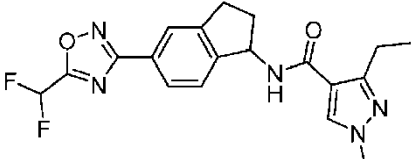
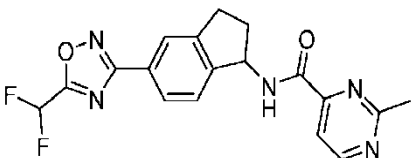
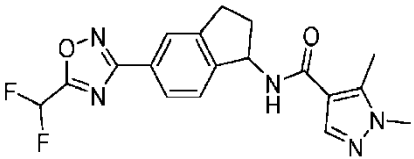
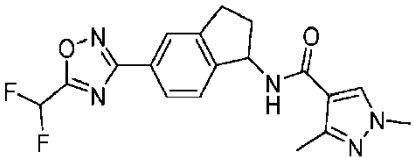
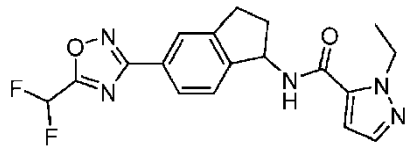
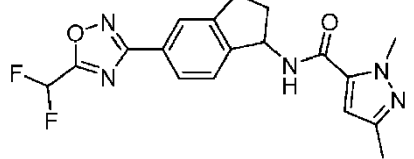
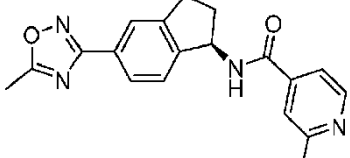
Tabella 1

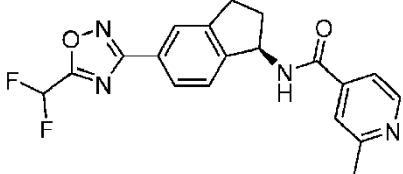
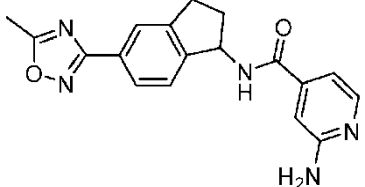
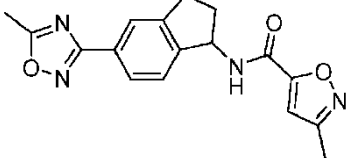
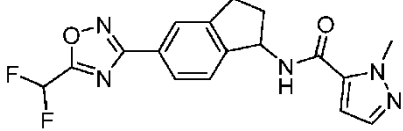
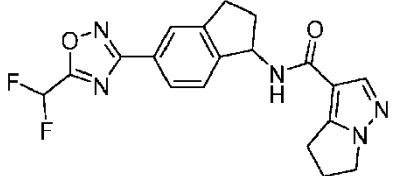
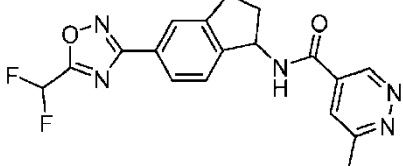
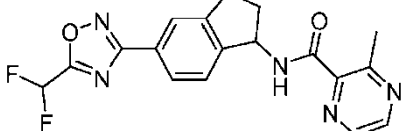
| Composto n. | Struttura | Nome |
|----------------|---|--|
| 1 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,2-difluoroacetamide |
| 2 |  | N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |

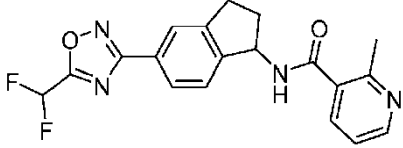
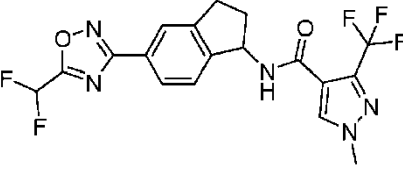
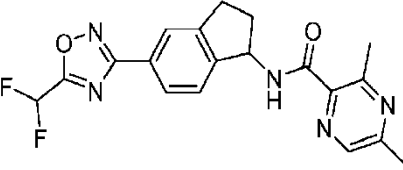
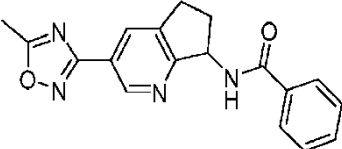
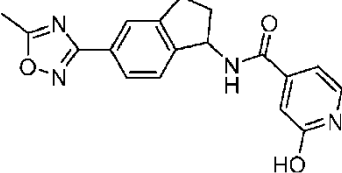
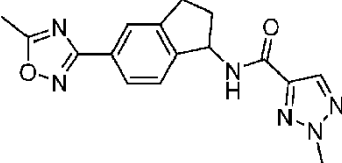
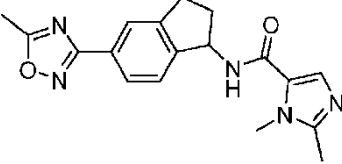
| | | |
|---|---|--|
| 3 |  | 2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 4 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 5 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 6 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carbossammide |
| 7 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 8 |  | 2-cloro-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carbossammide |
| 9 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |

| | | |
|-----|---|---|
| 10 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metiltiazol-5-carbossammide |
| 11 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carbossammide |
| 12 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 13* |  | 1-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-fenilurea |
| 14* |  | 1-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-isopropilurea |
| 15* |  | N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)benzammide |
| 16 |  | <i>terz</i> -butil (5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamato |
| 17 |  | N-(3-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)benzammide |

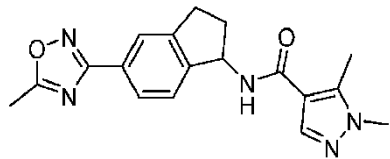
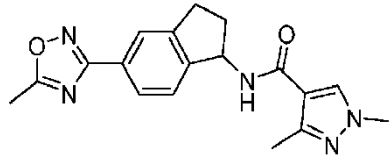
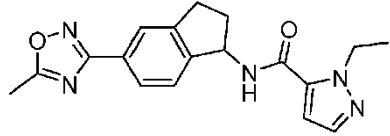
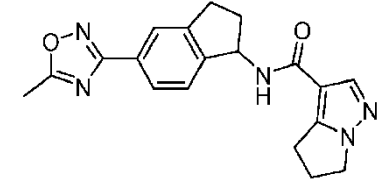
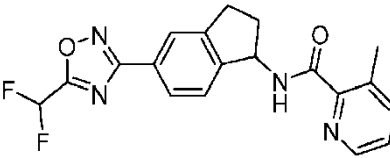
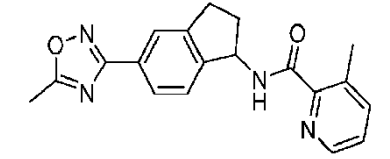
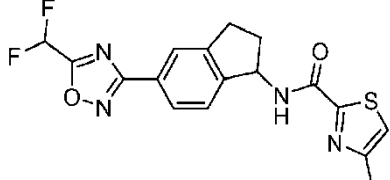
| | | |
|-----|---|--|
| 18* |  | 2-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)isonicotinammide |
| 19 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,4-dimetilossazol-5-carbossammide |
| 20 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-etil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carbossammide |
| 21 |  | 4-ciclopropil-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 22 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,5-dimetilossazol-4-carbossammide |
| 23 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpirazin-2-carbossammide |
| 24 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,6-dimetilisonicotinammide |

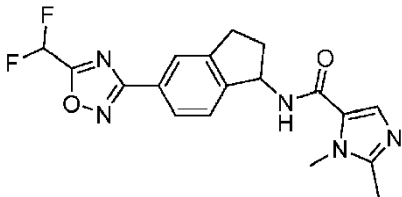
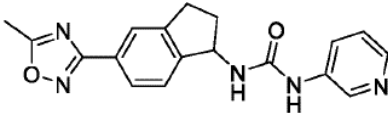
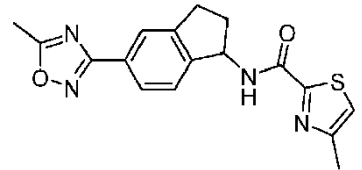
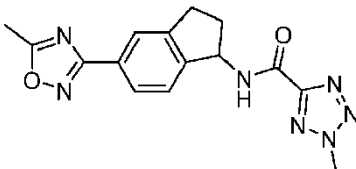
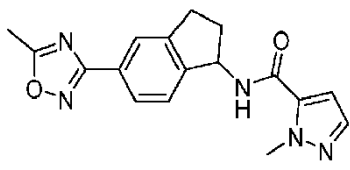
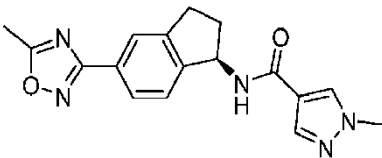
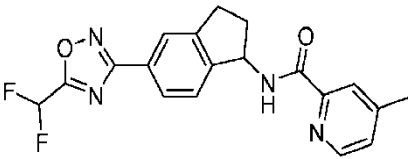
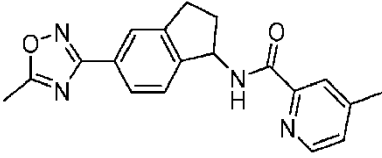
| | | |
|----|---|--|
| 25 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 26 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilpirimidin-4-carbossammide |
| 27 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 28 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 29 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 30 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 31 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |

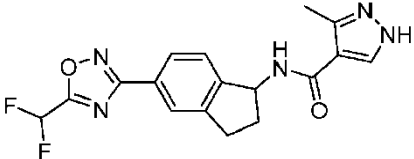
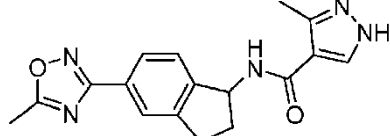
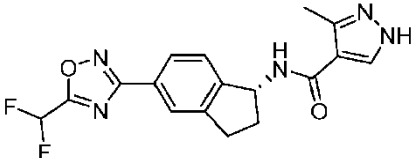
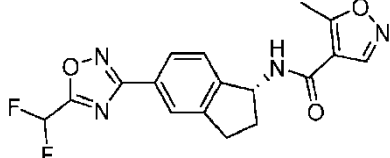
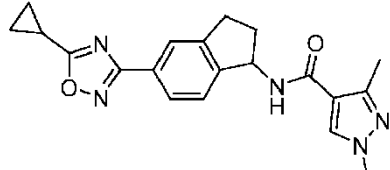
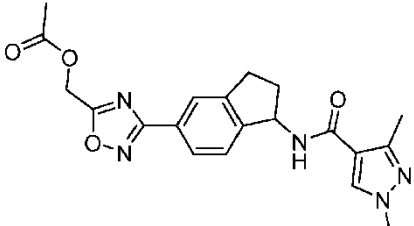
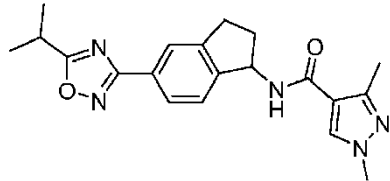
| | | |
|----|---|--|
| 32 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 33 |  | 2-ammino-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 34 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 35 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 36 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-carbossammide |
| 37 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpiridazin-4-carbossammide |
| 38 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilpirazin-2-carbossammide |

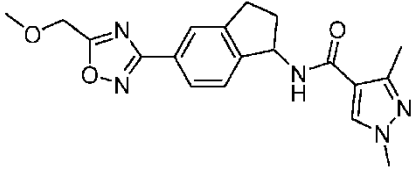
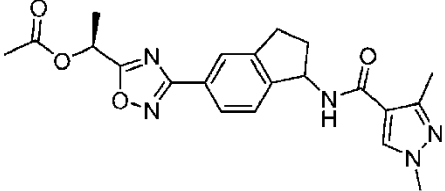
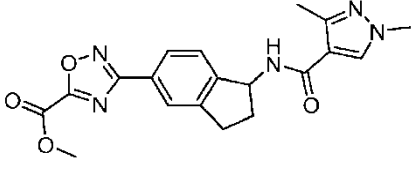
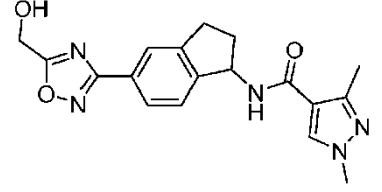
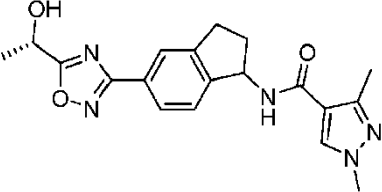
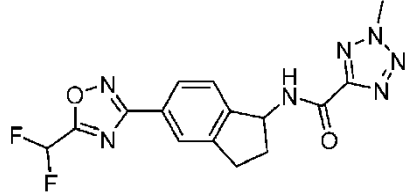
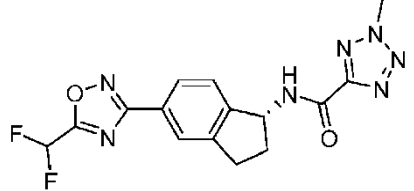
| | | |
|----|---|--|
| 39 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilnicotinammide |
| 40 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 41 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3,5-dimetilpirazin-2-carbossammide |
| 42 |  | N-(3-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)benzammide |
| 43 |  | 2-idrossi-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 44 |  | 2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbossammide |
| 45 |  | 1,2-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carbossammide |

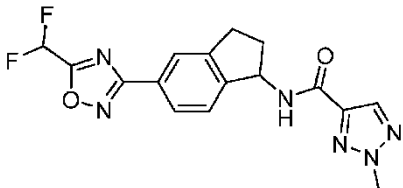
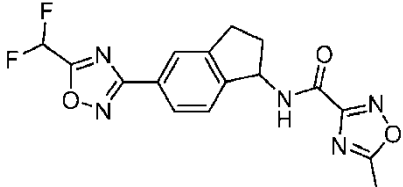
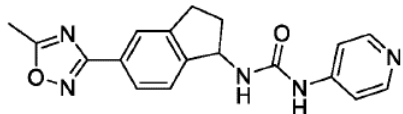
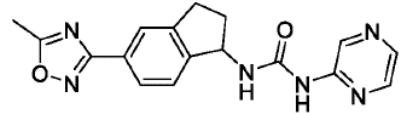
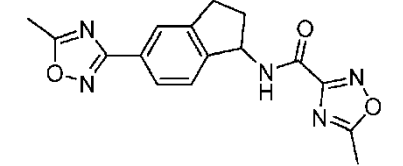
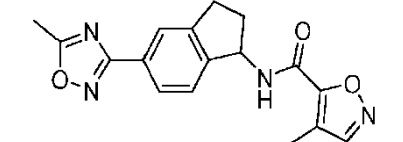
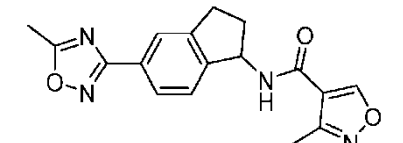
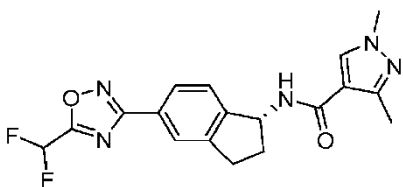
| | | |
|----|--|---|
| 46 | | 5-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-4-carbossammide |
| 47 | | 1,3-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 48 | | (R)-2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 49 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 50 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 51 | | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 52 | | 4-ciclopropil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 53 | | 2,4-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |

| | | |
|----|---|--|
| 54 |  | 1,5-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 55 |  | 1,3-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 56 |  | 1-etil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 57 |  | N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-carbossammide |
| 58 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilpicolinammide |
| 59 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 60 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metiltiazol-2-carbossammide |

| | | |
|-----|---|--|
| 61 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbossammide |
| 62* |  | 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(piridin-3-il)urea |
| 63 |  | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tiazol-2-carbossammide |
| 64 |  | 2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 65 |  | 1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 66 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 67 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilpicolinammide |
| 68 |  | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |

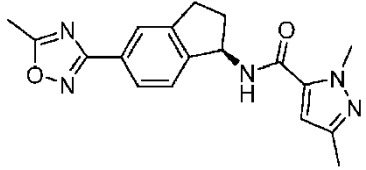
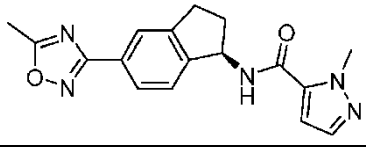
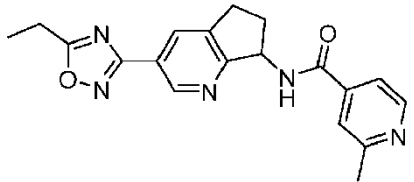
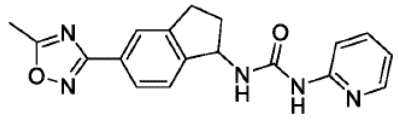
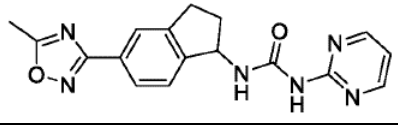
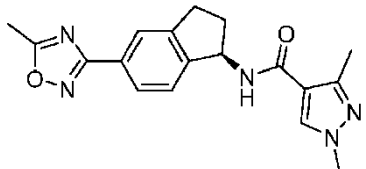
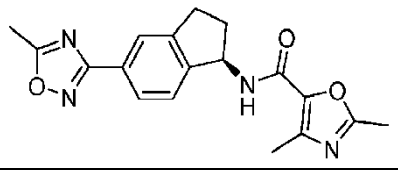
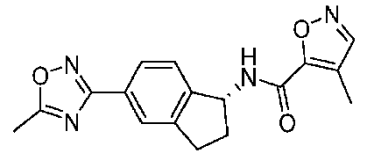
| | | |
|----|---|---|
| 69 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 70 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 71 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 72 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilisossazol-4-carbossammide |
| 73 |  | N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 74 |  | (3-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)metil acetato |
| 75 |  | N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |

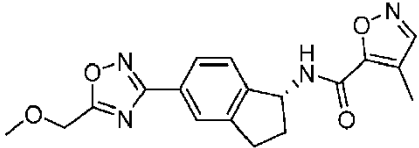
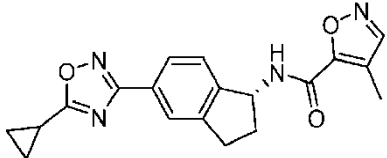
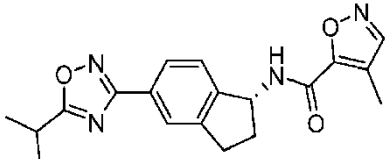
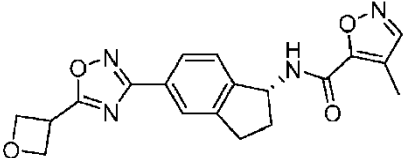
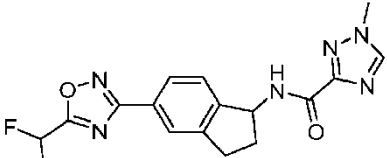
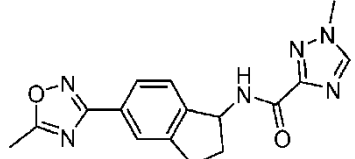
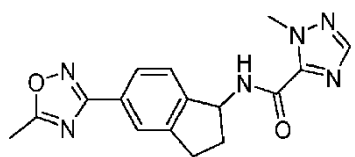
| | | |
|----|---|---|
| 76 |  | N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 77 |  | (1S)-1-(3-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)etil acetato |
| 78 |  | metil 3-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-carbossilato |
| 79 |  | N-(5-(5-(idrossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 80 |  | N-(5-(5-((S)-1-idrossietil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 81 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 82 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |

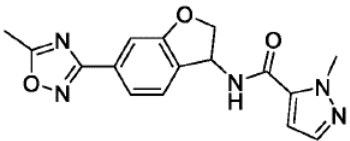
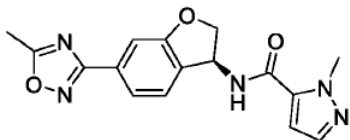
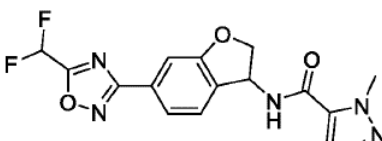
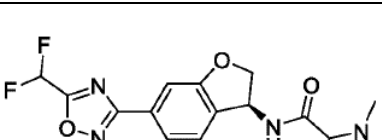
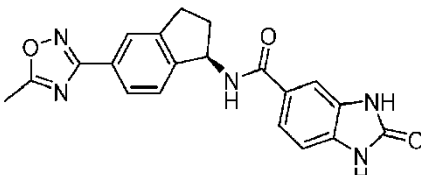
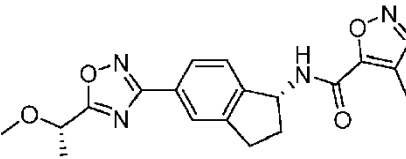
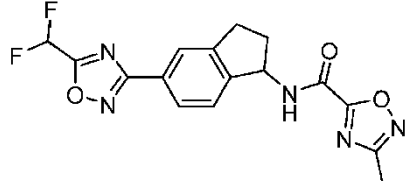
| | | |
|-----|---|---|
| 83 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carbossammide |
| 84 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-carbossammide |
| 85* |  | 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(piridin-4-il)urea |
| 86* |  | 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(pirazin-2-il)urea |
| 87 |  | 5-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-ossadiazol-3-carbossammide |
| 88 |  | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 89 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-4-carbossammide |
| 90 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|-----|--|---|
| 91 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 92 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 93 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 94 | | N-(3-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)benzammide |
| 95 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-idrossiisonicotinammide |
| 96* | | 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(pirimidin-5-il)urea |
| 97* | | 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(piridazin-3-il)urea |
| 98* | | 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(pirimidin-4-il)urea |

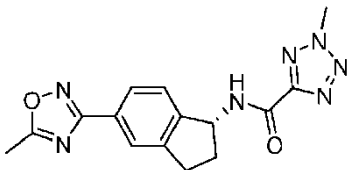
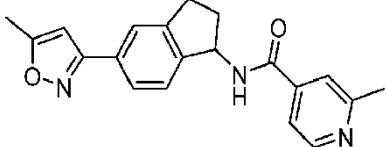
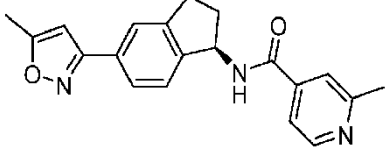
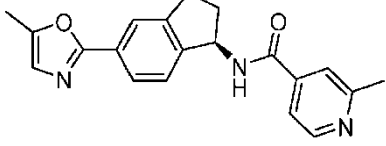
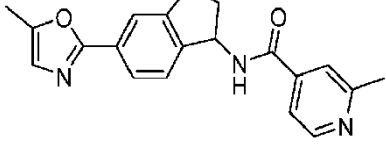
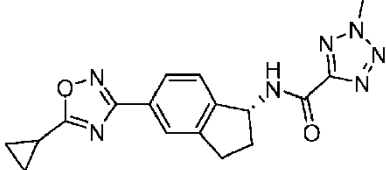
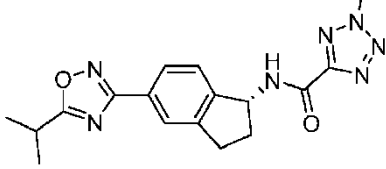
| | | |
|-----|--|---|
| 99 | | 2-ammino-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 100 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 101 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 102 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-5-carbossammide |
| 103 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 104 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-3-carbossammide |
| 105 | | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-3-carbossammide |

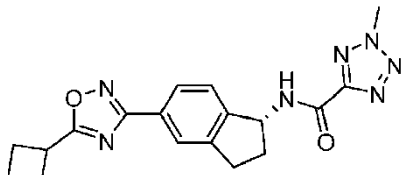
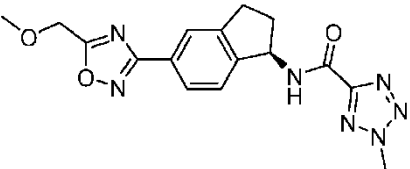
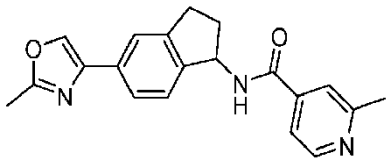
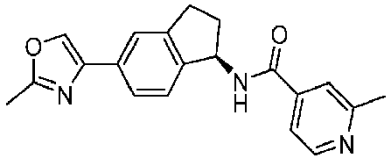
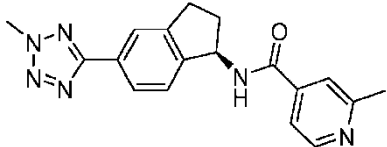
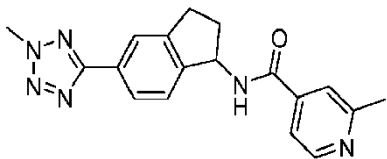
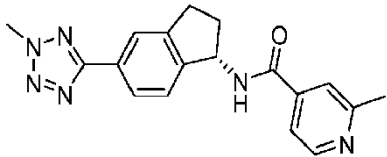
| | | |
|------|---|---|
| 106 |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 107 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 108 |  | N-(3-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)-2-metilisonicotinammide |
| 109* |  | 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(piridin-2-il)urea |
| 110* |  | 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(pirimidin-2-il)urea |
| 111 |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 112 |  | (R)-2,4-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 113 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |

| | | |
|-----|---|---|
| 114 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 115 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 116 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 117 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-(ossetan-3-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 118 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carbossammide |
| 119 |  | 1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carbossammide |
| 120 |  | 1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbossammide |

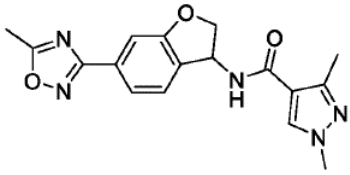
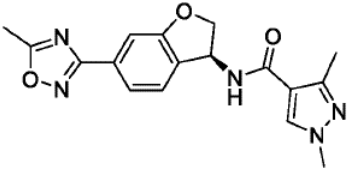
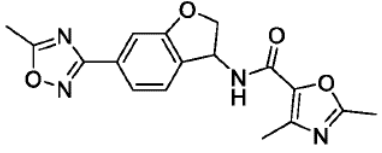
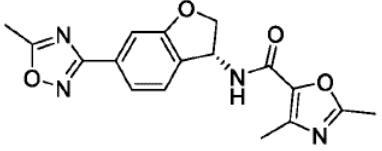
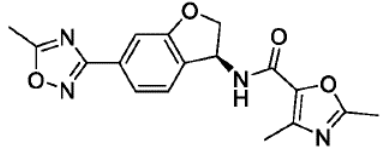
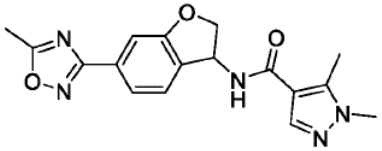
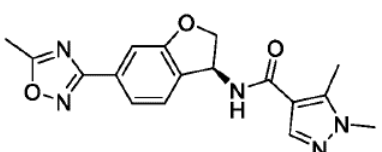
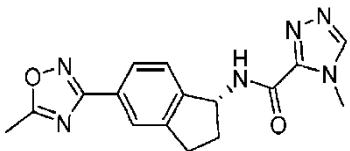
| | | |
|------|---|--|
| 121* |  | 1-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 122* |  | (S)-1-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 123* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 124* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 125 |  | (R)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-osso-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbossammide |
| 126 |  | N-((R)-5-(5-((S)-1-metossietil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 127 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-carbossammide |

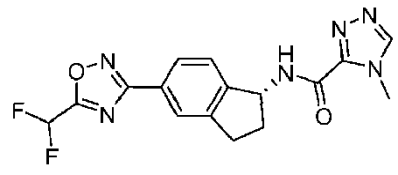
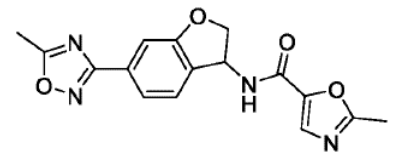
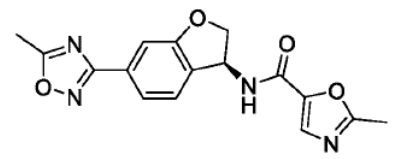
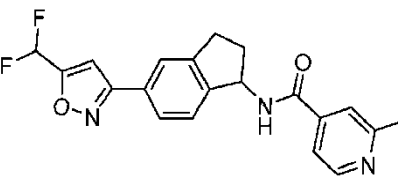
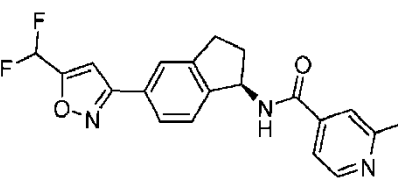
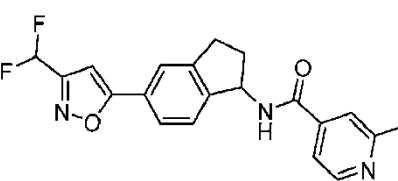
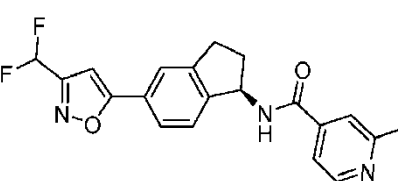
| | | |
|-----|--|---|
| 128 | | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-ossadiazol-5-carbossammide |
| 129 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilissazol-4-carbossammide |
| 130 | | 2-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 131 | | (R)-2-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 132 | | N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 133 | | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 134 | | 2-metil-N-(5-(2-metilossazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 135 | | (R)-2-metil-N-(5-(2-metilossazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |

| | | |
|-----|---|--|
| 136 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 137 |  | 2-metil-N-(5-(5-metilissosazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 138 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metilissosazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 139 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metilissosazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 140 |  | 2-metil-N-(5-(5-metilissosazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 141 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 142 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |

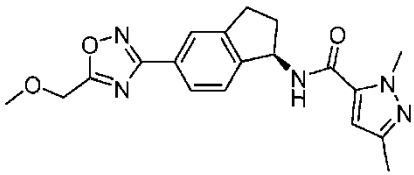
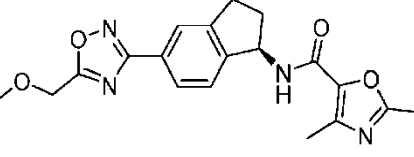
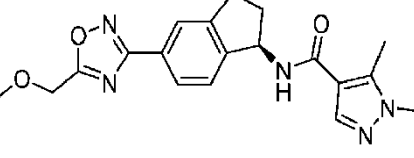
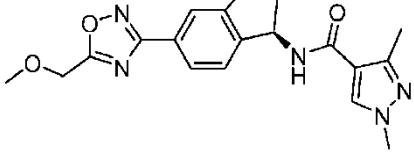
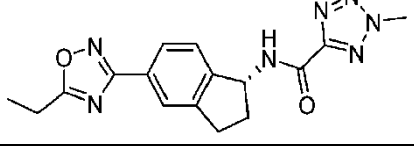
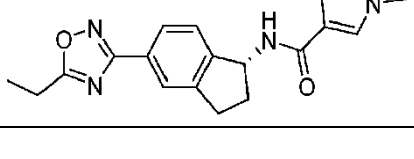
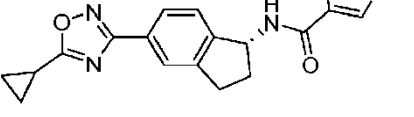
| | | |
|-----|---|---|
| 143 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 144 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 145 |  | 2-metil-N-(5-(2-metilossazol-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 146 |  | (R)-2-metil-N-(5-(2-metilossazol-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 147 |  | (R)-2-metil-N-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 148 |  | 2-metil-N-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 149 |  | (S)-2-metil-N-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |

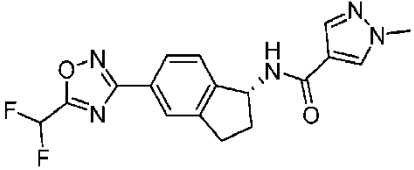
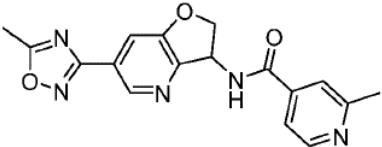
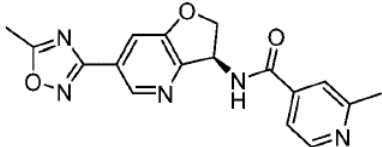
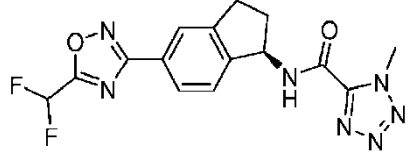
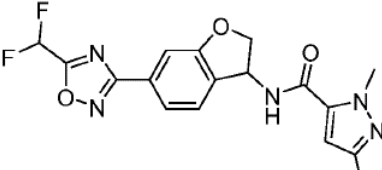
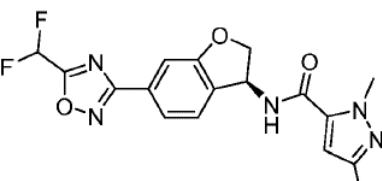
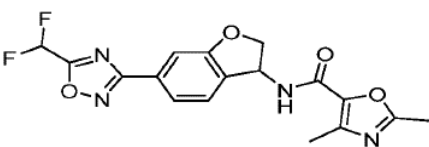
| | | |
|------|--|---|
| 150 | | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 151 | | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 152 | | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 153 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 154 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 155* | | 1,3-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 156* | | (S)-1,3-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |

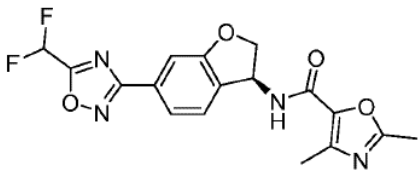
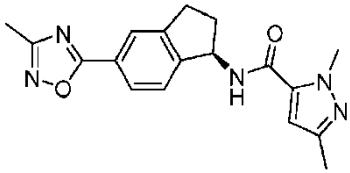
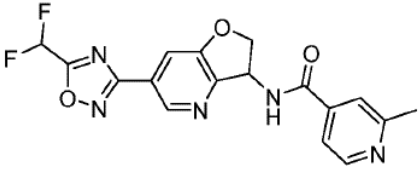
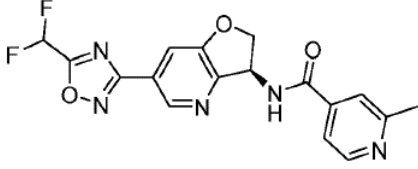
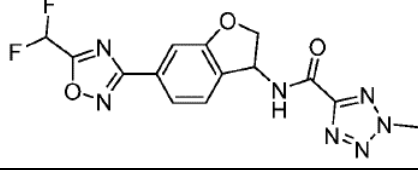
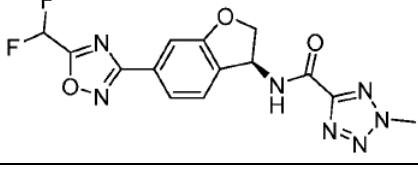
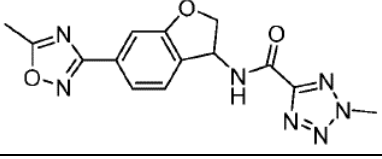
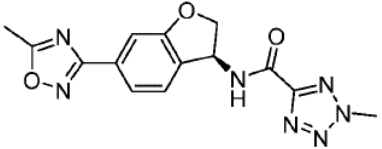
| | | |
|------|---|---|
| 157* |  | 1,3-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 158* |  | (S)-1,3-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 159* |  | 2,4-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 160* |  | (R)-2,4-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 161* |  | (S)-2,4-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 162* |  | 1,5-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 163* |  | (S)-1,5-dimetil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 164 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carbossammide |

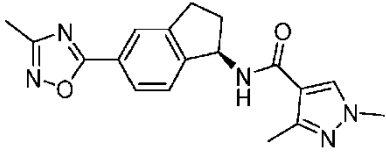
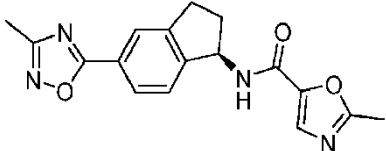
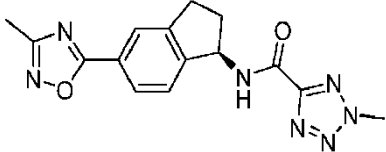
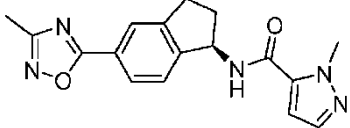
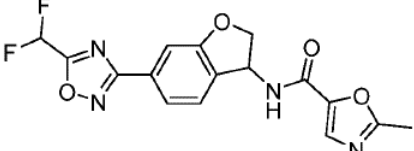
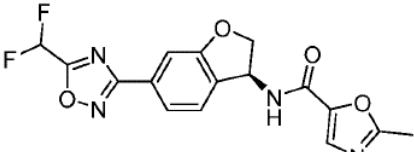
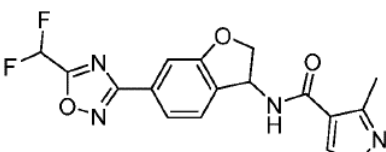
| | | |
|------|---|---|
| 165 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carbossammide |
| 166* |  | 2-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 167* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 168 |  | N-(5-(5-(difluorometil)isossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 169 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)isossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 170 |  | N-(5-(3-(difluorometil)isossazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 171 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)isossazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |

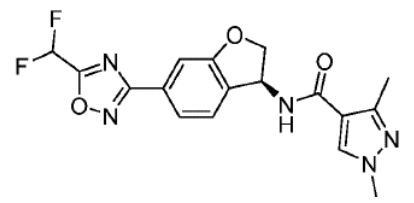
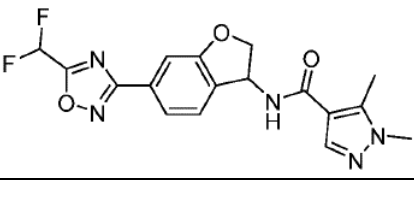
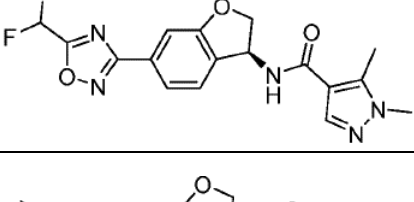
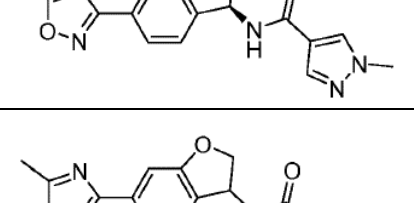
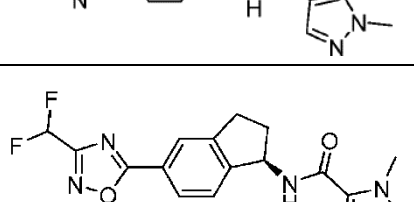
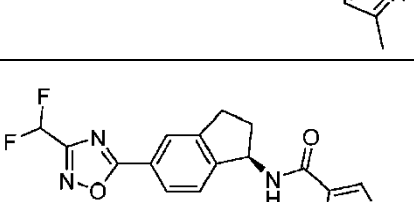
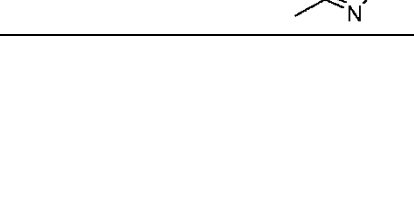
| | | |
|-----|--|---|
| 172 | | (R)-2-metil-N-(5-(4-metilossazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 173 | | 2-metil-N-(5-(4-metilossazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 174 | | 1-metil-N-((1R)-5-(5-(ossetan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 175 | | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 176 | | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 177 | | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 178 | | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

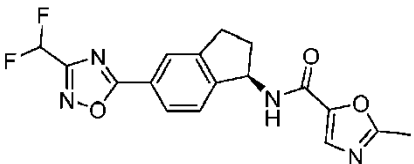
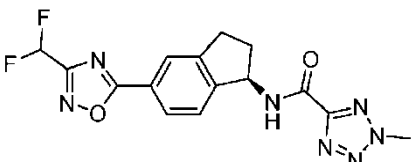
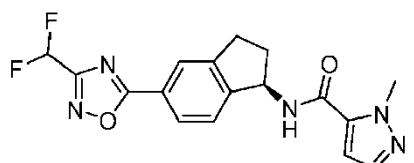
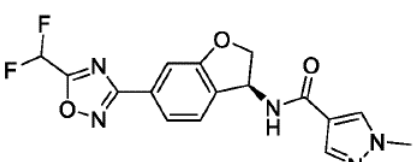
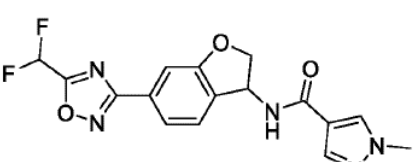
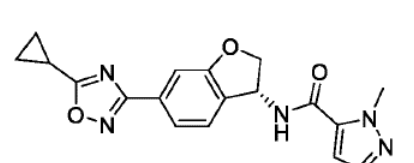
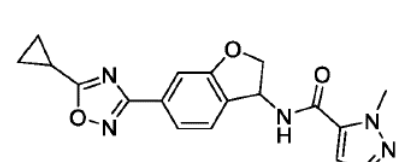
| | | |
|-----|---|--|
| 179 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 180 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,4-dimetilossazol-5-carbossammide |
| 181 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 182 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 183 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 184 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 185 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

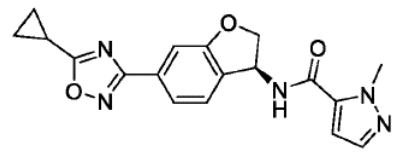
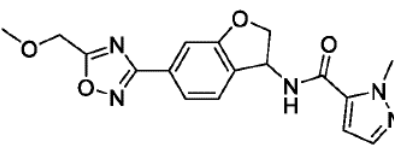
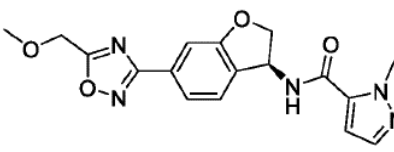
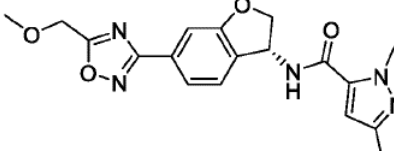
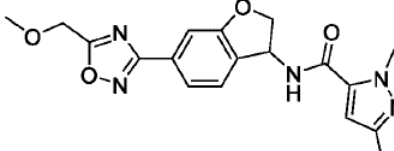
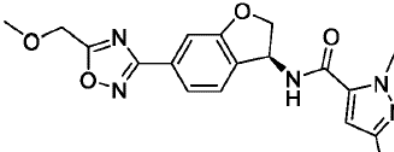
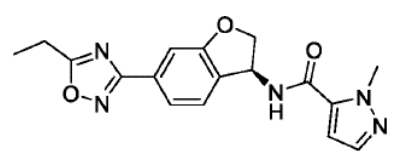
| | | |
|------|---|--|
| 186 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 187* |  | 2-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrofuro[3,2-b]piridin-3-il)isonicotinammide |
| 188* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrofuro[3,2-b]piridin-3-il)isonicotinammide |
| 189 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-tetrazol-5-carbossammide |
| 190* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 191* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 192* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2,4-dimetilossazol-5-carbossammide |

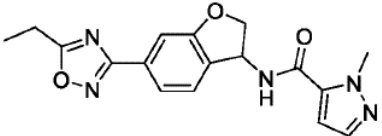
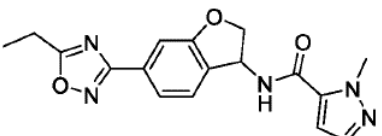
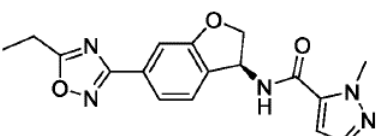
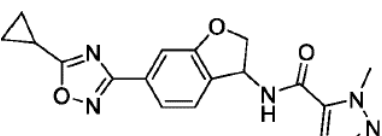
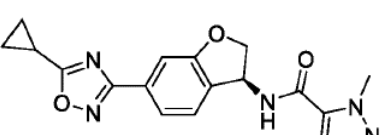
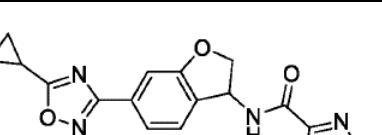
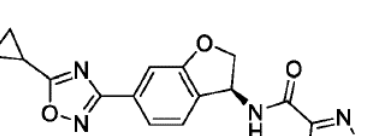
| | | |
|------|---|---|
| 193* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2,4-dimetilossazol-5-carbossammide |
| 194 |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 195* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrofuro[3,2-b]piridin-3-il)-2-metilisonicotinammide |
| 196* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrofuro[3,2-b]piridin-3-il)-2-metilisonicotinammide |
| 197* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 198* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 199* |  | 2-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 200* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |

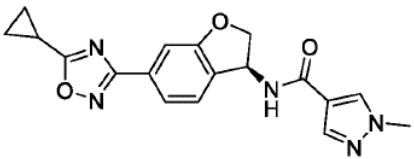
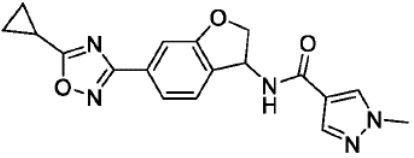
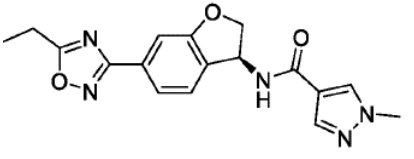
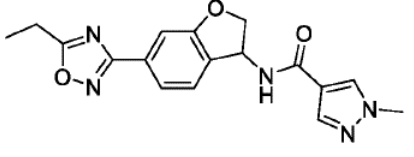
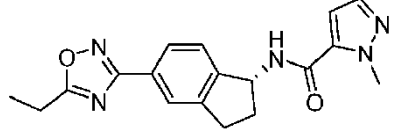
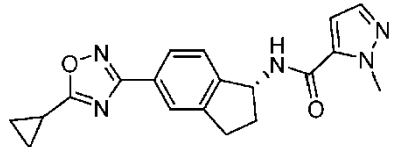
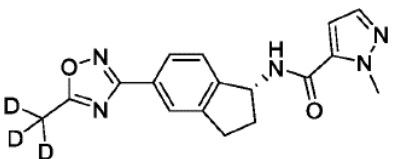
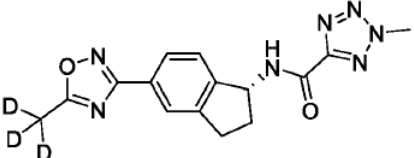
| | | |
|------|---|--|
| 201 |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 202 |  | (R)-2-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 203 |  | (R)-2-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 204 |  | (R)-1-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 205* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 206* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 207* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |

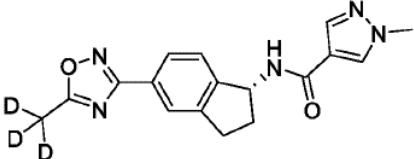
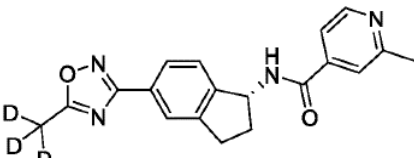
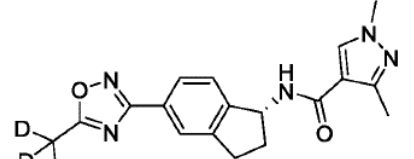
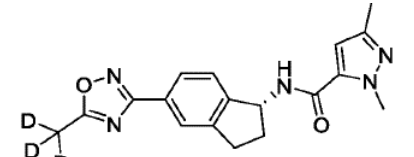
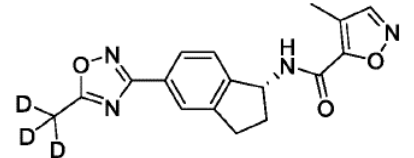
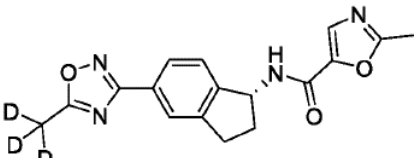
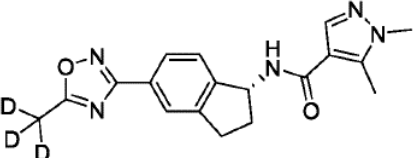
| | | |
|------|---|--|
| 208* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 209* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 210* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 211* |  | (S)-1-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 212* |  | 1-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 213 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 214 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|------|---|--|
| 215 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 216 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 217 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 218* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 219* |  | N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 220* |  | (R)-N-(6-(5-(ciclopropil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 221* |  | N-(6-(5-(ciclopropil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |

| | | |
|------|---|---|
| 222* |  | (S)-N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 223* |  | N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 224* |  | (S)-N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 225* |  | (R)-N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 226* |  | N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 227* |  | (S)-N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 228* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |

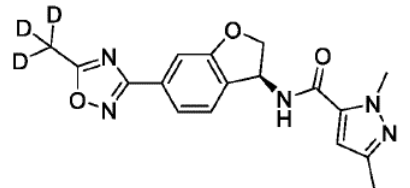
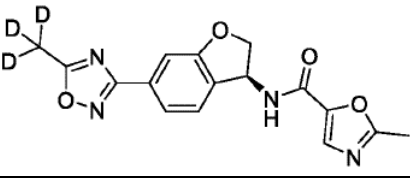
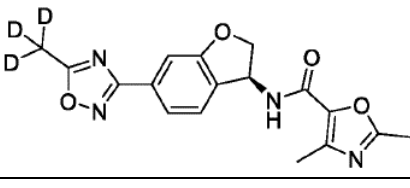
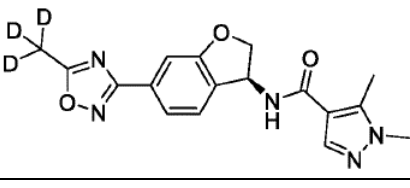
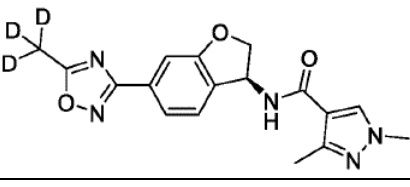
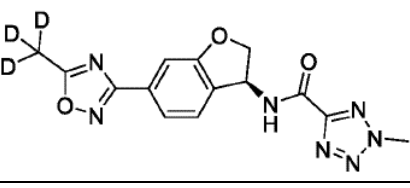
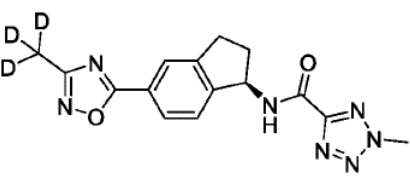
| | | |
|------|---|--|
| 229* |  | N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 230* |  | N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 231* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 232* |  | N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 233* |  | (S)-N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobzofuran-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 234* |  | N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobzofuran-3-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 235* |  | (S)-N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobzofuran-3-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |

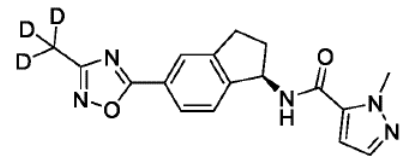
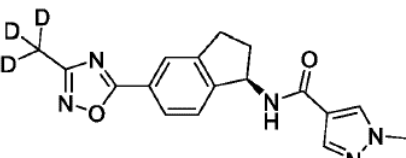
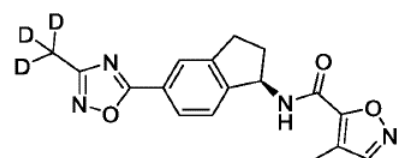
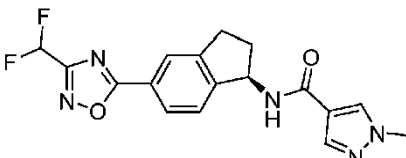
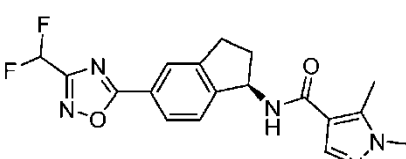
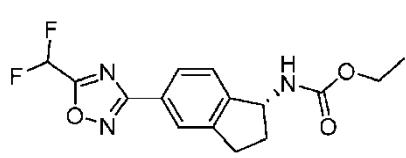
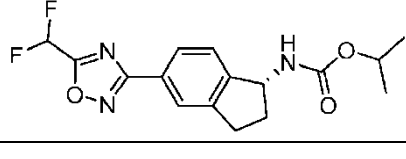
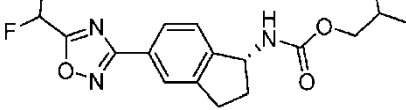
| | | |
|------|---|--|
| 236* |  | (S)-N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 237* |  | N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 238* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 239* |  | N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 240 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 241 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 242* |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 243* |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |

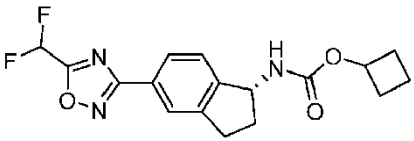
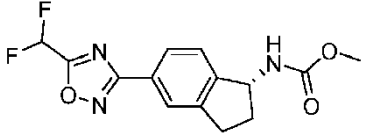
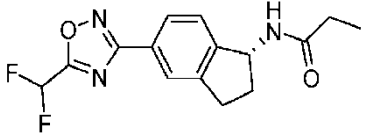
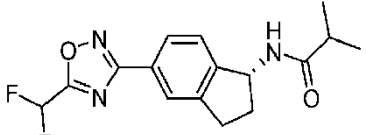
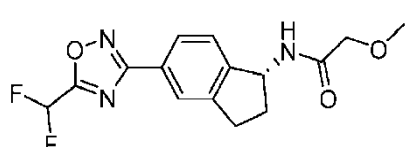
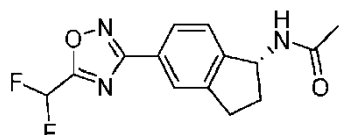
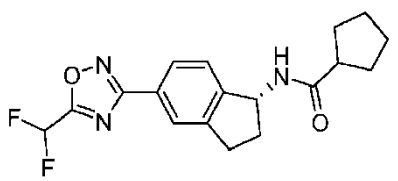
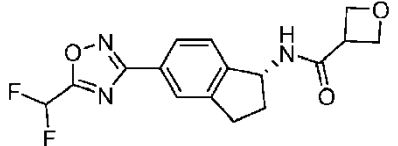
| | | |
|------|---|--|
| 244* |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 245* |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 246* |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 247* |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 248* |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 249* |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 250* |  | (R)-1,5-dimetil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|------|--|---|
| 251* | | (R)-4-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 252 | | (R)-2-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 253 | | (R)-N-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 254 | | (R)-N-(5-(3-etil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 255 | | (R)-N-(5-(3-etil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 256 | | (R)-N-(5-(3-etil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 257 | | (R)-N-(5-(3-etil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 258 | | (R)-N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|------|--|---|
| 259 | | (R)-N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 260 | | (R)-N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 261 | | (R)-N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 262* | | (S)-1-metil-N-(6-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 263 | | (R)-1-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 264 | | (R)-1,5-dimetil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 265* | | (S)-1-metil-N-(6-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

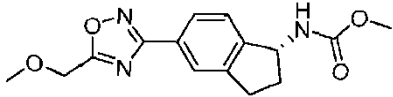
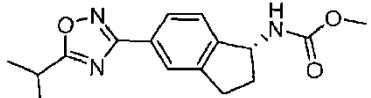
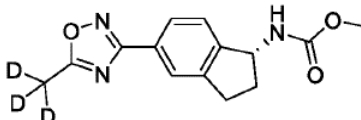
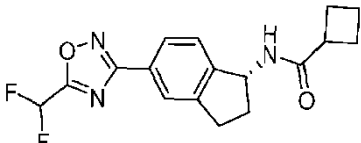
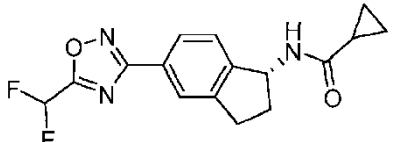
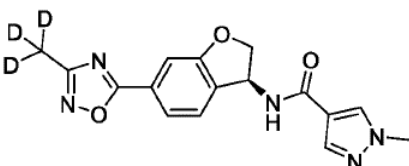
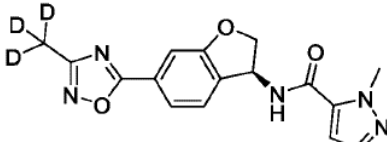
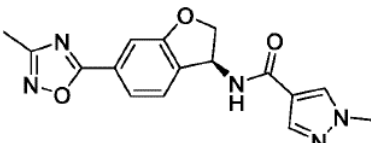
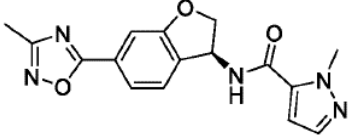
| | | |
|------|---|---|
| 266* |  | (S)-1,3-dimetil-N-(6-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 267* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 268* |  | (S)-2,4-dimetil-N-(6-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 269* |  | (S)-1,5-dimetil-N-(6-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 270* |  | (S)-1,3-dimetil-N-(6-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 271* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 272* |  | (R)-2-metil-N-(5-(3-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |

| | | |
|------|---|---|
| 273* |  | (R)-1-metil-N-(5-(3-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 274* |  | (R)-1-metil-N-(5-(3-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 275* |  | (R)-4-metil-N-(5-(3-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 276 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 277 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 278 |  | etil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamato |
| 279 |  | isopropil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamato |
| 280 |  | isobutil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamato |

| | | |
|-----|---|--|
| 281 |  | ciclobutil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 282 |  | metil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 283 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)propionammide |
| 284 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isobutiramamide |
| 285 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metossiacetammide |
| 286 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 287 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ciclopentancarbossammide |
| 288 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossetan-3-carbossammide |

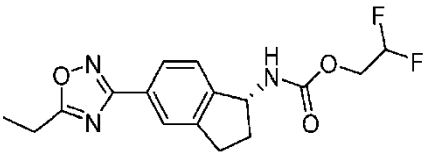
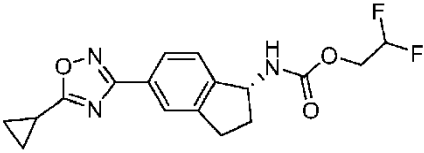
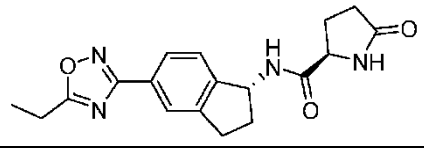
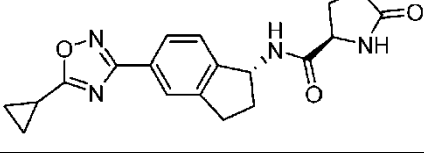
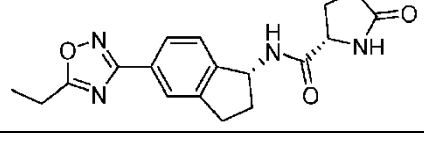
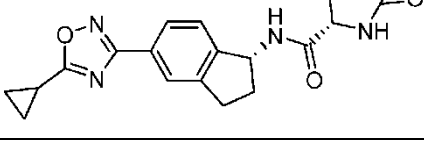
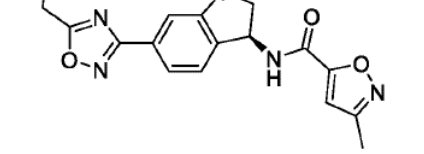
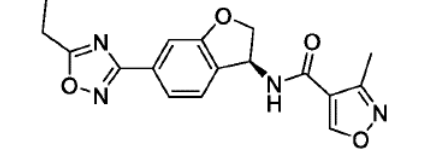
| | | |
|------|--|--|
| 289* | | (R)-1-ciclopropil-3-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)urea |
| 290 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-idrossi-2-metilpropanamide |
| 291 | | azetidin-3-il (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamato |
| 292* | | (R)-1-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-isopropilurea |
| 293 | | N-((R)-5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tetraidrofuran-2-carbossammide |
| 294 | | N-((R)-5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tetraidrofuran-3-carbossammide |
| 295* | | (R)-1-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilurea |
| 296* | | (R)-1-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-etilurea |

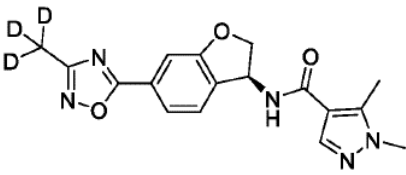
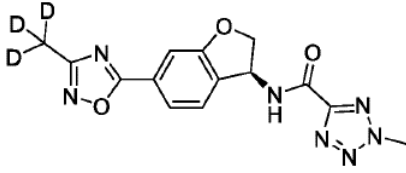
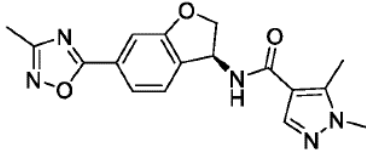
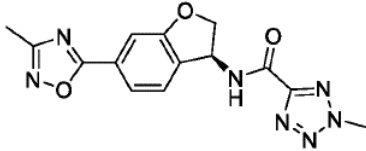
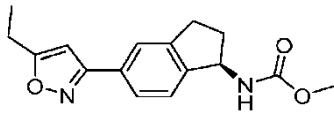
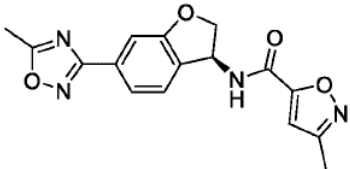
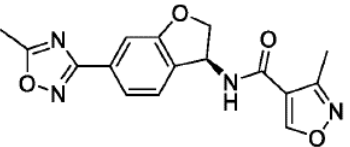
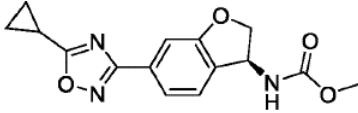
| | | |
|------|--|---|
| 297* | | (R)-1-ciclobutil-3-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)urea |
| 298* | | (R)-1-ciclopentil-3-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)urea |
| 299* | | (R)-3-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,1-dimetilurea |
| 300 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)pirrolidin-1-carbossammide |
| 301 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)morfolin-4-carbossammide |
| 302 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazin-1-carbossammide |
| 303 | | metil (R)-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 304 | | metil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 305 | | metil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |

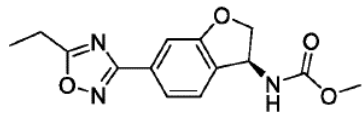
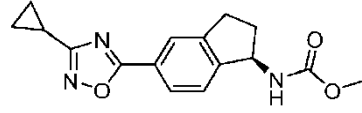
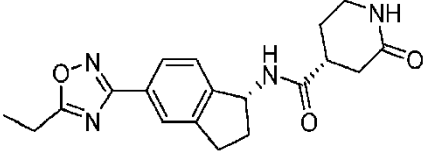
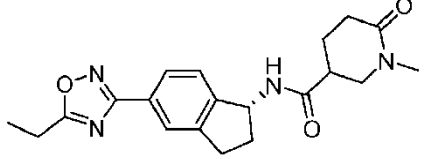
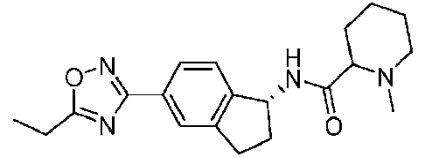
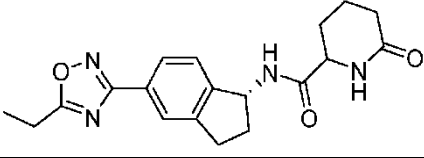
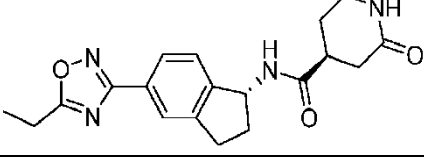
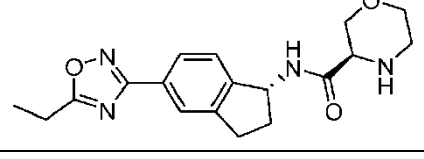
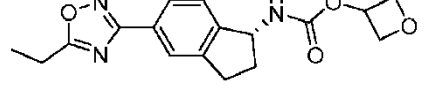
| | | |
|------|---|---|
| 306 |  | metil (R)-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 307 |  | metil (R)-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 308* |  | metil (R)-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 309 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ciclobutancarbossammide |
| 310 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ciclopropancarbossammide |
| 311* |  | (S)-1-metil-N-(6-(3-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 312* |  | (S)-1-metil-N-(6-(3-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 313* |  | (S)-1-metil-N-(6-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 314* |  | (S)-1-metil-N-(6-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |

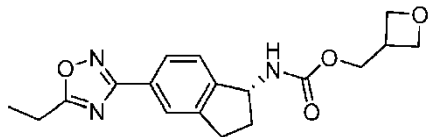
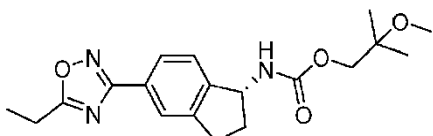
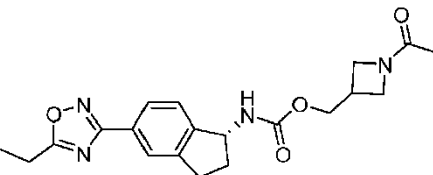
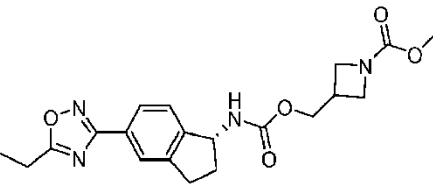
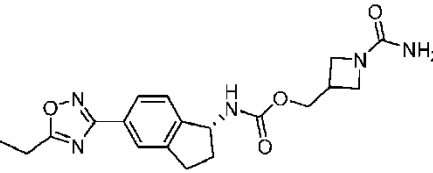
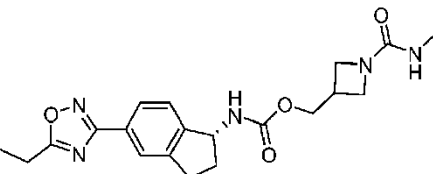
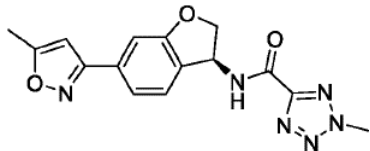
| | | |
|-----|--|--|
| 315 | | (R)-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-ossoazetidina-2-carbossammide |
| 316 | | (S)-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-ossoazetidina-2-carbossammide |
| 317 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)propionammide |
| 318 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ciclopropancarbossammide |
| 319 | | ciclobutil (R)-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 320 | | isobutil (R)-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 321 | | ciclobutil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 322 | | isobutil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 323 | | ciclopropilmetil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |

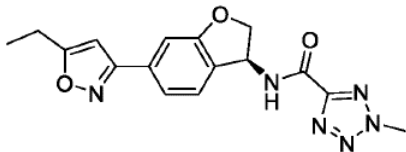
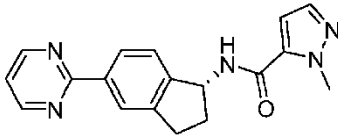
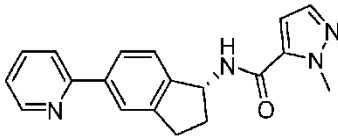
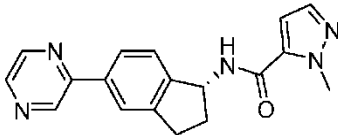
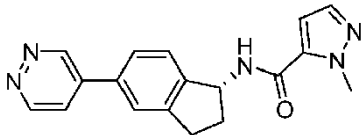
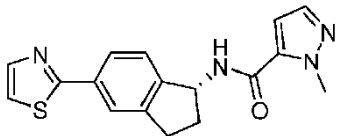
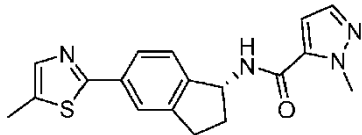
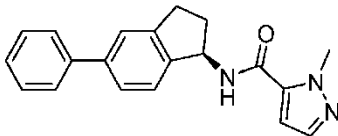
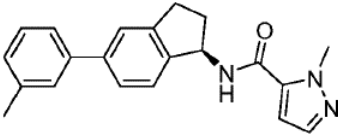
| | | |
|-----|--|---|
| 324 | | 2-metossietil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 325 | | ciclopentil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 326 | | ciclopropilmetil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 327 | | 2-metossietil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 328 | | ciclopentil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 329 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metilciclopropan-1-carbossammide |
| 330 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metilciclopropan-1-carbossammide |
| 331 | | (R)-1-acetil-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)azetidìn-2-carbossammide |
| 332 | | (S)-1-acetil-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)azetidìn-2-carbossammide |

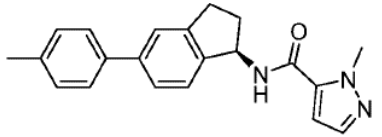
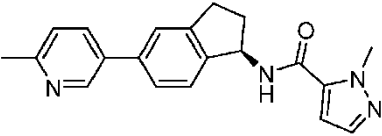
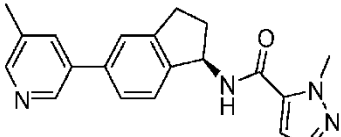
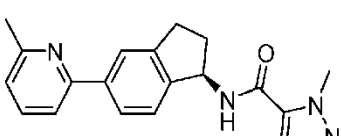
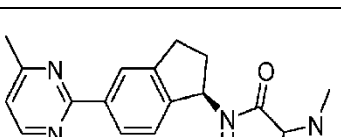
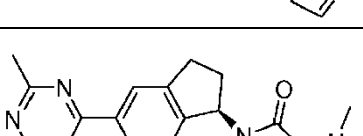
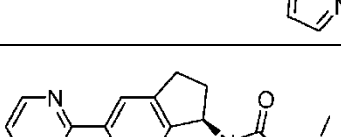
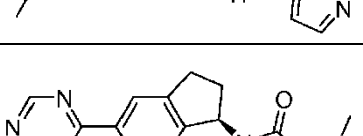
| | | |
|------|---|---|
| 333 |  | 2,2-difluoroetil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 334 |  | 2,2-difluoroetil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 335 |  | (R)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-ossopirrolidin-2-carbossammide |
| 336 |  | (R)-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-ossopirrolidin-2-carbossammide |
| 337 |  | (S)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-ossopirrolidin-2-carbossammide |
| 338 |  | (S)-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-ossopirrolidin-2-carbossammide |
| 339* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-metilisossazol-5-carbossammide |
| 340* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-metilisossazol-4-carbossammide |

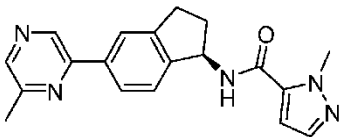
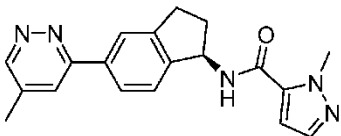
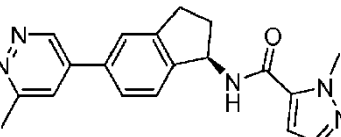
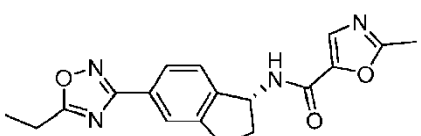
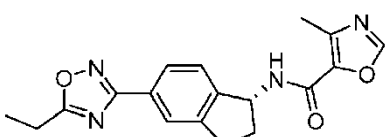
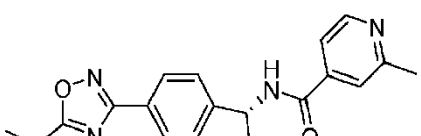
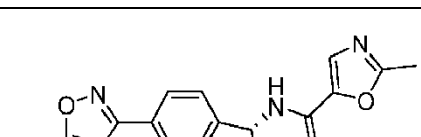
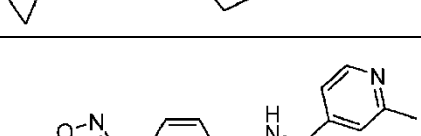
| | | |
|------|---|---|
| 341* |  | (S)-1,5-dimetil-N-(6-(3-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 342* |  | (S)-2-metil-N-(6-(3-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 343* |  | (S)-1,5-dimetil-N-(6-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 344* |  | (S)-2-metil-N-(6-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 345 |  | metil (R)-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 346* |  | (S)-3-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)isossazol-5-carbossammide |
| 347* |  | (S)-3-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)isossazol-4-carbossammide |
| 348* |  | metil (S)-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)carbammato |

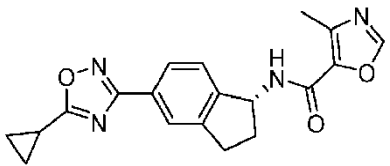
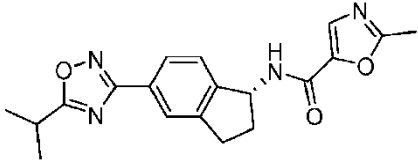
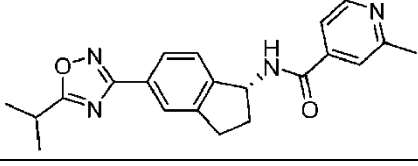
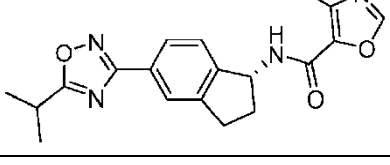
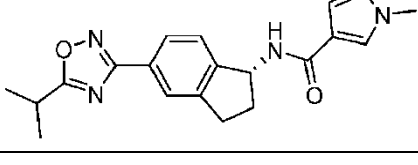
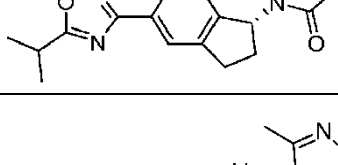
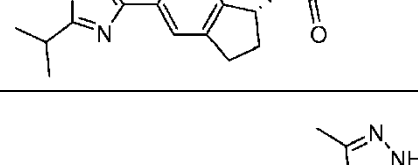
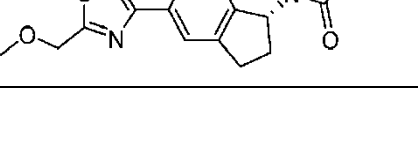
| | | |
|------|---|---|
| 349* |  | metil (S)-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)carbammato |
| 350 |  | metil (R)-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 351 |  | (R)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-ossopiperidin-4-carbossammide |
| 352 |  | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-6-ossopiperidin-3-carbossammide |
| 353 |  | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metilpiperidin-2-carbossammide |
| 354 |  | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-ossopiperidin-2-carbossammide |
| 355 |  | (S)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-ossopiperidin-4-carbossammide |
| 356 |  | (R)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)morfolin-3-carbossammide |
| 357 |  | ossetan-3-il (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |

| | | |
|------|---|---|
| 358 |  | ossetan-3-ilmetil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 359 |  | 2-metossi-2-metilpropil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 360 |  | (1-acetilazetidin-3-il)metil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 361 |  | metil (R)-3-(((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)ossi)metil)azetidin-1-carbossilato |
| 362 |  | (1-carbamoilazetidin-3-il)metil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 363 |  | (1-(metilcarbamoil)azetidin-3-il)metil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 364* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |

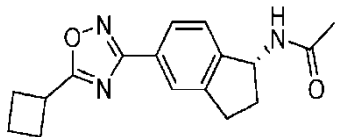
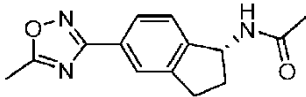
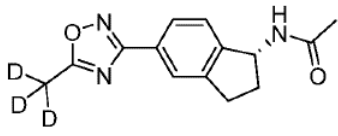
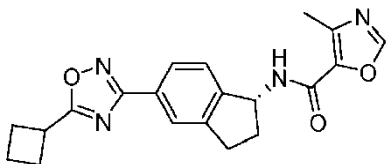
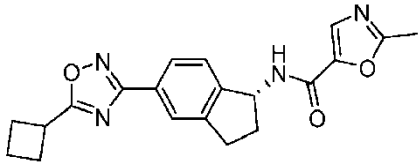
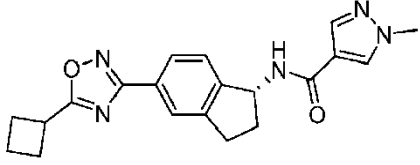
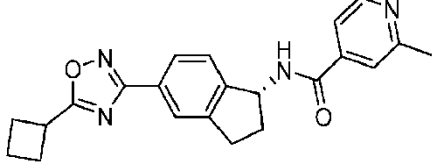
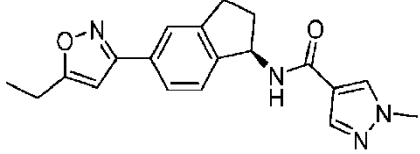
| | | |
|------|---|--|
| 365* |  | (S)-N-(6-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 366 |  | (R)-1-metil-N-(5-(pirimidin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 367 |  | (R)-1-metil-N-(5-(piridin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 368 |  | (R)-1-metil-N-(5-(pirazin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 369 |  | (R)-1-metil-N-(5-(piridazin-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 370 |  | (R)-1-metil-N-(5-(tiazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 371 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metiltiazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 372 |  | (R)-1-metil-N-(5-fenil-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 373* |  | (R)-1-metil-N-(5-(m-tolil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |

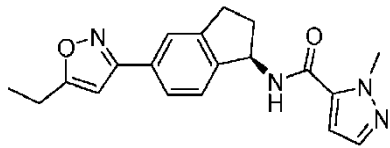
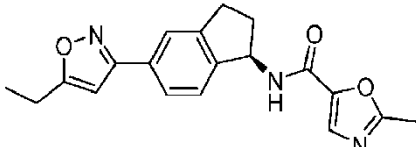
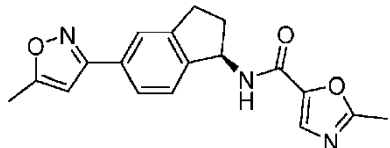
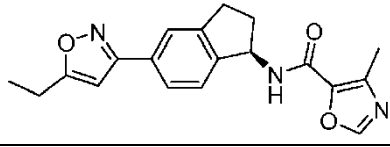
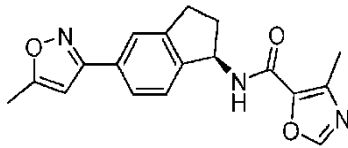
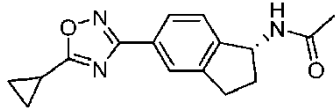
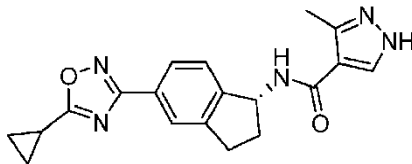
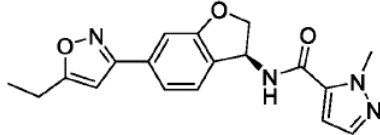
| | | |
|------|---|---|
| 374* |  | (R)-1-metil-N-(5-(p-tolil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 375 |  | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpiridin-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 376 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metilpiridin-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 377 |  | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 378 |  | (R)-1-metil-N-(5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 379 |  | (R)-1-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 380 |  | (R)-1-metil-N-(5-(4-metilpiridin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 381 |  | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |

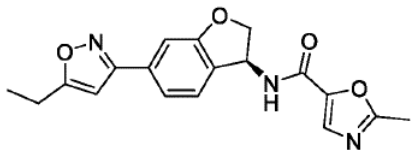
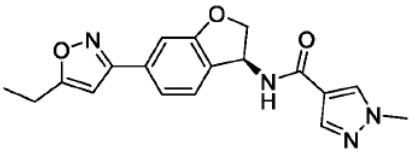
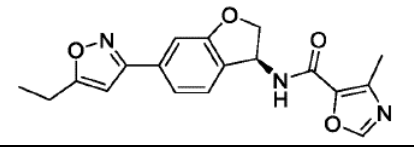
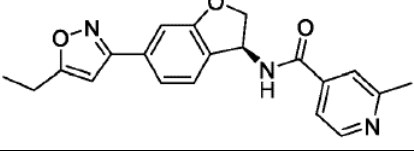
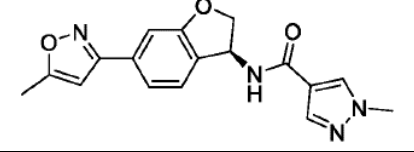
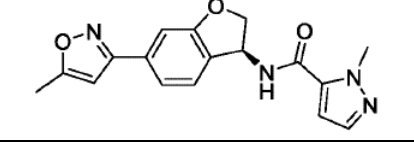
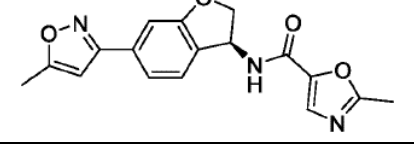
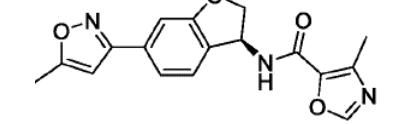
| | | |
|-----|---|---|
| 382 |  | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 383 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metilpiridazin-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 384 |  | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpiridazin-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 385 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 386 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 387 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 388 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 389 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |

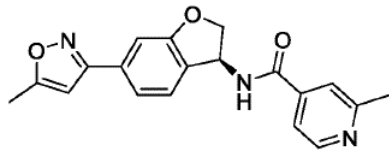
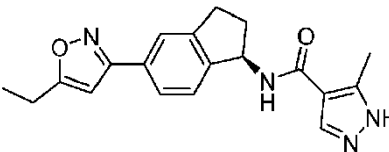
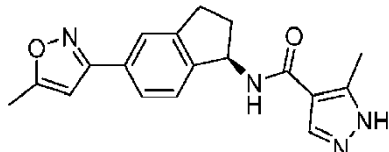
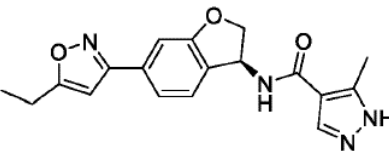
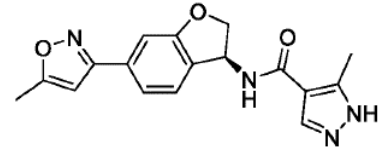
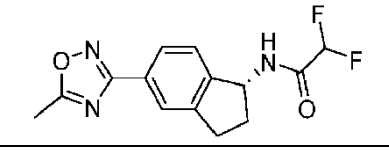
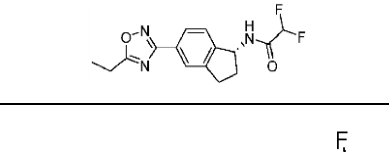
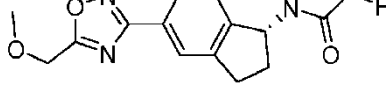
| | | |
|-----|---|--|
| 390 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 391 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 392 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 393 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 394 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 395 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 396 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 397 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

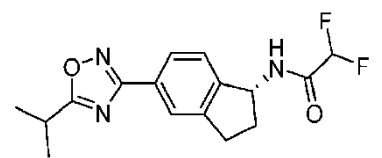
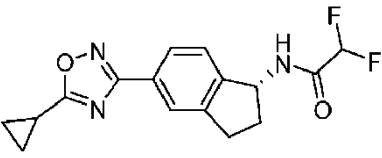
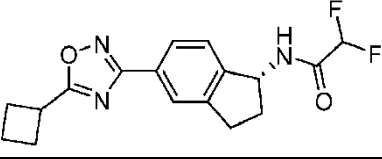
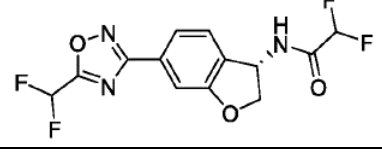
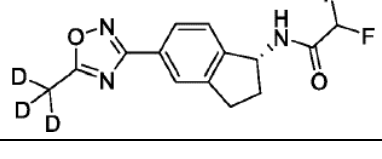
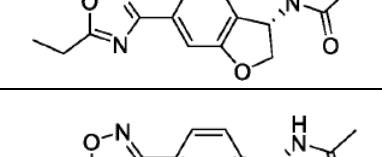
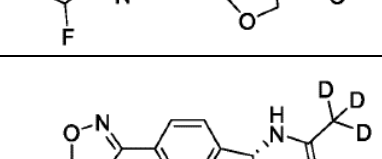
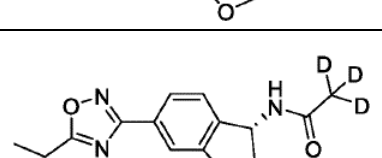

| | | |
|------|--|--|
| 398 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 399 | | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 400 | | (R)-3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 401* | | (R)-3-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 402 | | (R)-1-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 403 | | (R)-1-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 404 | | (R)-N-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 405 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |

| | | |
|------|---|--|
| 406 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 407 |  | (R)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 408* |  | (R)-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 409 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 410 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 411 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 412 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 413 |  | (R)-N-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

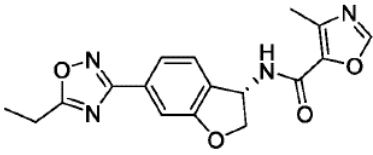
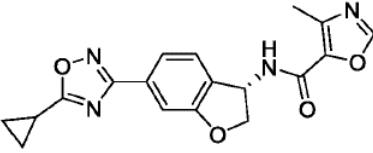
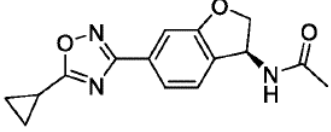
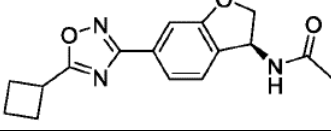
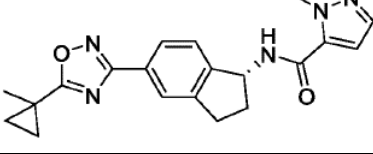
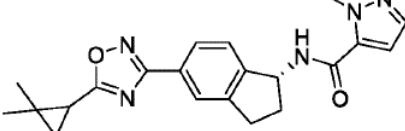
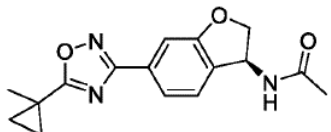
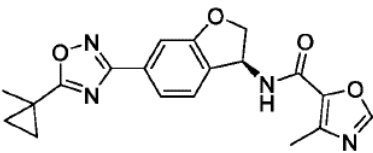
| | | |
|------|---|---|
| 414 |  | (R)-N-(5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 415 |  | (R)-N-(5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 416 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metilissazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 417 |  | (R)-N-(5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 418 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-metilissazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 419 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 420 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 421* |  | (S)-N-(6-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |

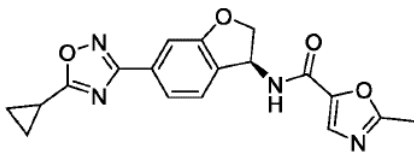
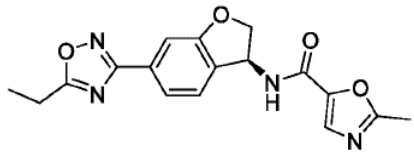
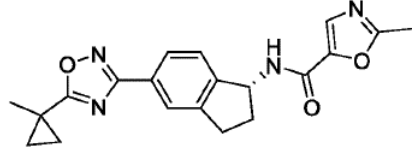
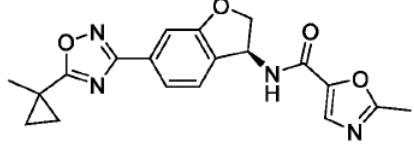
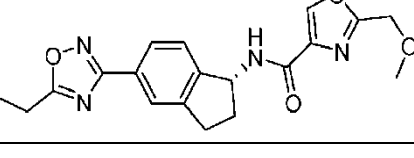
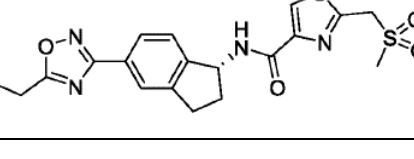
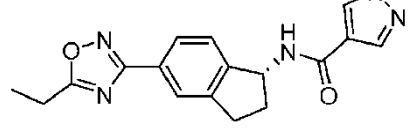
| | | |
|------|---|--|
| 422* |  | (S)-N-(6-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 423* |  | (S)-N-(6-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 424* |  | (S)-N-(6-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 425* |  | (S)-N-(6-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-2-metilisonicotinammide |
| 426* |  | (S)-1-metil-N-(6-(5-metilissosazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 427* |  | (S)-1-metil-N-(6-(5-metilissosazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 428* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-metilissosazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 429* |  | (S)-4-metil-N-(6-(5-metilissosazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |

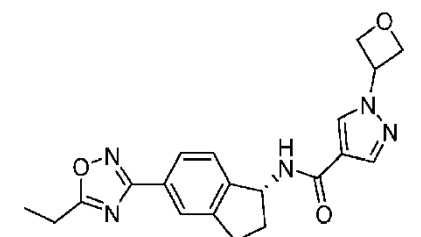
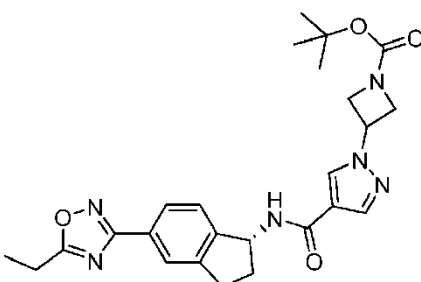
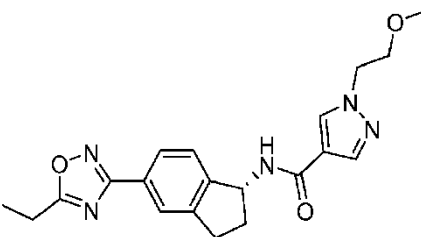
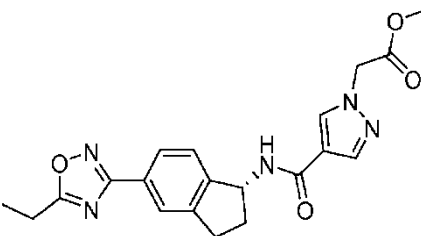
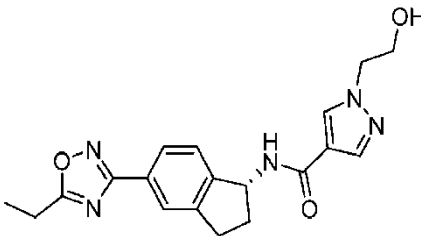
| | | |
|------|---|--|
| 430* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)isonicotinammide |
| 431 |  | (R)-N-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 432 |  | (R)-5-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 433* |  | (S)-N-(6-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 434* |  | (S)-5-metil-N-(6-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 435 |  | (R)-2,2-difluoro-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 436 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,2-difluoroacetammide |
| 437 |  | (R)-2,2-difluoro-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |

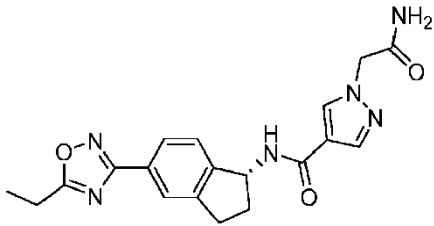
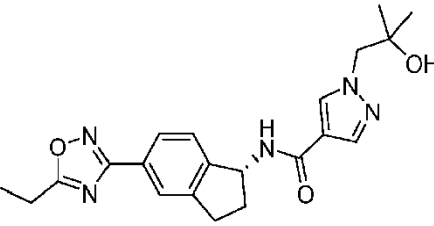
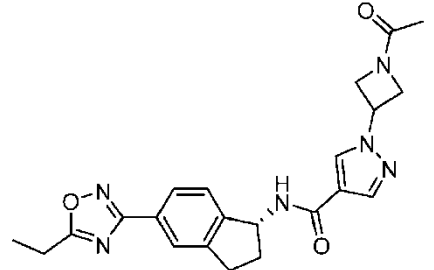
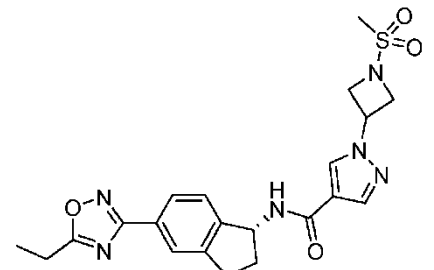
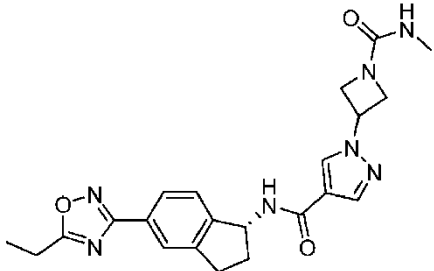
| | | |
|------|---|--|
| 438 |  | (R)-2,2-difluoro-N-(5-(5-isopropyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 439 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,2-difluoroacetammide |
| 440 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,2-difluoroacetammide |
| 441* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2,2-difluoroacetammide |
| 442* |  | (R)-2,2-difluoro-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 443* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)acetammide |
| 444* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)acetammide |
| 445* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)acetammide-2,2,2-d3 |
| 446* |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide-2,2,2-d3 |

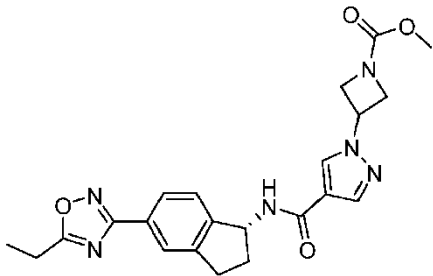
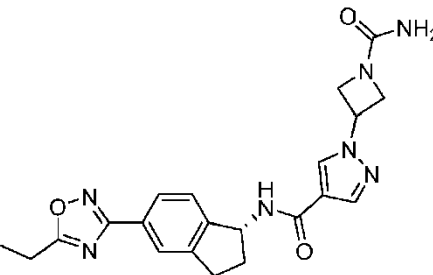
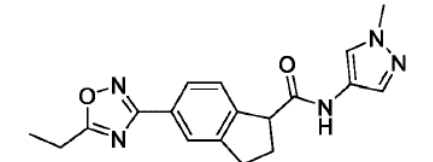
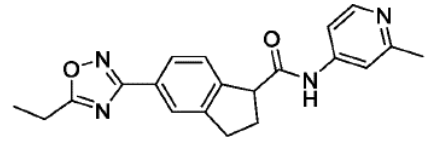
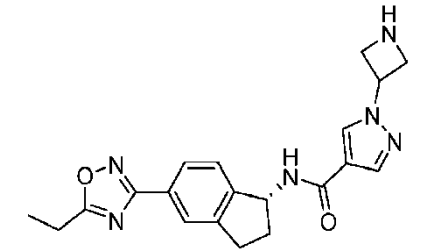
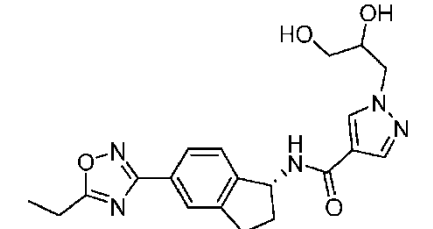
| | | |
|------|--|--|
| 447* | | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)acetammide-2,2,2-d3 |
| 448 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 449 | | (R)-4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 450* | | (S)-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)acetammide |
| 451* | | (R)-N-(5-(ciclopropiletinil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 452* | | (R)-1-metil-N-(5-(prop-1-in-1-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 453* | | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 454* | | (S)-4-metil-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |

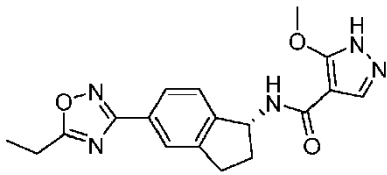
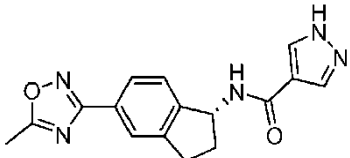
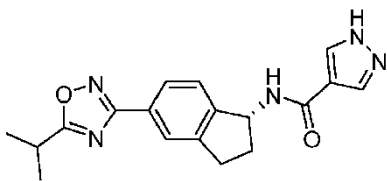
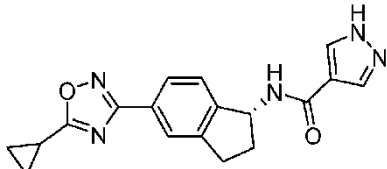
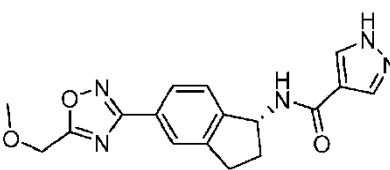
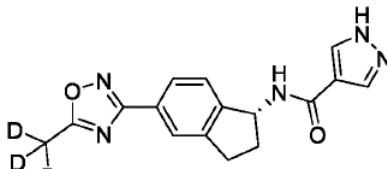
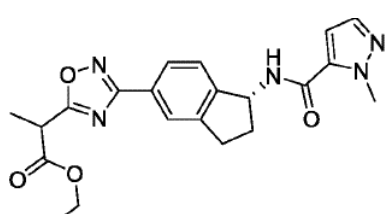
| | | |
|------|---|---|
| 455* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 456* |  | (S)-N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 457* |  | (S)-N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)acetammide |
| 458* |  | (S)-N-(6-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)acetammide |
| 459* |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 460* |  | N-((1R)-5-(5-(2,2-dimetilciclopropil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 461* |  | (S)-N-(6-(5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)acetammide |
| 462* |  | (S)-4-metil-N-(6-(5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |

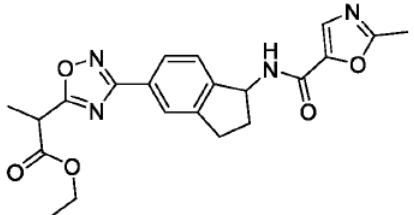
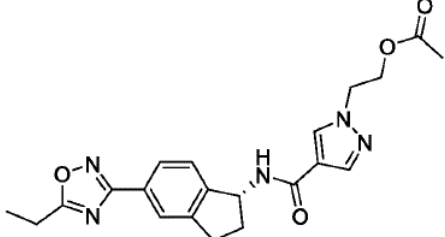
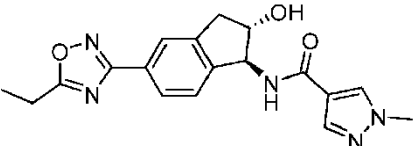
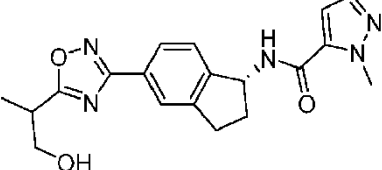
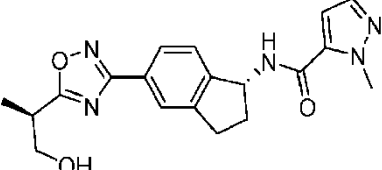
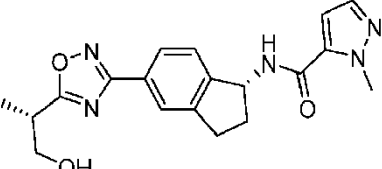
| | | |
|------|---|---|
| 463* |  | (S)-N-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 464* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 465* |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 466* |  | (S)-2-metil-N-(6-(5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)ossazol-5-carbossammide |
| 467 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-(metossimetil)ossazol-4-carbossammide |
| 468* |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-((metilsolfonil)metil)ossazol-4-carbossammide |
| 469 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

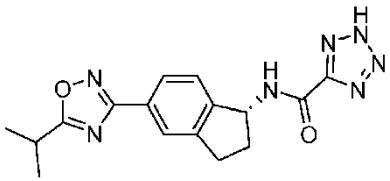
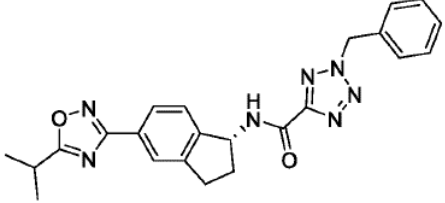
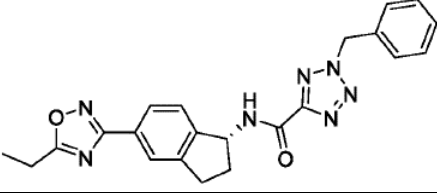
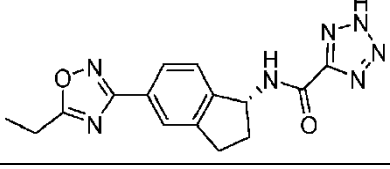
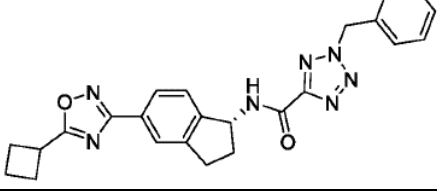
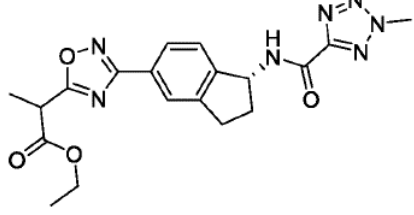
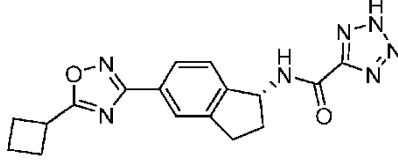
| | | |
|-----|---|--|
| 470 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(ossetan-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 471 |  | <i>terz</i> -butil (R)-3-(4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carbossilato |
| 472 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 473 |  | metil (R)-2-(4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)acetato |
| 474 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |

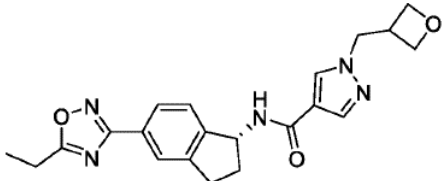
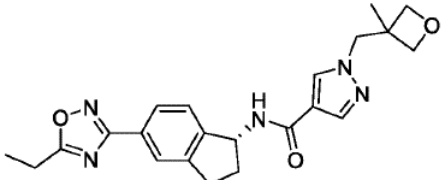
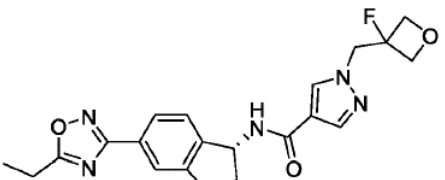
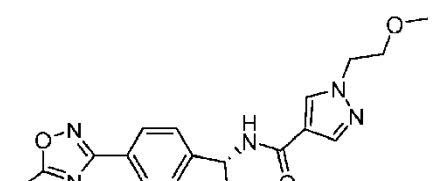
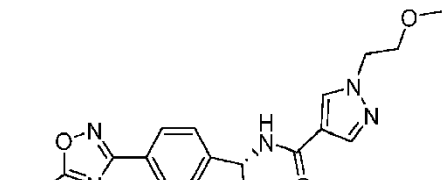
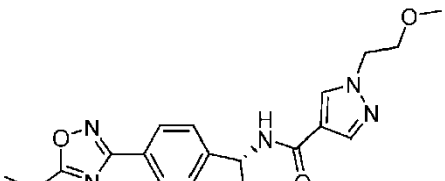
| | | |
|-----|---|---|
| 475 |  | (R)-1-(2-ammino-2-ossotil)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 476 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 477 |  | (R)-1-(1-acetilazetidini-3-il)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 478 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(1-(metilsolfonil)azetidini-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 479 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(1-(metilcarbamoil)azetidini-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

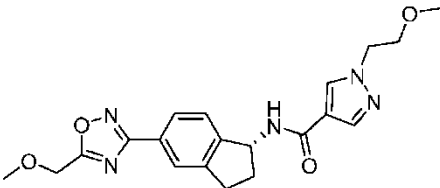
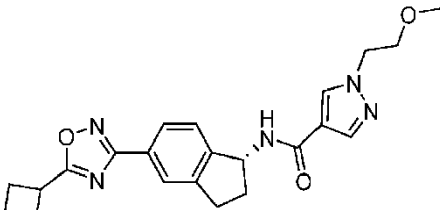
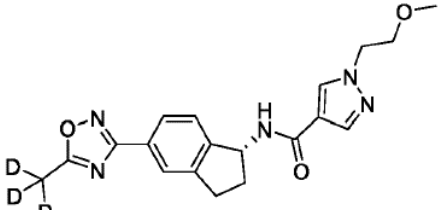
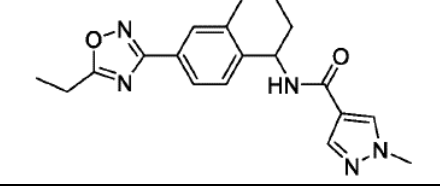
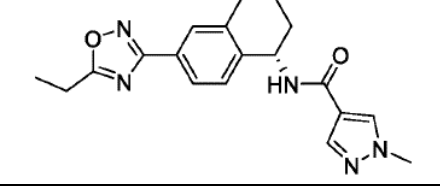
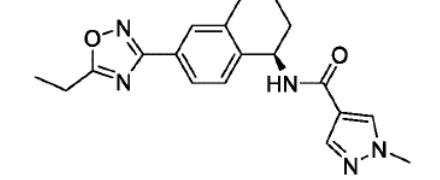
| | | |
|------|---|---|
| 480 |  | metil (R)-3-(4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carbossilato |
| 481 |  | (R)-1-(1-carbamoilazetididn-3-il)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 482* |  | 5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,3-diidro-1H-indene-1-carbossammide |
| 483* |  | 5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-N-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-diidro-1H-indene-1-carbossammide |
| 484 |  | (R)-1-(azetididn-3-il)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 485 |  | 1-(2,3-diidrossipropil)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

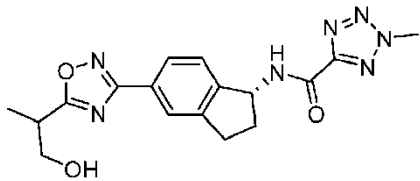
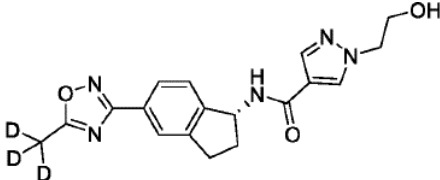
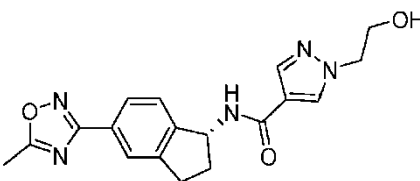
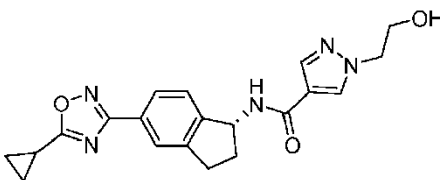
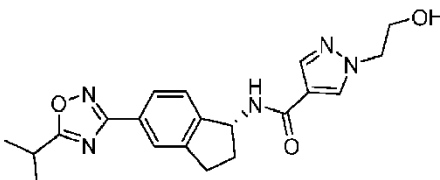
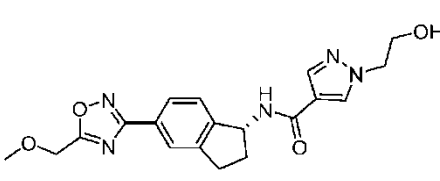
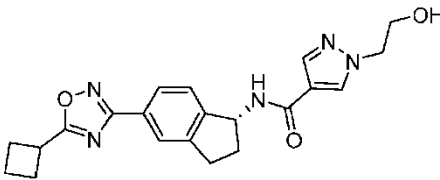
| | | |
|------|---|--|
| 486 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metossi-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 487 |  | (R)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 488 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 489 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 490 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 491* |  | (R)-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 492* |  | etil 2-(3-((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)propanoato |

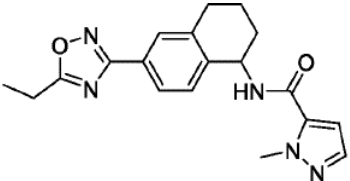
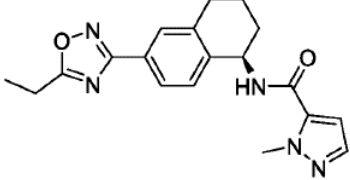
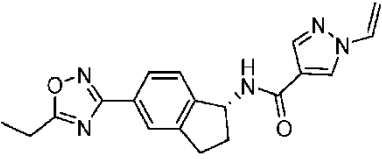
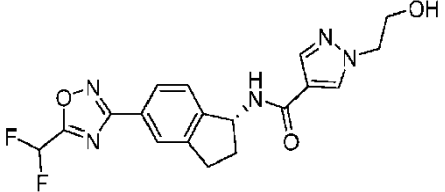
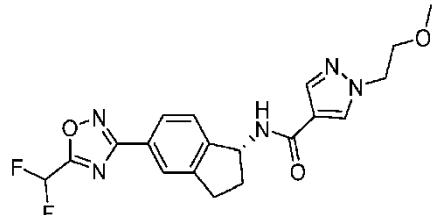
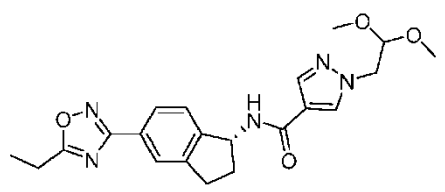
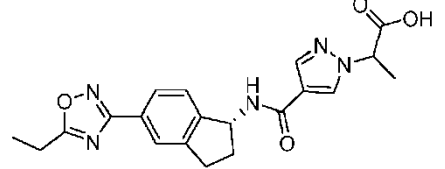
| | | |
|------|---|--|
| 493* |  | etil 2-(3-(1-(2-metilossazol-5-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)propanoato |
| 494* |  | (R)-2-(4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etil acetato |
| 495 |  | N-((1S,2S)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2-idrossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 496 |  | N-((1R)-5-(5-(1-idrossipropan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 497 |  | N-((R)-5-(5-((R)-1-idrossipropan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 498 |  | N-((R)-5-(5-((S)-1-idrossipropan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |

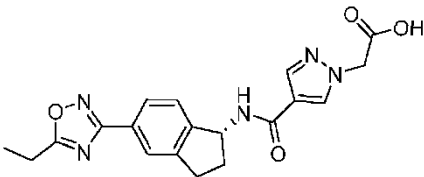
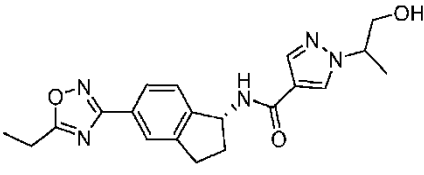
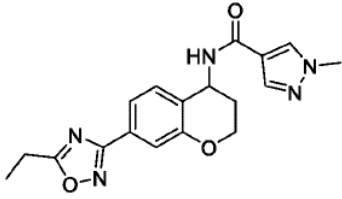
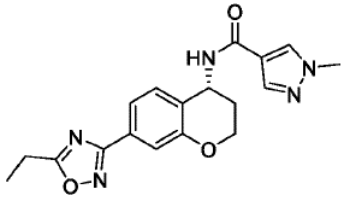
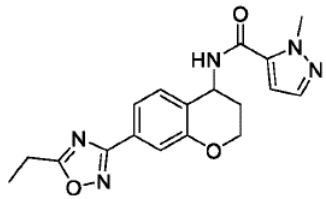
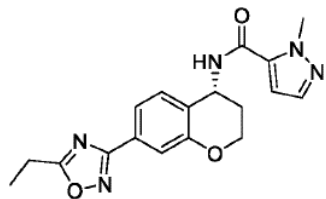
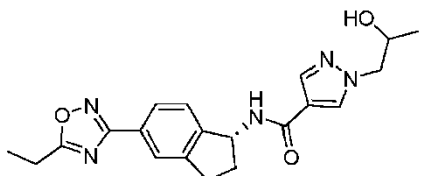
| | | |
|------|---|---|
| 499 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 500* |  | (R)-2-benzil-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 501* |  | (R)-2-benzil-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 502 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 503* |  | (R)-2-benzil-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 504* |  | etil 2-(3-((R)-1-(2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)propanoato |
| 505 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |

| | | |
|------|---|--|
| 506* |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(ossetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 507* |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-((3-metil ossetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 508* |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-((3-fluoroossetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 509 |  | (R)-1-(2-metossietil)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 510 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 511 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|------|---|--|
| 512 |  | (R)-1-(2-metossietil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 513 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 514* |  | (R)-1-(2-metossietil)-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 515* |  | N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 516* |  | (S)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 517* |  | (R)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

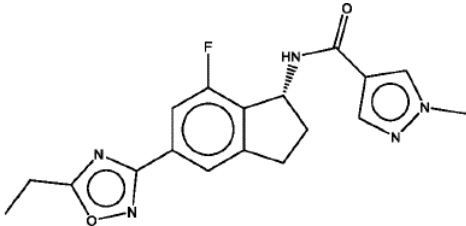
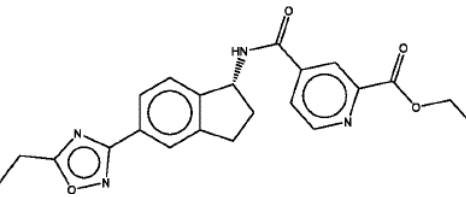
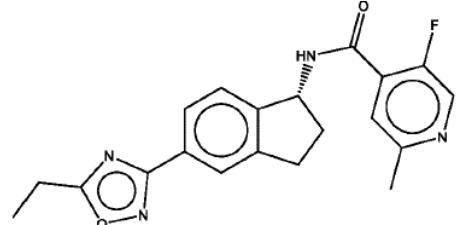
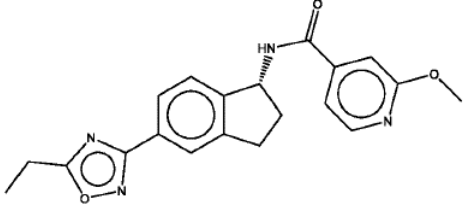
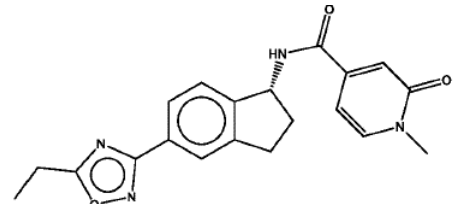
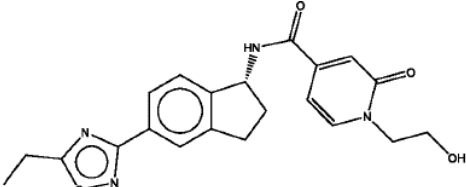
| | | |
|------|---|--|
| 518 |  | N-((1R)-5-(5-(1-idrossipropan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 519* |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 520 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 521 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 522 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 523 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 524 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |

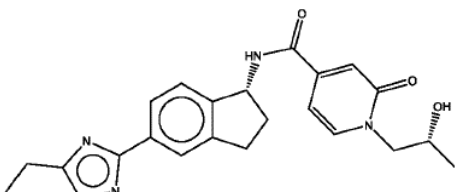
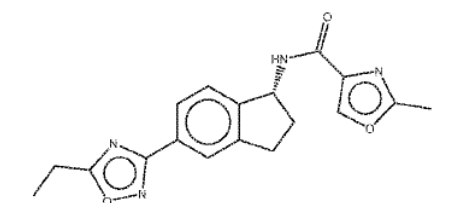
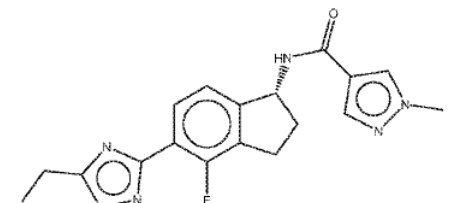
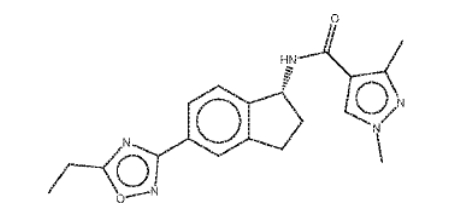
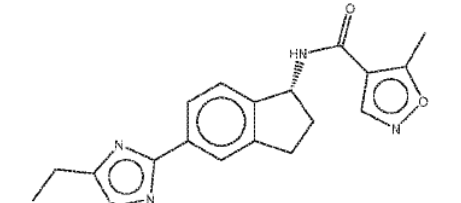
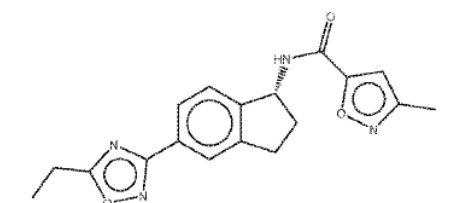
| | | |
|------|---|---|
| 525* |  | N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 526* |  | (R)-N-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 527 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-vinil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 528 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 529 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 530 |  | (R)-1-(2,2-dimetossietil)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 531 |  | acido 2-(4-(((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)propanoico |

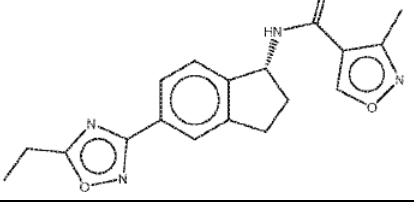
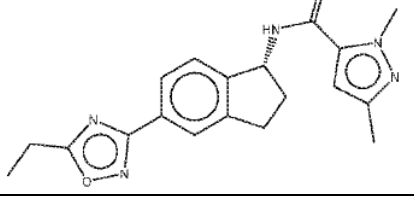
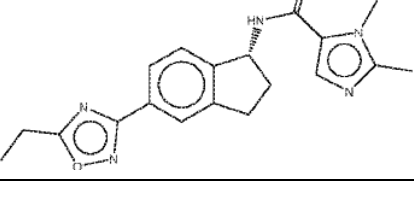
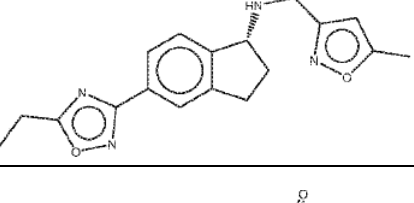
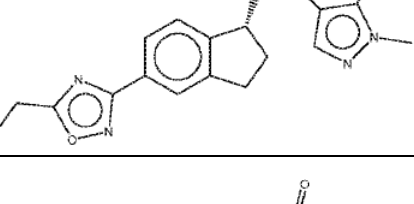
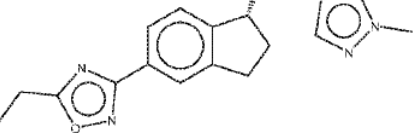
| | | |
|------|---|---|
| 532 |  | acido (R)-2-(4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)acetico |
| 533 |  | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(1-idrossipropan-2-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 534* |  | N-(7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)croman-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 535* |  | (R)-N-(7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)croman-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 536* |  | N-(7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)croman-4-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 537* |  | (R)-N-(7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)croman-4-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 538 |  | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossipropil)-1H-pirazol-4-carbossammide |

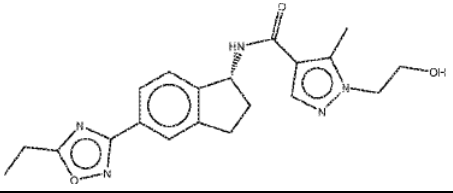
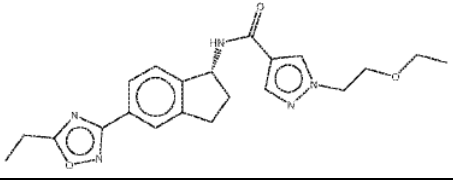
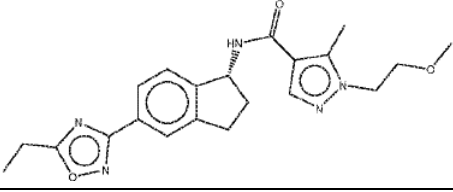
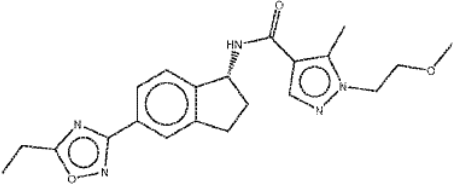
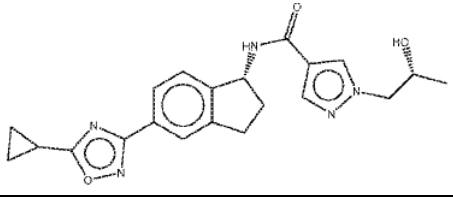
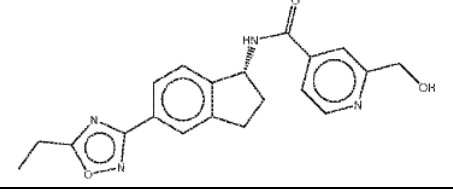
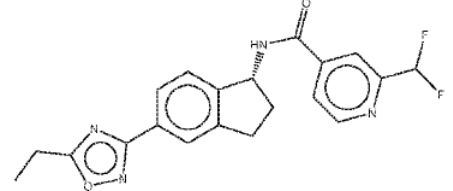
| | | |
|------|--|--|
| 539 | | N-[(1R)-5-(5-ethyl(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil][1-((2R)-2,3-diidrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |
| 540 | | N-[(1R)-5-(5-ethyl(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil][1-((2S)-2,3-diidrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |
| 541 | | N-[(1R)-5-(5-ethyl(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil][1-((2S)-2-idrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |
| 542 | | N-[(1R)-5-(5-ethyl(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil][1-((2R)-2-idrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |
| 543 | | 1-(3-((1R)-1-[(1-metilpirazol-4-il)carbonilammino]indan-5-il)(1,2,4-ossadiazol-5-il))(1S)etil acetato |
| 544* | | metil 2-(3-((1R)-1-[(1-metilpirazol-4-il)carbonilammino]indan-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)acetato |
| 545* | | N-[(1R)-5-(5-acetil(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil](1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |

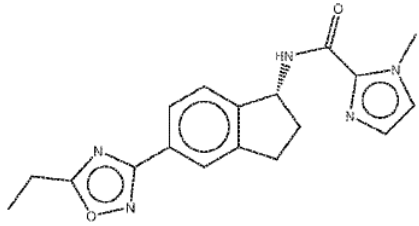
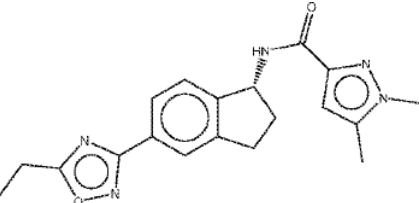
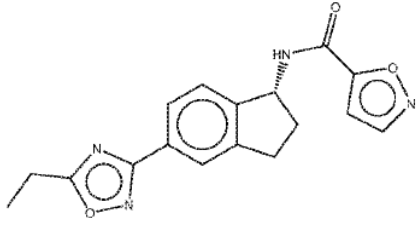
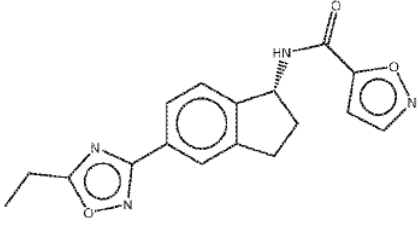
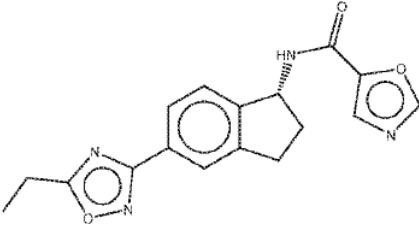
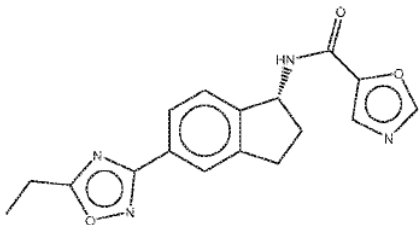
| | | |
|------|--|---|
| 546 | | N-((1R)-5-[5-(2-metossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}{(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
| 547* | | N-((1R)-5-(5-vinil(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil}{(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
| 548 | | 2-(3-((1R)-1-((1-metilpirazol-4-il)carbonilammino)indan-5-il}{-1,2,4-ossadiazol-5-il)etil acetato |
| 549 | | N-((1R)-5-[5-(idrossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}{(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
| 550 | | N-((1R)-5-[5-((1R)-1-idrossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}{(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
| 551 | | N-((1R)-5-[5-(metossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}{(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide; e |
| 552 | | N-((1R)-5-[5-(2-idrossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}{(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
| 553 | | N-((1R)-5-(5-etil(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil)[1-(2,3-diidrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |

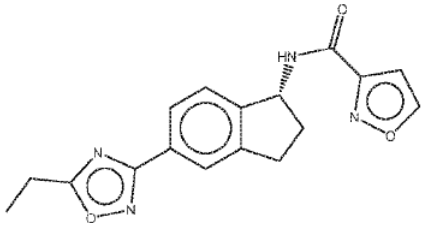
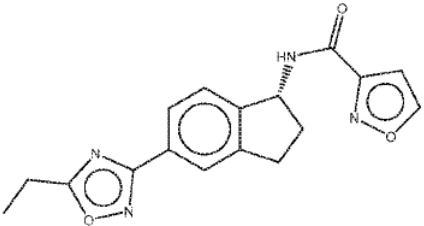
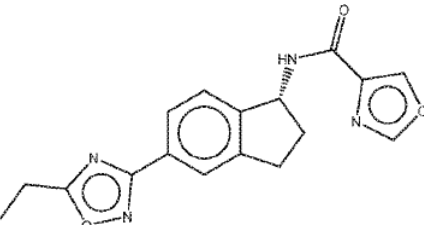
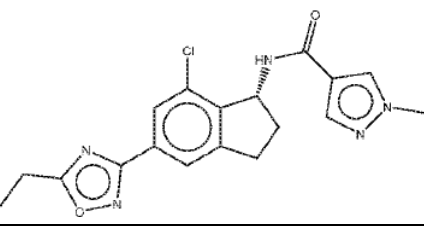
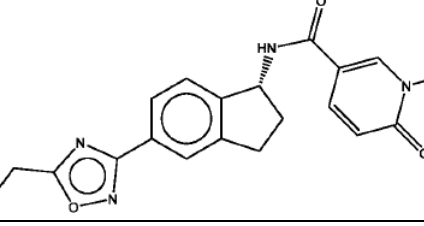
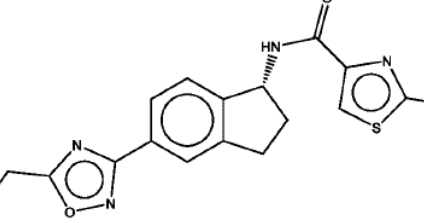
| | | |
|------|---|--|
| 554 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-7-fluoro-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 555 |  | Etil (R)-4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)picolinato |
| 556 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-fluoro-2-metilisonicotinamide |
| 557 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metossiisonicotinamide |
| 558* |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-4-carbossammide |
| 559* |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-2-osso-1,2-diidropiridin-4-carbossammide |

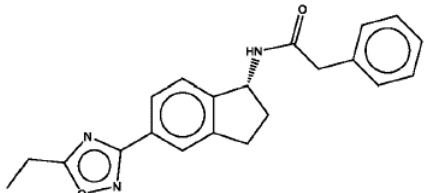
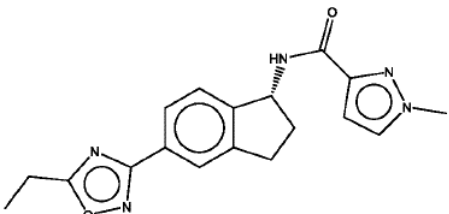
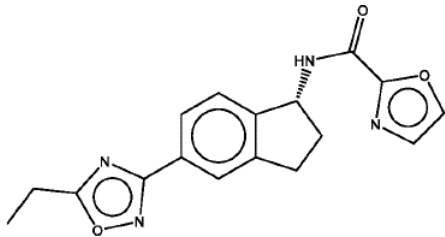
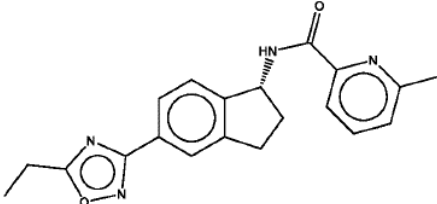
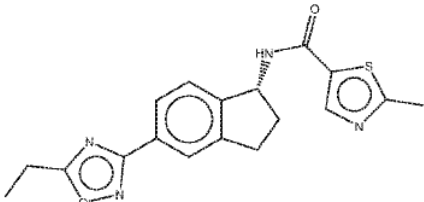
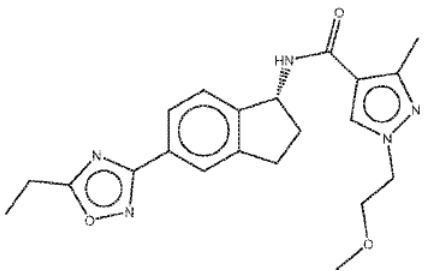
| | | |
|------|---|---|
| 560* |  | N-((R)-5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-((R)-2-idrossipropil)-2-osso-1,2-diidropiridin-4-carbossammide |
| 561 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-4-carbossammide |
| 562 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-4-fluoro-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 563 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 564 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilisossazol-4-carbossammide |
| 565 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-5-carbossammide |

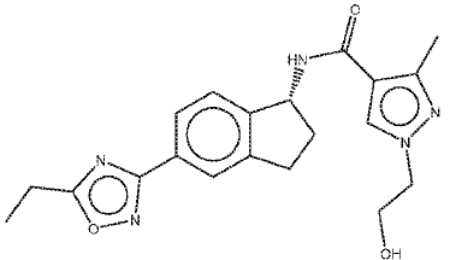
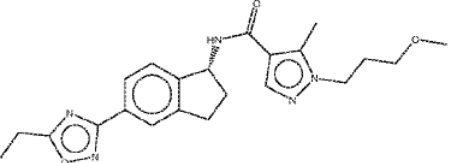
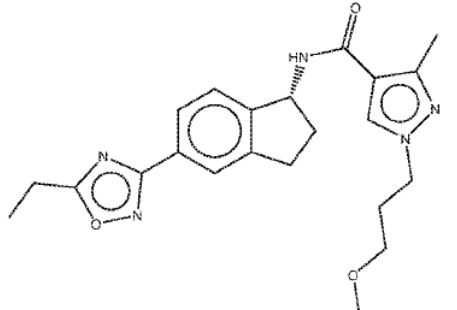
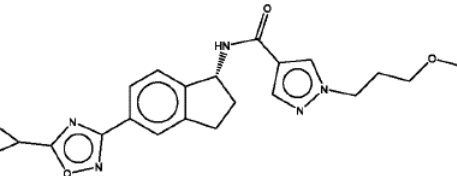
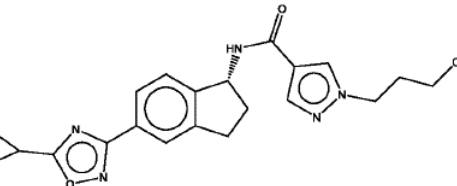
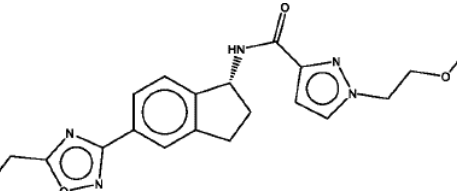
| | | |
|-----|---|--|
| 566 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-4-carbossammide |
| 567 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 568 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbossammide |
| 569 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilisossazol-3-carbossammide |
| 570 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 571 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |

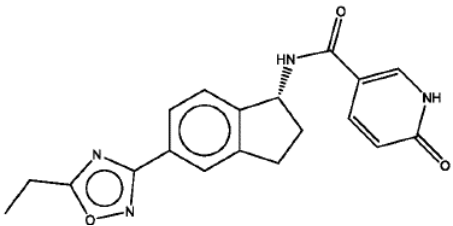
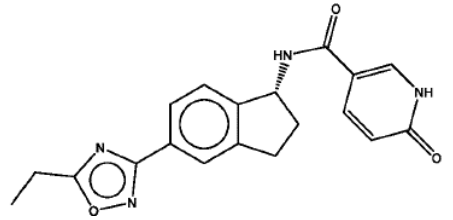
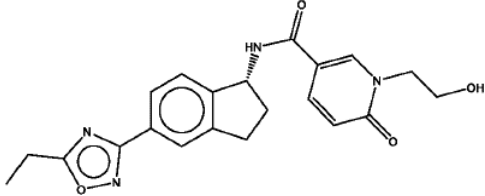
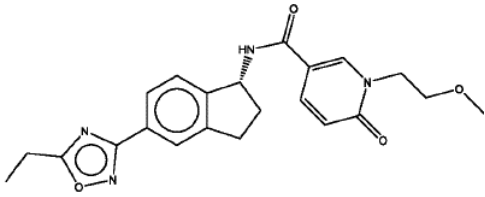
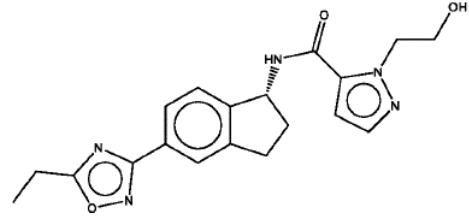
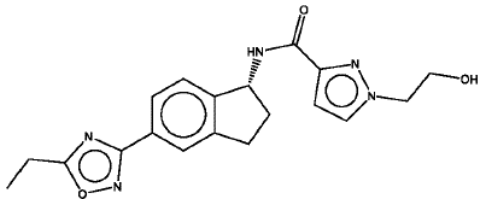
| | | |
|-----|---|---|
| 572 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 573 |  | (R)-1-(2-etossietil)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 574 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 575 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 576 |  | N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-((R)-2-idrossipropil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 577 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-(idrossimetil)isonicotinammide |
| 578 |  | (R)-2-(difluorometil)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |

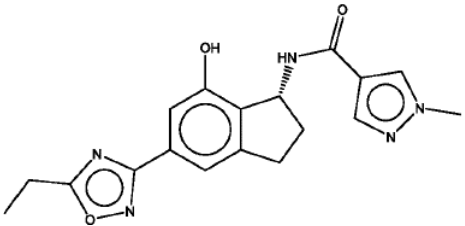
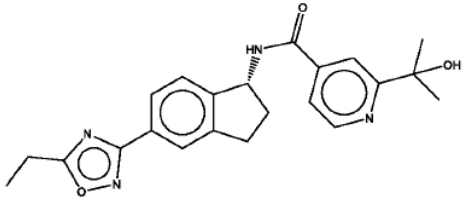
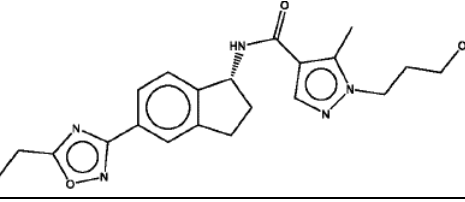
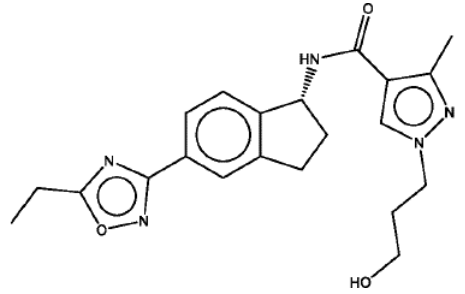
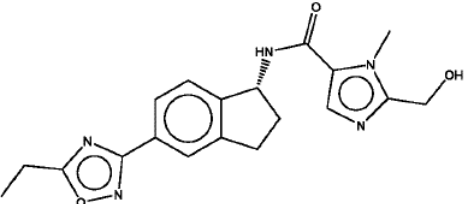
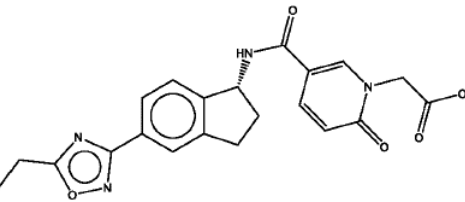
| | | |
|-----|---|--|
| 579 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carbossammide |
| 580 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbossammide |
| 581 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 582 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 583 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 584 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |

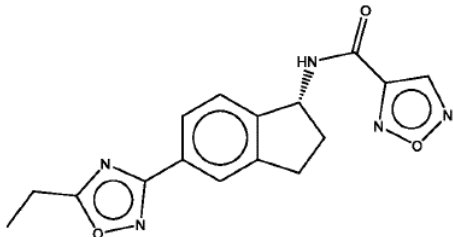
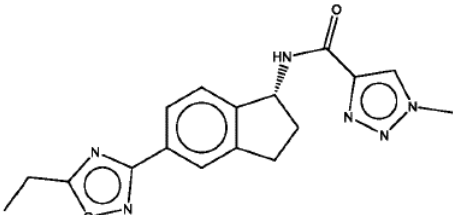
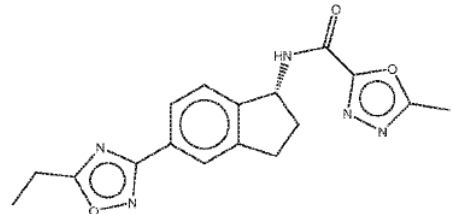
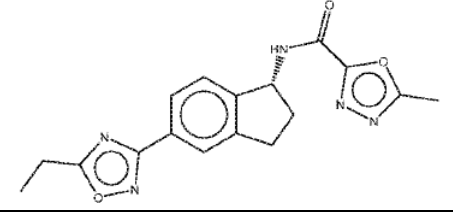
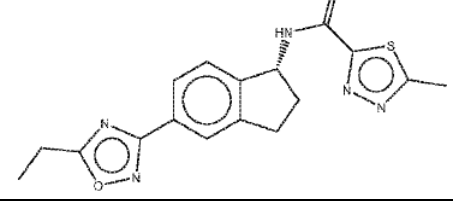
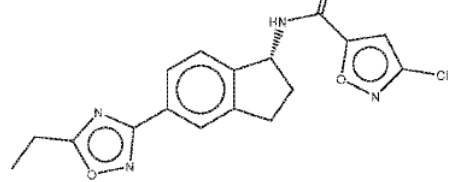
| | | |
|-----|---|---|
| 585 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-3-carbossammide |
| 586 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-3-carbossammide |
| 587 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-4-carbossammide |
| 588 |  | (R)-N-(7-cloro-5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 589 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |
| 590 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metiltiazol-4-carbossammide |

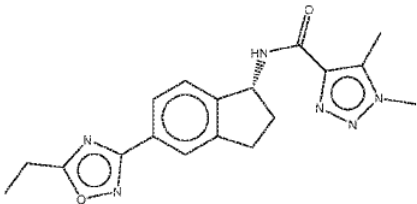
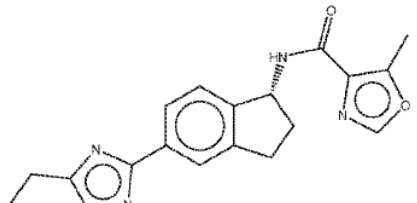
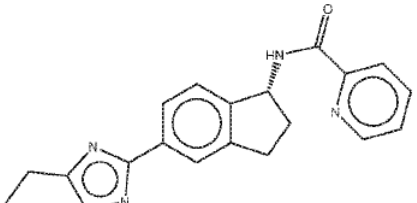
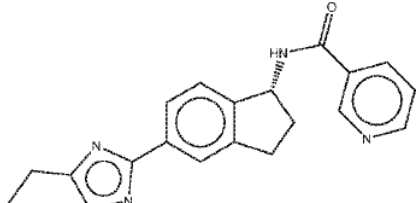
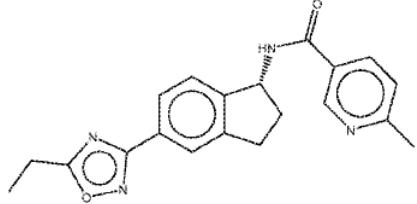
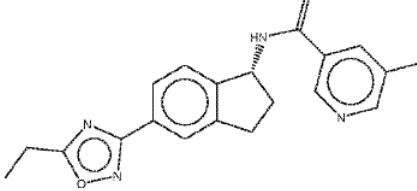
| | | |
|-----|---|--|
| 591 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-fenilacetammide |
| 592 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbossammide |
| 593 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-2-carbossammide |
| 594 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpicolinammide |
| 595 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-miltiazol-5-carbossammide |
| 596 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

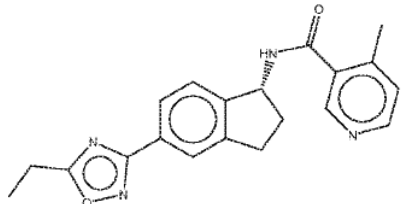
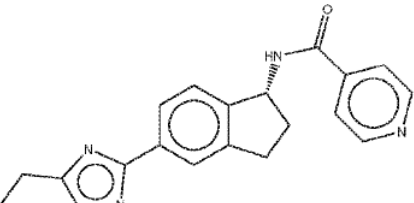
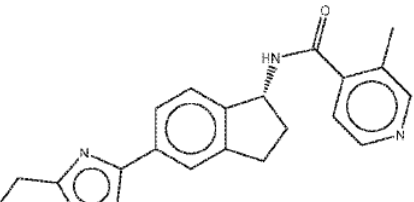
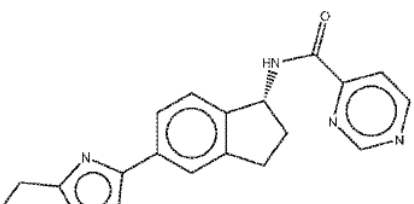
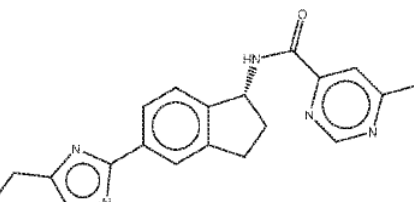
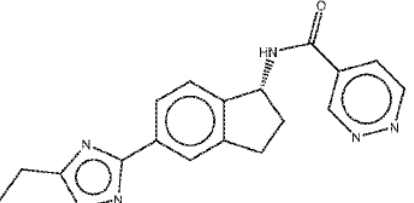
| | | |
|-----|---|--|
| 597 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 598 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metossipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 599 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metossipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 600 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metossipropil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 601 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(3-idrossipropil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 602 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-3-carbossammide |

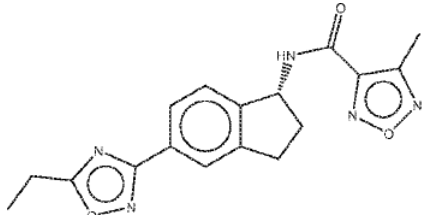
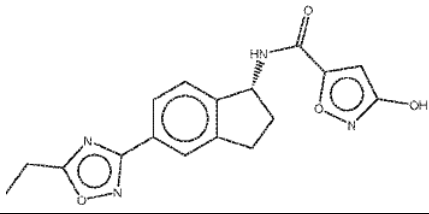
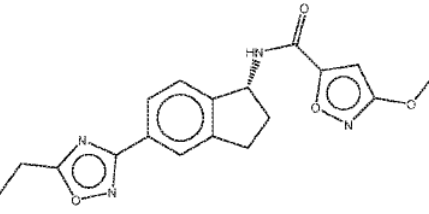
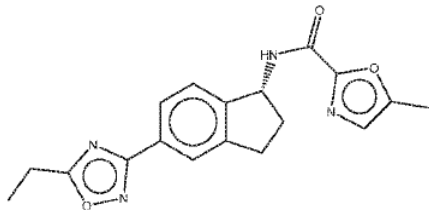
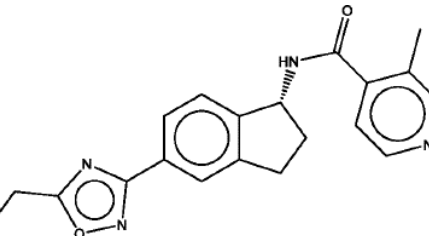
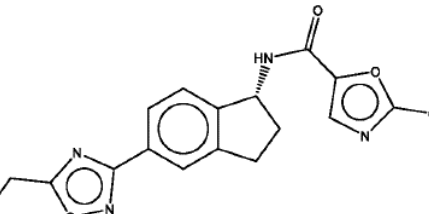
| | | |
|------|---|---|
| 603* |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |
| 604* |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |
| 605* |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |
| 606* |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 607 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 608 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-3-carbossammide |

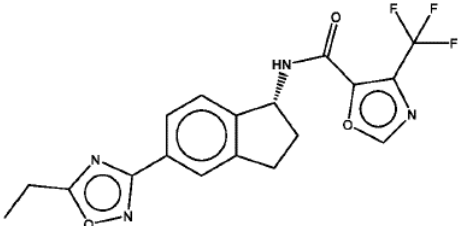
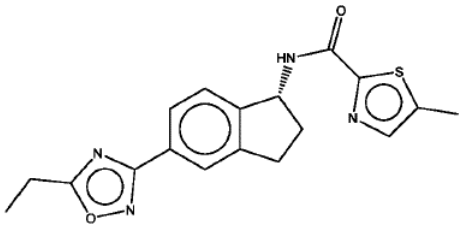
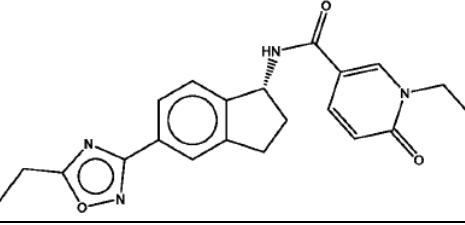
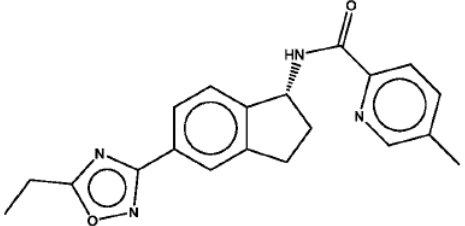
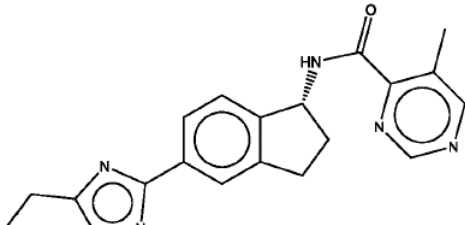
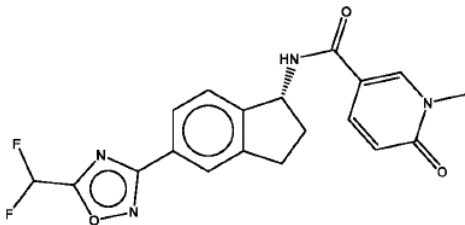
| | | |
|------|---|--|
| 609 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-7-idrossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 610 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-(2-idrossipropan-2-il)isonicotinammide |
| 611 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(3-idrossipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 612 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(3-idrossipropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 613 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-(idrossimetil)-1-metil-1H-imidazol-5-carbossammide |
| 614* |  | acido (R)-2-(5-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-2-ossopiridin-1(2H)-il)acetico |

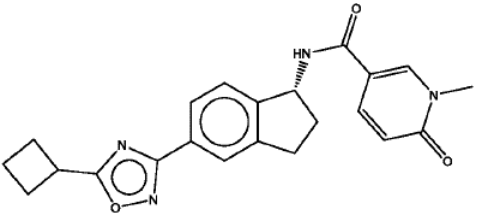
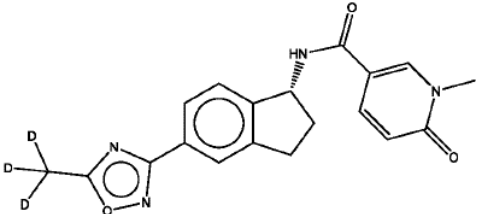
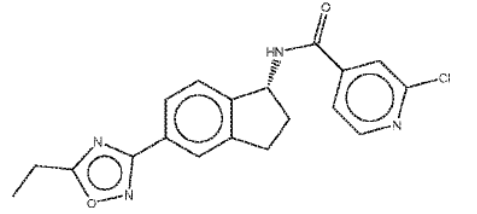
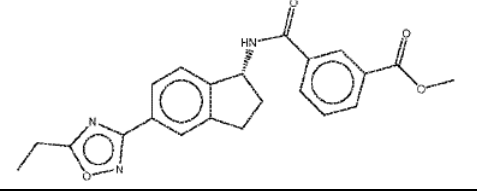
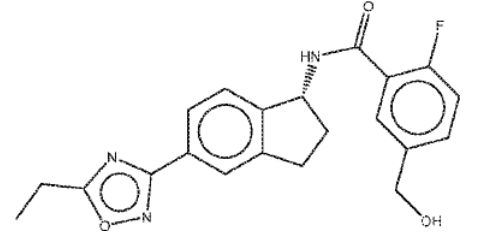
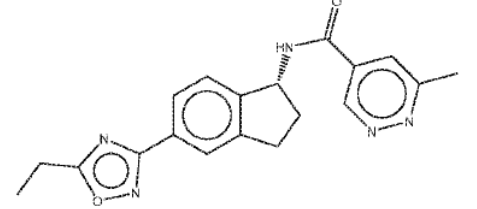
| | | |
|-----|---|---|
| 615 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2,5-ossadiazol-3-carbossammide |
| 616 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbossammide |
| 617 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1,3,4-ossadiazol-2-carbossammide |
| 618 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1,3,4-ossadiazol-2-carbossammide |
| 619 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbossammide |
| 620 |  | (R)-3-cloro-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |

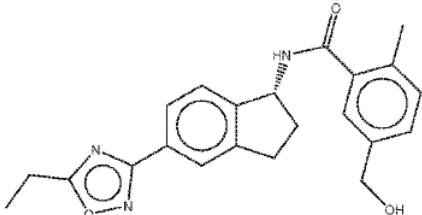
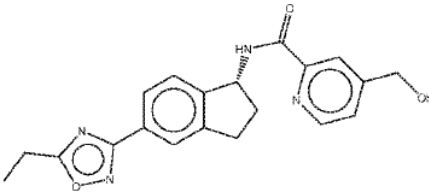
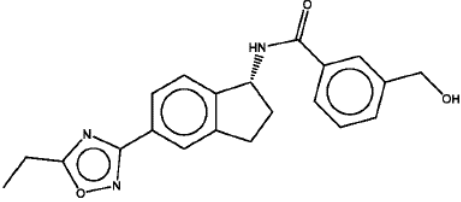
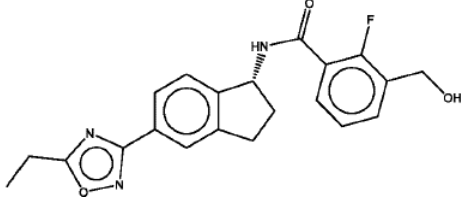
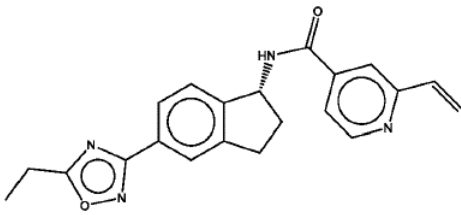
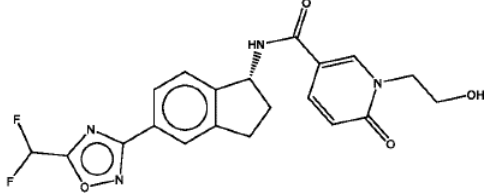
| | | |
|-----|---|---|
| 621 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carbossammide |
| 622 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilossazol-4-carbossammide |
| 623 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 624 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)nicotinammide |
| 625 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilnicotinammide |
| 626 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilnicotinammide |

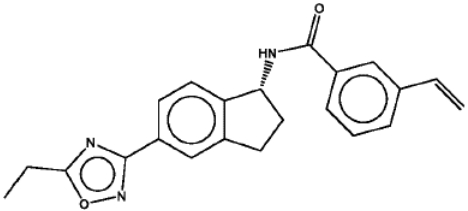
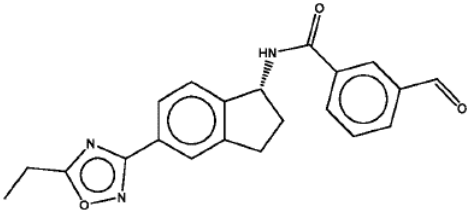
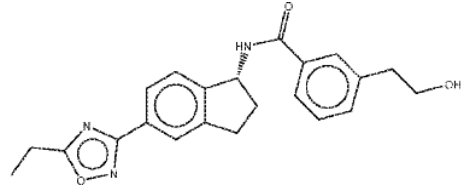
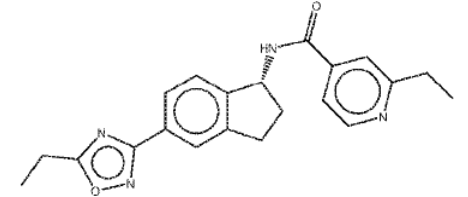
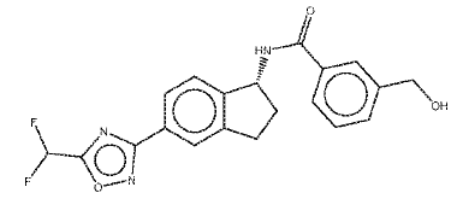
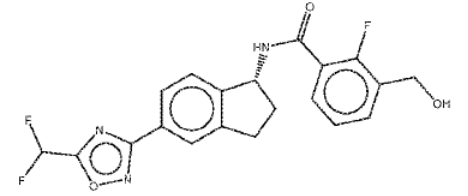
| | | |
|-----|---|---|
| 627 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilnicotinammide |
| 628 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 629 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisonicotinammide |
| 630 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)pirimidin-4-carbossammide |
| 631 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpirimidin-4-carbossammide |
| 632 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piridazin-4-carbossammide |

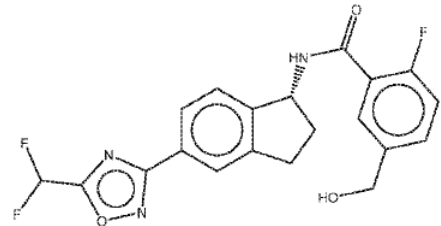
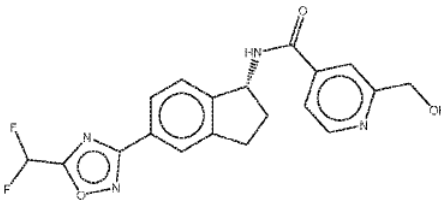
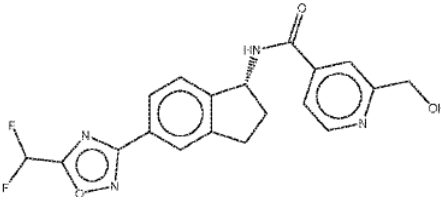
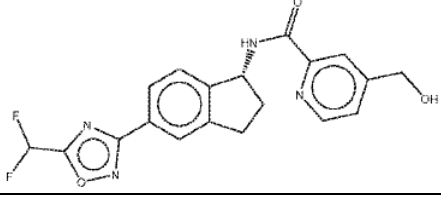
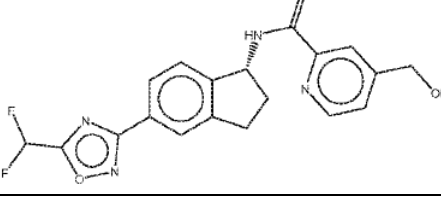
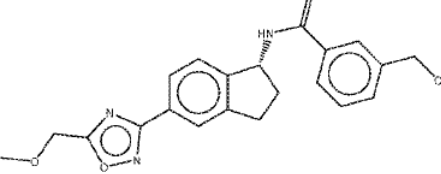
| | | |
|-----|---|---|
| 633 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metil-1,2,5-ossadiazol-3-carbossammide |
| 634 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-idrossiisossazol-5-carbossammide |
| 635 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metossiisossazol-5-carbossammide |
| 636 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilossazol-2-carbossammide |
| 637 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiridazin-4-carbossammide |
| 638 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-idrossiisossazol-5-carbossammide |

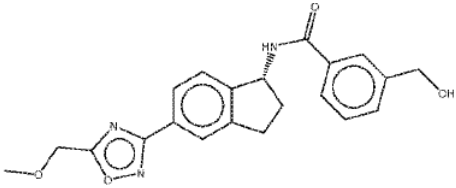
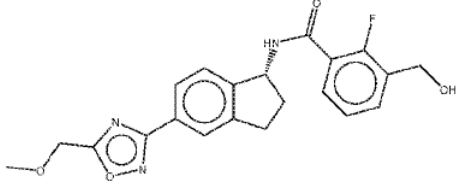
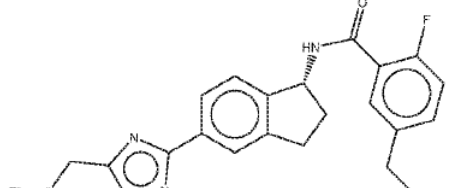
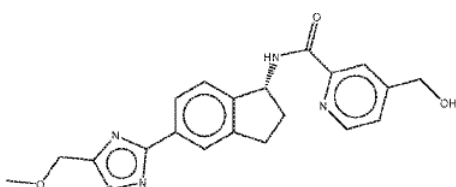
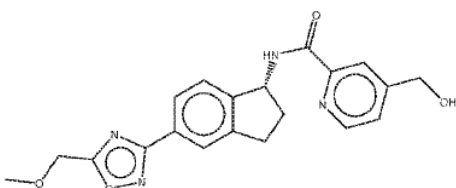
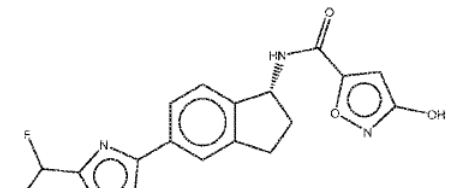
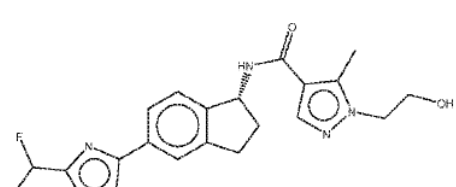
| | | |
|------|---|---|
| 639 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-(trifluorometil)ossazol-5-carbossammide |
| 640 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metiltiazol-2-carbossammide |
| 641* |  | (R)-1-etil-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |
| 642 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilpicolinammide |
| 643 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilpirimidin-4-carbossammide |
| 644* |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |

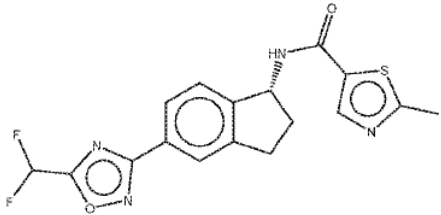
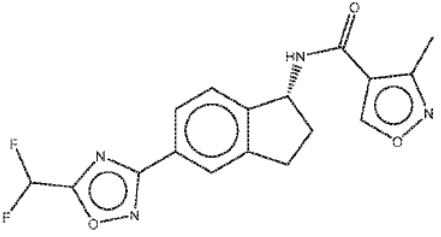
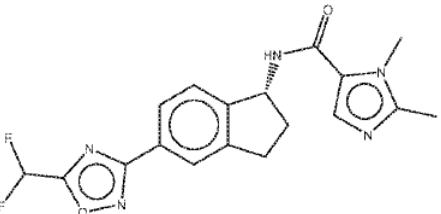
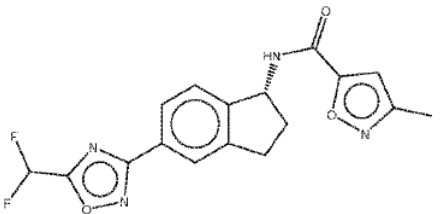
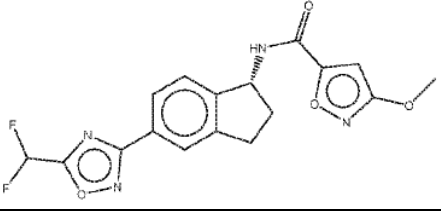
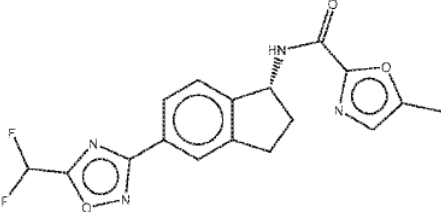
| | | |
|------|---|--|
| 645* |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |
| 646* |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-(metil-d3)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |
| 647 |  | (R)-2-cloro-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 648 |  | Metil (R)-3-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)benzoato |
| 649 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-fluoro-5-(idrossimetil)benzammide |
| 650 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpiridazin-4-carbossammide |

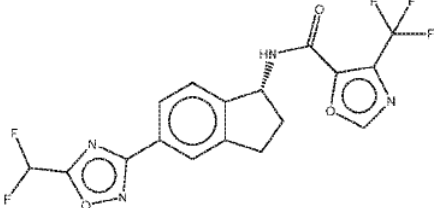
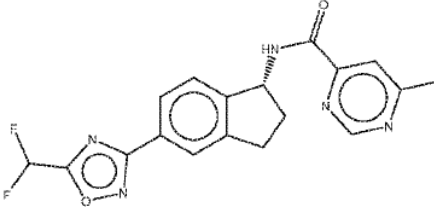
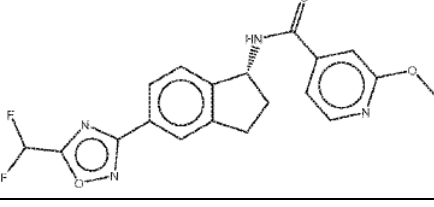
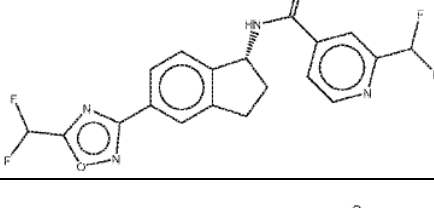
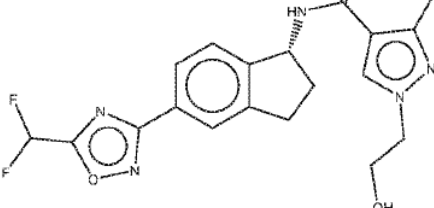
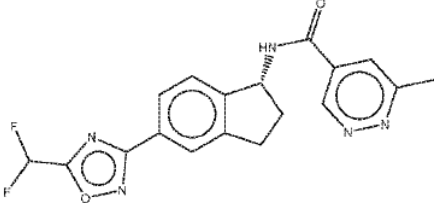
| | | |
|------|---|---|
| 651 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-(idrossimetil)-2-metilbenzammide |
| 652 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-(idrossimetil)picolinammide |
| 653 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(idrossimetil)benzammide |
| 654 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-fluoro-3-(idrossimetil)benzammide |
| 655 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-vinilisonicotinammide |
| 656* |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-6-osso-1,6-diidropiridin-3-carbossammide |

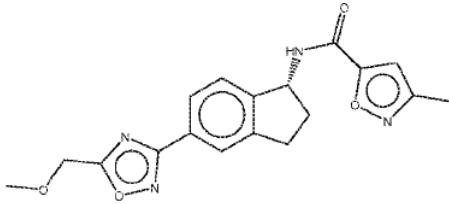
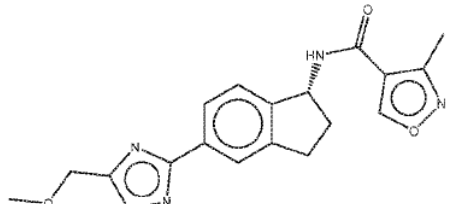
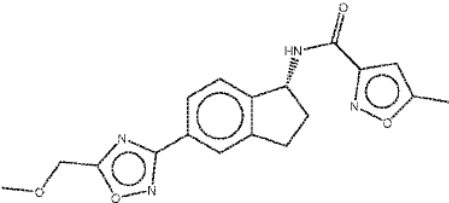
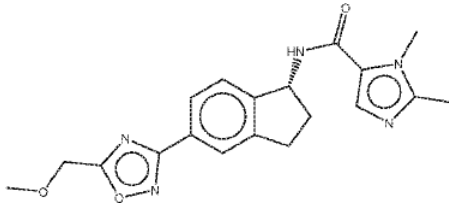
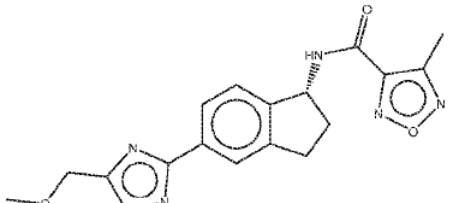
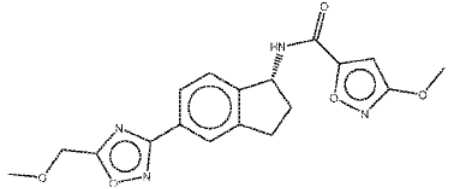
| | | |
|-----|---|--|
| 657 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-vinilbenzammide |
| 658 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-formilbenzammide |
| 659 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(2-idrossietil)benzammide |
| 660 |  | (R)-2-etil-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 661 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(idrossimetil)benzammide |
| 662 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-fluoro-3-(idrossimetil)benzammide |

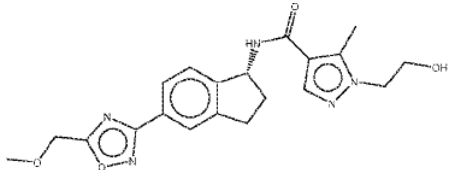
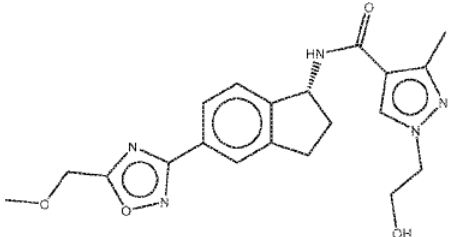
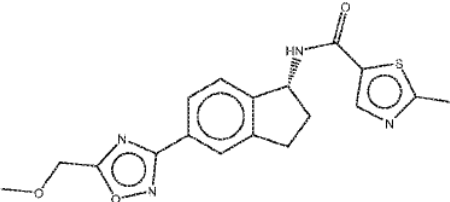
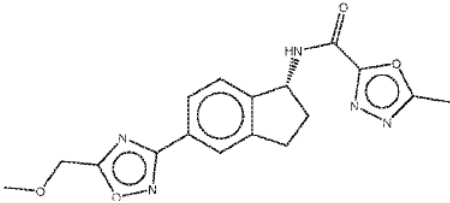
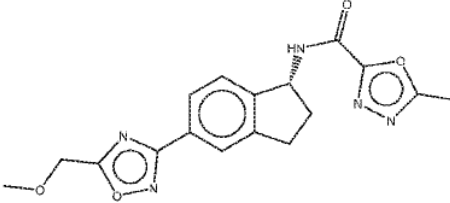
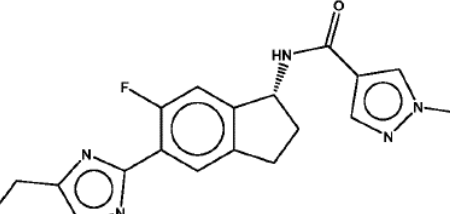
| | | |
|-----|---|--|
| 663 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-fluoro-5-(idrossimetil)benzammide |
| 664 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-(idrossimetil)isonicotinammide |
| 665 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-(idrossimetil)isonicotinammide |
| 666 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-(idrossimetil)picolinammide |
| 667 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-(idrossimetil)picolinammide |
| 668 |  | (R)-3-(idrossimetil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |

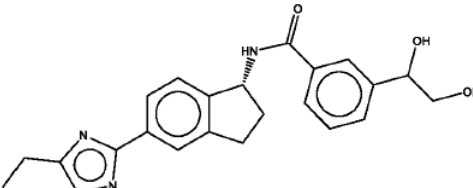
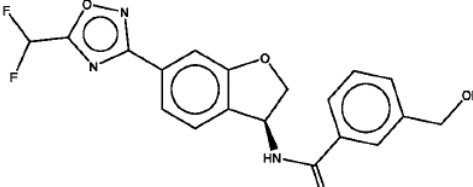
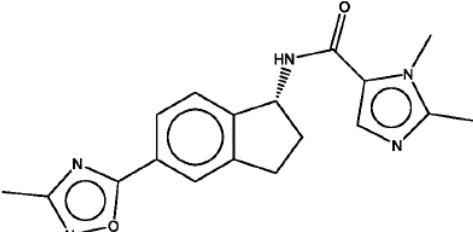
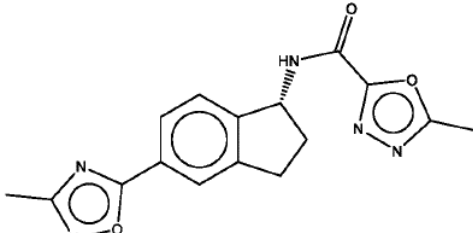
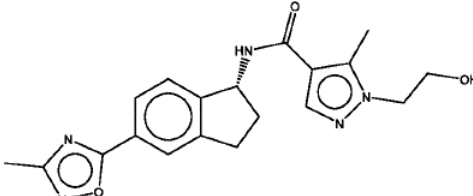
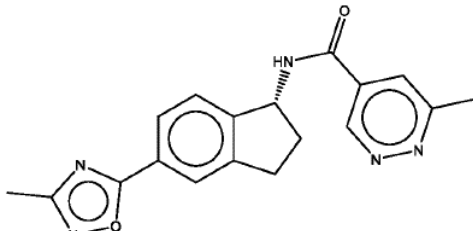
| | | |
|-----|---|---|
| 669 |  | (R)-3-(1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 670 |  | (R)-2-fluoro-3-(1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 671 |  | (R)-2-fluoro-5-(1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 672 |  | (R)-4-(1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 673 |  | (R)-4-(1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 674 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-idrossisossazol-5-carbossammide |
| 675 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

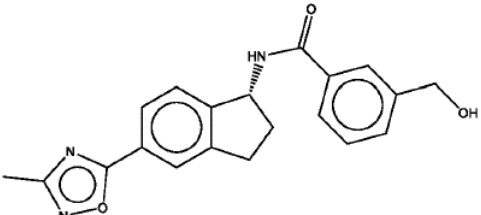
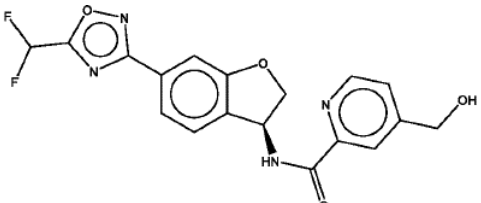
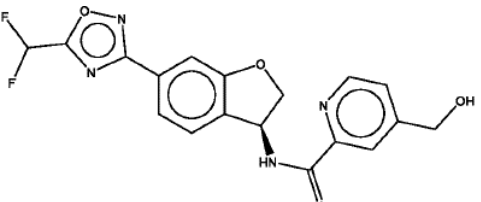
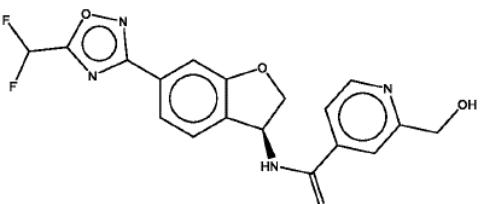
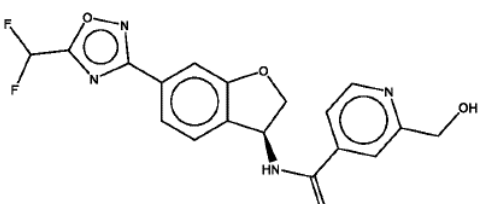
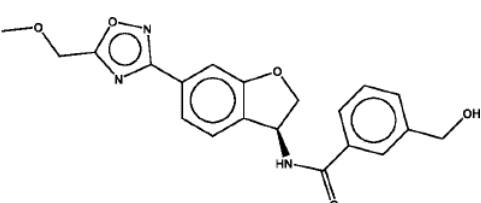
| | | |
|-----|---|--|
| 676 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metiliazol-5-carbossammide |
| 677 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-4-carbossammide |
| 678 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbossammide |
| 679 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-5-carbossammide |
| 680 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metossiisossazol-5-carbossammide |
| 681 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilossazol-2-carbossammide |

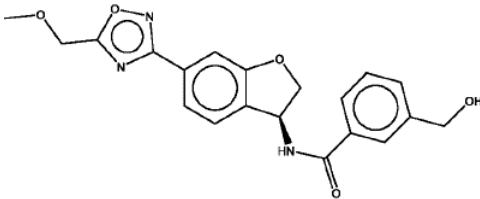
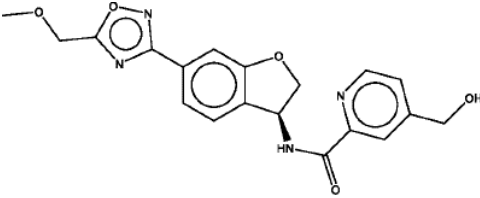
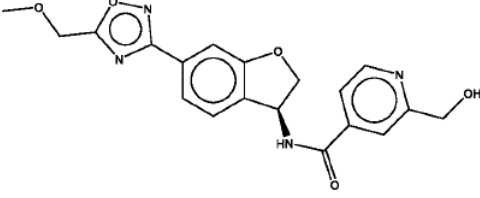
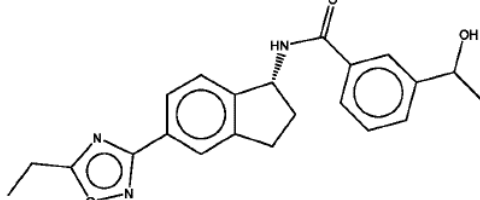
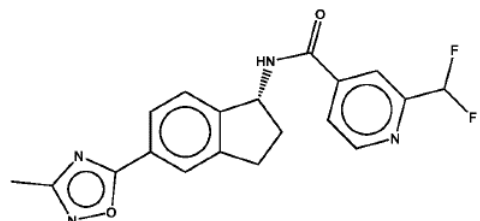
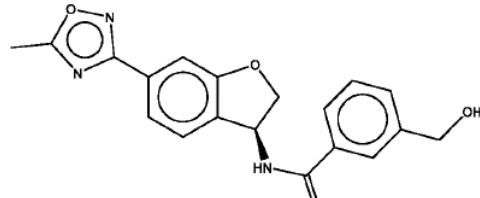
| | | |
|-----|---|---|
| 682 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-(trifluorometil)ossazol-5-carbossammide |
| 683 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpirimidin-4-carbossammide |
| 684 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metossiisonicotinammide |
| 685 |  | (R)-2-(difluorometil)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 686 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 687 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpiridazin-4-carbossammide |

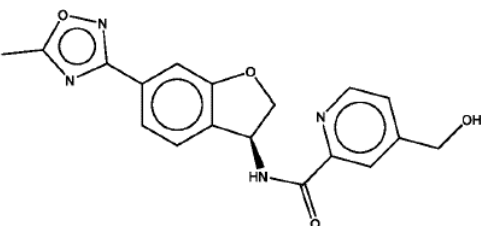
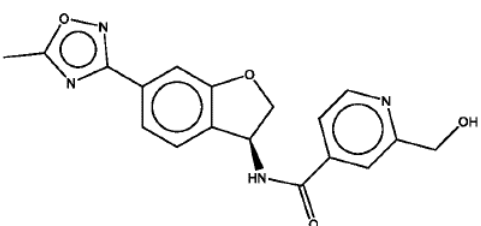
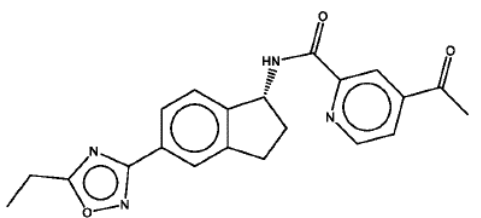
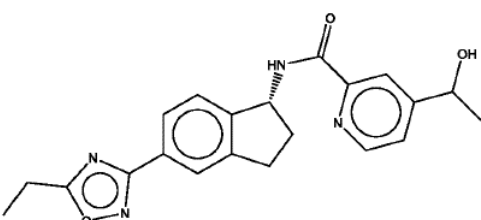
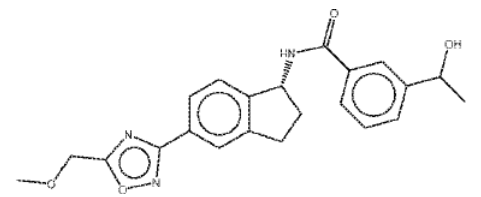
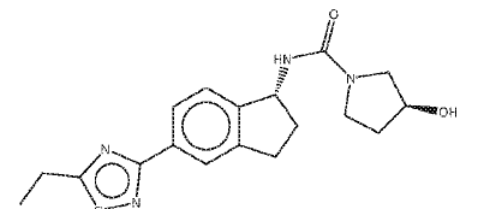
| | | |
|-----|---|--|
| 688 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-5-carbossammide |
| 689 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-4-carbossammide |
| 690 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilisossazol-3-carbossammide |
| 691 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbossammide |
| 692 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metil-1,2,5-ossadiazol-3-carbossammide |
| 693 |  | (R)-3-metossi-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |

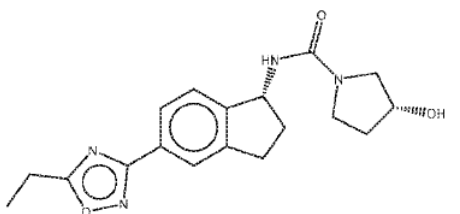
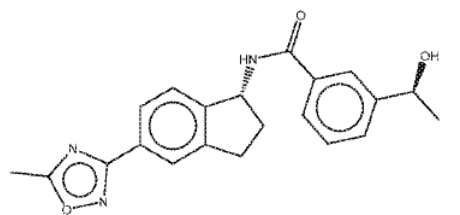
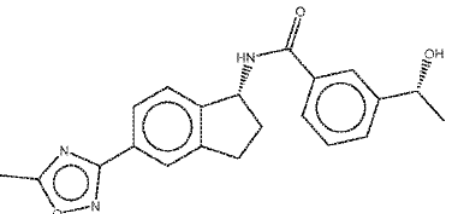
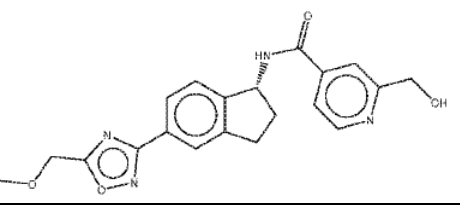
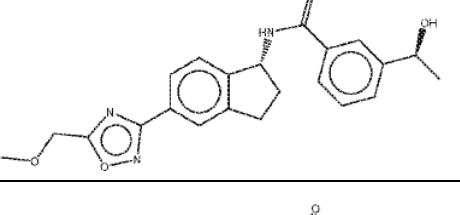
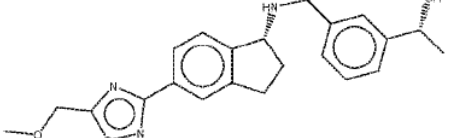
| | | |
|-----|---|--|
| 694 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 695 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 696 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metiltiazol-5-carbossammide |
| 697 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1,3,4-ossadiazol-2-carbossammide |
| 698 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1,3,4-ossadiazol-2-carbossammide |
| 699 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6-fluoro-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

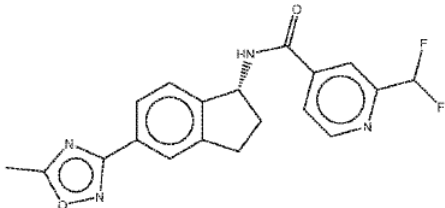
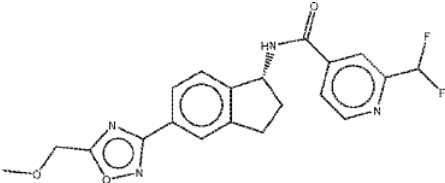
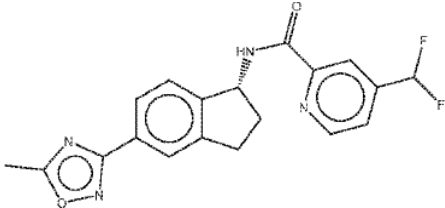
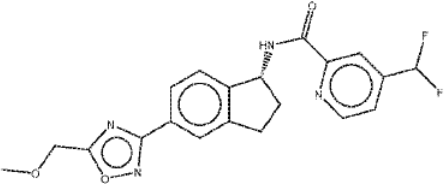
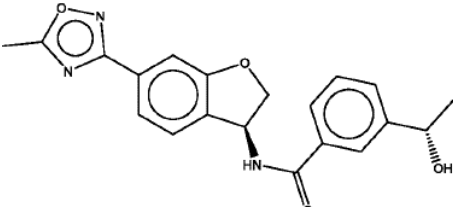
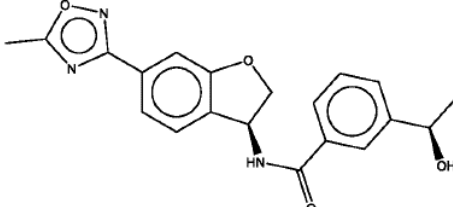
| | | |
|------|---|---|
| 700 |  | 3-(1,2-diidrossietil)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 701* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-(idrossimetil)benzammide |
| 702 |  | (R)-1,2-dimetil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carbossammide |
| 703 |  | (R)-5-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3,4-ossadiazol-2-carbossammide |
| 704 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-5-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 705 |  | (R)-6-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)piridazin-4-carbossammide |

| | | |
|------|---|--|
| 706 |  | (R)-3-(idrossimetil)-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 707* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-4-(idrossimetil)picolinammide |
| 708* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-4-(idrossimetil)picolinammide |
| 709* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-(idrossimetil)isonicotinammide |
| 710* |  | (S)-N-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-2-(idrossimetil)isonicotinammide |
| 711* |  | (S)-3-(idrossimetil)-N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)benzammide |

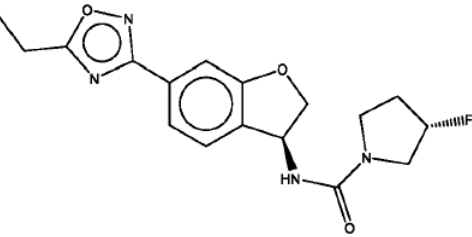
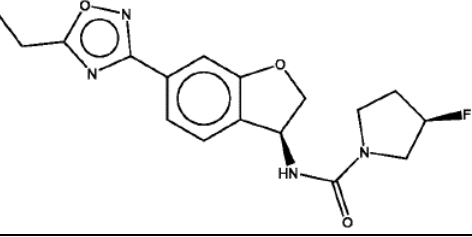
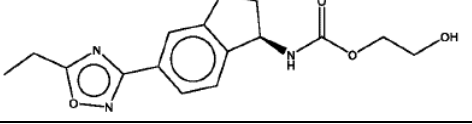
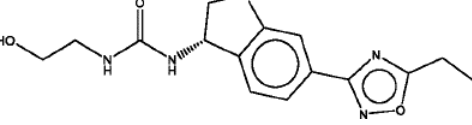
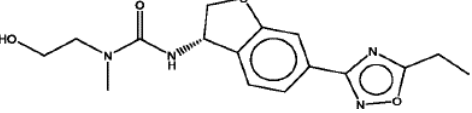
| | | |
|------|---|---|
| 712* |  | (S)-3-(1-idrossimetil)-N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)benzammide |
| 713* |  | (S)-4-(1-idrossimetil)-N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)picolinammide |
| 714* |  | (S)-2-(1-idrossimetil)-N-(6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)isonicotinammide |
| 715 |  | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(1-idrossietil)benzammide |
| 716 |  | (R)-2-(difluorometil)-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 717* |  | (S)-3-(1-idrossimetil)-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)benzammide |

| | | |
|------|---|---|
| 718* |  | (S)-4-(idrossimetil)-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)picolinammide |
| 719 |  | (S)-2-(idrossimetil)-N-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)isonicotinammide |
| 720 |  | (R)-4-acetil-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 721 |  | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-(1-idrossietil)picolinammide |
| 722 |  | 3-(1-idrossietil)-N-((R)-5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 723 |  | (S)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-idrossipirrolidin-1-carbossammide |

| | | |
|-----|---|--|
| 724 |  | (R)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-idrossipirrolidin-1-carbossamide |
| 725 |  | 3-((S)-1-idrossietil)-N-((R)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzamide |
| 726 |  | 3-((R)-1-idrossietil)-N-((R)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzamide |
| 727 |  | (R)-2-(idrossietil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinamide |
| 728 |  | 3-((S)-1-idrossietil)-N-((R)-5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzamide |
| 729 |  | 3-((R)-1-idrossietil)-N-((R)-5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzamide |

| | | |
|------|---|---|
| 730 |  | (R)-2-(difluorometil)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-1-inden-1-il)isonicotinammide |
| 731 |  | (R)-2-(difluorometil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 732 |  | (R)-4-(difluorometil)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 733 |  | (R)-4-(difluorometil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 734* |  | 3-((S)-1-idrossietil)-N-((S)-6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)benzammide |
| 735* |  | 3-((R)-1-idrossietil)-N-((S)-6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)benzammide |

| | | |
|------|--|--|
| 736* | | 3-((S)-1-idrossietil)-N-((S)-6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)benzammide |
| 737* | | 3-((R)-1-idrossietil)-N-((S)-6-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)benzammide |
| 738* | | 2-(1-idrossietil)-N-((S)-6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)isonicotinammide |
| 739* | | (S)-N-((S)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-idrossipirrolidin-1-carbossammide |
| 740* | | (R)-N-((S)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-idrossipirrolidin-1-carbossammide |
| 741* | | (S)-N-((S)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-idrossiazetididin-1-carbossammide |

| | | |
|------|---|---|
| 742* |  | (S)-N-((S)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-fluoropirrolidin-1-carbossammide |
| 743* |  | (R)-N-((S)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-fluoropirrolidin-1-carbossammide |
| 744* |  | 2-idrossietil (S)-((S)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)carbammato |
| 745* |  | (S)-1-((S)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-3-(2-idrossietil)urea |
| 746* |  | (S)-3-((S)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-(2-idrossietil)-1-metilurea |

* Composto di riferimento

In alcune variazioni, qualsiasi dei composti descritti nella presente, come un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o qualsiasi loro variazione, o un composto della Tabella 1, può essere deuterato (ad esempio, un atomo di idrogeno è sostituito da un atomo di deuterio). In alcune di queste variazioni, il composto è deuterato in un singolo sito. In altre variazioni, il composto è deuterato in molteplici siti. Composti deuterati possono essere preparati a partire da materiali di partenza deuterati in modo simile alla preparazione dei corrispondenti composti non deuterati. Gli atomi di idrogeno possono anche essere sostituiti con atomi di deuterio usando un altro metodo noto nell'arte. Tutte le forme di realizzazione divulgate nei paragrafi di cui sopra che non rientrano nella portata dell'insieme di rivendicazioni allegate sono fornite come riferimento e non

fanno parte dell'invenzione.

Qualsiasi formula data nella presente, come Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), è destinata a rappresentare composti aventi strutture raffigurate dalla formula strutturale, nonché certe variazioni o forme. In particolare, composti di qualsiasi formula presentati nella presente possono avere centri asimmetrici e pertanto esistono in differenti forme enantiomeriche o diastereomeriche. Tutti gli isomeri e stereoisomeri ottici dei composti della formula generale, e loro miscele, in qualsiasi rapporto, sono considerati come rientranti nella portata della formula. Perciò, qualsiasi formula data nella presente è destinata a rappresentare un racemo, una o più forme enantiomeriche, una o più forme diastereomeriche, una o più forme atropisomeriche, e loro miscele in qualsiasi rapporto. Laddove un composto della Tabella 1 è raffigurato con una particolare configurazione stereochimica, nella presente è anche fornita qualsiasi configurazione stereochimica alternativa del composto, nonché una miscela di stereoisomeri del composto in qualsiasi rapporto. Ad esempio, laddove un composto della Tabella 1 ha uno stereocentro che è in una configurazione stereochimica "S", nella presente è anche fornito un enantiomero del composto in cui quello stereocentro è in una configurazione stereochimica "R". Analogamente, quando un composto della Tabella 1 ha uno stereocentro che è in una configurazione "R", nella presente è fornito anche l'enantiomero del composto in una configurazione stereochimica "S". Sono fornite anche miscele del composto con la configurazione stereochimica sia "S" sia "R". In aggiunta, se un composto della Tabella 1 ha due o più stereocentri, è fornito anche qualsiasi enantiomero o diastereomero del composto. Ad esempio, se un composto della Tabella 1 contiene un primo stereocentro e un secondo stereocentro con configurazioni stereochimiche "R" e "R", rispettivamente, sono forniti anche stereoisomeri del composto aventi il primo e il secondo stereocentro con configurazioni stereochimiche "S" e "S", rispettivamente, configurazioni stereochimiche "S" e "R", rispettivamente, e configurazioni stereochimiche "R" e "S", rispettivamente. Se un composto della Tabella 1 contiene un primo stereocentro e un secondo stereocentro con configurazioni stereochimiche "S" e "S", rispettivamente, sono forniti anche stereoisomeri del composto avente il primo e il secondo stereocentro con configurazioni stereochimiche "R" e "R", rispettivamente, configurazioni stereochimiche "S" e "R", rispettivamente, e configurazioni stereochimiche "R" e "S", rispettivamente. Se un

composto della Tabella 1 contiene un primo stereocentro e un secondo stereocentro con configurazioni stereochimiche "S" e "R", rispettivamente, sono forniti anche stereoisomeri del composto avente il primo e il secondo stereocentro con configurazioni stereochimiche "R" e "S", rispettivamente, configurazioni stereochimiche "R" e "R", rispettivamente, e configurazioni stereochimiche "S" e "S", rispettivamente. Analogamente, se un composto della Tabella 1 contiene un primo stereocentro e un secondo stereocentro con configurazioni stereochimiche "R" e "S", rispettivamente, sono forniti anche stereoisomeri del composto avente il primo e il secondo stereocentro con configurazioni stereochimiche "S" e "R", rispettivamente, configurazioni stereochimiche "R" e "R", rispettivamente, e configurazioni stereochimiche "S" e "S", rispettivamente. Per di più, certe strutture possono esistere come isomeri geometrici (ossia isomeri *cis* e *trans*), come tautomeri, o come atropisomeri. In aggiunta, qualsiasi formula data nella presente è destinata a riferirsi anche a uno qualsiasi tra idrati, solvati, e forme amorfe polimorfiche di tali composti, e loro miscele, anche se tali forme non sono elencate esplicitamente. In alcune forme di realizzazione, il solvente è acqua e i solvati sono idrati.

Esempi rappresentativi di composti illustrati in dettaglio nella presente, inclusi intermedi e composti finali, sono raffigurati nelle tabelle e altrove nella presente. Resta inteso che, in un aspetto, qualsiasi dei composti può essere usato nei metodi illustrati in dettaglio nella presente, inclusi, laddove applicabile, composti intermedi che possono essere isolati e somministrati a un individuo o un soggetto.

I composti raffigurati nella presente possono essere presenti come sali, anche se i sali non sono raffigurati, e resta inteso che le composizioni e i metodi forniti nella presente abbracciano tutti i sali e solvati dei composti raffigurati nella presente, nonché la forma non sale e non solvato del composto, come è ben compreso dal tecnico del ramo. In alcune forme di realizzazione, i sali dei composti forniti nella presente sono sali farmaceuticamente accettabili.

In una variante, i composti nella presente sono composti sintetici preparati per la somministrazione a un individuo o un soggetto. In un'altra variazione, sono fornite composizioni contenenti un composto in forma sostanzialmente pura. In un'altra variazione, sono fornite composizioni farmaceutiche comprendenti un composto illustrato in dettaglio nel dettaglio nella presente e un trasportatore farmaceuticamente accettabile. In un'altra

variazione, sono forniti metodi di somministrazione di un composto. Le forme purificate, le composizioni farmaceutiche e i metodi di somministrazione dei composti sono adatti per qualsiasi composto o sua forma illustrati in dettaglio nella presente.

Qualsiasi variazione o forma di realizzazione di G_1 , G_2 , G_3 , Z , A , B , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^x , R^y , R^z , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^n , R^p , R^q , e R^r fornita nella presente può essere combinata con ogni altra variazione o forma di realizzazione di G_1 , G_2 , G_3 , Z , A , B , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^x , R^y , R^z , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^n , R^p , R^q , e R^r come se ciascuna combinazione sia stata individualmente e specificamente descritta.

Altre forme di realizzazione risulteranno evidenti ai tecnici del ramo dalla seguente descrizione dettagliata.

Secondo l'uso fattone nella presente, quando qualsiasi variabile ricorre più di una volta in una formula chimica, la sua definizione in ciascuna occorrenza è indipendente dalla sua definizione in ciascun'altra occorrenza.

Formula (I) include tutte le sue sotto-formule. Ad esempio, Formula (I) include composti di Formula (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik).

I nomi dei composti forniti nella presente, inclusa nella Tabella 1, sono forniti da ChemBioDraw Professional 15.0.0.106. Un tecnico del ramo comprenderà che i composti possono essere nominati o identificati usando vari sistemi e simboli di nomenclatura comunemente riconosciuti. A titolo di esempio, i composti possono essere nominati o identificati con nomi comuni, nomi sistematici o non sistematici. I sistemi di nomenclatura e i simboli che sono comunemente riconosciuti nell'arte della chimica includono, ad esempio, Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra, e International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).

Composizioni

Sono fornite anche composizioni, come composizioni farmaceutiche, che includono un composto divulgato e/o descritto nella presente e uno o più agenti medicinali, agenti farmaceutici, adiuvanti, trasportatori ed eccipienti aggiuntivi. Agenti medicinali e farmaceutici adatti includono quelli descritti nella presente. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica include un eccipiente o adiuvante farmaceuticamente accettabile e almeno un'entità chimica, come descritto nella presente. Esempi di eccipienti farmaceuticamente accettabili

includono, ma senza limitarsi, mannitolo, lattosio, amido, magnesio stearato, saccarina sodica, talco, cellulosa, croscarmellosa sodica, glucosio, gelatina, saccarosio e magnesio carbonato. In alcune forme di realizzazione, sono fornite composizioni, come composizioni farmaceutiche, che contengono uno o più composti descritti nella presente, o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di realizzazione, viene fornita una composizione farmaceuticamente accettabile comprendente un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcuni aspetti, una composizione può contenere un intermedio sintetico che può essere usato nella preparazione di un composto descritto nella presente. Le composizioni descritte nella presente possono contenere qualsiasi altro agente attivo o inattivo adatto.

Qualsiasi delle composizioni descritte nella presente può essere sterile o contenere componenti che sono sterili. La sterilizzazione può essere conseguita mediante metodi noti nell'arte. Qualsiasi delle composizioni descritte nella presente può contenere uno o più composti o coniugati che sono sostanzialmente puri.

Sono fornite anche composizioni farmaceutiche confezionate, comprendenti una composizione farmaceutica, come descritto nella presente, e istruzioni per usare la composizione per trattare un paziente affetto da una malattia o una condizione descritta nella presente.

Metodi d'uso

I composti e le composizioni farmaceutiche nella presente possono essere usati per trattare o prevenire una malattia o una condizione in un individuo o un soggetto.

Senza essere vincolati dalla teoria, si ritiene che i composti e le composizioni farmaceutiche divulgati nella presente agiscano inibendo la miosina. Questa inibizione diminuisce potenzialmente il numero di teste di miosina indipendenti che interagiscono con filamenti di actina, riducendo la quantità di contrazione. Ridurre la contrazione del muscolo cardiaco può essere importante per il trattamento di cardiopatie nelle quali la contrazione eccessiva è un problema. In alcune forme di realizzazione, sono forniti metodi per trattare o prevenire cardiopatia in un individuo o un soggetto, comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della

Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, sono forniti metodi per trattare o prevenire cardiopatia in un soggetto che ne necessita, comprendenti somministrare al soggetto una quantità terapeuticamente efficace di almeno un'entità chimica, come descritto nella presente. In alcune forme di realizzazione, sono forniti metodi per trattare cardiopatia in un soggetto che ne necessita, comprendenti somministrare al soggetto una quantità terapeuticamente efficace di almeno un'entità chimica, come descritto nella presente. In alcune forme di realizzazione, sono forniti metodi per trattare una cardiopatia accertata o diagnosticata in un soggetto che ne necessita, comprendenti somministrare al soggetto una quantità terapeuticamente efficace di almeno un'entità chimica, come descritto nella presente. In alcune forme di realizzazione, sono forniti metodi per prevenire cardiopatia in un soggetto che ne necessita, comprendenti somministrare al soggetto una quantità terapeuticamente efficace di almeno un'entità chimica, come descritto nella presente.

Nella presente è anche fornito l'uso di un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per trattamento di una cardiopatia in un soggetto. In alcuni aspetti, viene fornito un composto o una composizione, come descritto nella presente, per l'uso in un metodo di trattamento del corpo umano o animale mediante terapia. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in un metodo di trattamento del corpo umano o animale mediante terapia. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattare o prevenire cardiopatia. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattare cardiopatia. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattare una cardiopatia accertata o diagnosticata. In altre forme di realizzazione, nella

presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel prevenire cardiopatia. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattare una malattia o una condizione associata a HCM. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattare una malattia o una condizione associata a ispessimento della parete ventricolare sinistra secondario. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel migliorare un sintomo associato a cardiopatia. In altre forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nella ridurre il rischio di un sintomo associato a cardiopatia. In altre forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

per uso nel trattare una malattia o una condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola, oblitterazione di cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ostruzione del flusso sanguigno fuori dal ventricolo sinistro, ipertrofia cardiaca, gittata cardiaca ridotta, rilassamento del ventricolo sinistro compromesso, alta pressione di riempimento del ventricolo sinistro, ischemia miocardica o fibrosi cardiaca. In certe forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattare una malattia o una condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola e oblitterazione di cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ischemia miocardica o fibrosi cardiaca. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattare distrofie muscolari. In alcune forme di

realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattare una malattia da accumulo di glicogeno. In altre forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel modulare il sarcomero cardiaco, come inibire il sarcomero cardiaco. In ancora altre forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel potenziare miosina cardiaca.

In alcune forme di realizzazione, il soggetto è un mammifero. In alcune forme di realizzazione, il soggetto è un topo, un ratto, un cane, un gatto, un maiale, una pecora, un cavallo, una vacca o un essere umano. In alcune forme di realizzazione, il soggetto è un essere umano. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha una cardiopatia accertata o diagnosticata. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha cardiomiopatia ipertrofica (HCM) accertata o diagnosticata. In alcune forme di realizzazione, il soggetto è a rischio di sviluppare cardiopatia. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha una mutazione che aumenta il rischio di cardiopatia. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha una mutazione che aumenta il rischio di cardiomiopatia ipertrofica (HCM). In alcune forme di realizzazione, la mutazione è una mutazione sarcomerica. In alcune forme di realizzazione, la mutazione è una mutazione di catena pesante β della miosina (MHC- β), troponina muscolare T (cTnT), catena alfa-1 della tropomiosina (TPM1), proteina C legante la miosina di tipo cardiaco (MYBPC3), troponina I cardiaca (cTnI), catena leggera essenziale della miosina (ELC), titina (TTN), isoforma del muscolo ventricolare/cardiaco di catena leggera regolatrice della miosina 2 (MLC-2), alfa actina del muscolo cardiaco, proteina LIM muscolare (MLP) o subunità non catalitica attivata da AMP di proteina chinasi gamma 2 (PRKAG2). In alcune forme di realizzazione, la mutazione è una mutazione di MHC- β . In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha cardiomiopatia ipertrofica accertata o diagnosticata senza un'eziologia genetica confermata.

In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha un rischio elevato di sintomi progressivi. In alcune forme di

realizzazione, il soggetto ha un rischio elevato di fibrillazione atriale, tachiaritmie ventricolari, ictus e/o morte improvvisa. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha una capacità di esercizio ridotta. In alcune forme di realizzazione, la capacità di esercizio ridotta è rispetto a una popolazione di controllo della stessa età. In alcune forme di realizzazione, il soggetto è idoneo per intervento chirurgico o ablazione percutanea per trattare la cardiopatia.

In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è cardiomiopatia ipertrofica (HCM). In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è HCM ostruttiva. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è HCM non ostruttiva. In alcune forme di realizzazione, l'HCM è associata a una mutazione sarcomerica. In alcune forme di realizzazione, l'HCM è associata a una mutazione non sarcomerica. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è HCM ostruttiva o non ostruttiva causata da mutazioni sarcomeriche e/o non sarcomeriche. In alcune forme di realizzazione, la mutazione sarcomerica è una mutazione di catena pesante β della miosina (MHC- β), troponina muscolare T (cTnT), catena alfa-1 della tropomiosina (TPM1), proteina C legante la miosina di tipo cardiaco (MYBPC3), troponina I cardiaca (cTnI), catena leggera essenziale della miosina (ELC), titina (TTN), isoforma del muscolo ventricolare/cardiaco di catena leggera regolatrice della miosina 2 (MLC-2), alfa actina del muscolo cardiaco, proteina LIM muscolare (MLP). In alcune forme di realizzazione, la mutazione sarcomerica è una mutazione di MHC- β . In alcune forme di realizzazione, la mutazione non sarcomerica è una mutazione di subunità non catalitica attivata da AMP di proteina chinasi gamma 2 (PRKAG2).

In alcune forme di realizzazione, nella presente sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per trattare una malattia o una condizione associata a HCM, comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o

un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, la malattia o la condizione è malattia di Fabry, malattia di Danon, cardiomiopatie mitocondriali, o sindrome di Noonan.

Nella presente è anche fornito l'uso di un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik),

o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per trattamento di una malattia o una condizione associata a HCM.

In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF). In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è disfunzione diastolica. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è cardiomiopatia. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è cardiomiopatia restrittiva primaria o secondaria. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è condizione o sintomi causati da coronaropatia. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è infarto del miocardio o angina pectoris. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è ostruzione del tratto di deflusso ventricolare sinistro. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è cardiopatia ipertensiva. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è cardiopatia ischemica. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è ischemia cardiaca e/o coronaropatia. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è una cardiopatia diabetica. In altre forme di realizzazione, la cardiopatia è insufficienza cardiaca congestizia. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è insufficienza cardiaca destra. In altre forme di realizzazione, la cardiopatia è sindrome cardiorenale. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è cardiomiopatia infiltrativa. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è una condizione che è, o è correlata a, senescenza cardiaca o disfunzione diastolica dovuta ad invecchiamento. In alcune forme di realizzazione, la cardiopatia è una condizione che è o è correlata a ipertrofia ventricolare sinistra e/o rimodellamento ventricolare sinistro concentrico.

In alcune forme di realizzazione sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per trattare una malattia o una condizione associata ad ispessimento della parete ventricolare sinistra secondario in un individuo o un soggetto, comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, la malattia è ipertensione, valvulopatie (stenosi aortica, rigurgito della valvola mitrale), sindromi metaboliche (diabete, obesità), malattia renale allo stadio terminale, sclerodermia, apnea notturna, amiloidosi, malattia di Fabry, atassia di Friedreich, malattia di Danon, sindrome di Noonan, o malattia di Pompe.

Nella presente è anche fornito l'uso di un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per trattamento di una malattia o una condizione associata ad ispessimento della parete ventricolare sinistra secondario.

In alcune forme di realizzazione, sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per migliorare un sintomo associato a cardiopatia in un soggetto, comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il sintomo è uno o più selezionati tra scarsa o ridotta elasticità cardiaca, scarso o ridotto rilassamento ventricolare sinistro diastolico, pressione atriale sinistra anormale (ad esempio, pressione atriale sinistra anormalmente alta), fibrillazione atriale parossistica o permanente, pressioni di incuneamento atriale sinistra e capillare polmonare aumentate, pressione diastolica ventricolare sinistra aumentata, sincope, rilassamento ventricolare durante diastole, fibrosi ventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra, massa ventricolare sinistra, spessore della parete ventricolare sinistra aumentato, ostruzione della cavità media ventricolare sinistra, movimento anteriore sistolico della valvola mitrale aumentato, ostruzione del tratto di deflusso ventricolare sinistro, dolore toracico, dispnea da sforzo, pre-sincope, capacità di esercizio anormale e affaticamento.

In alcune forme di realizzazione, sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per ridurre il rischio di un sintomo associato a cardiopatia in un soggetto, comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il sintomo è uno o più selezionati tra morte cardiaca improvvisa, scarsa o ridotta elasticità cardiaca, scarso o ridotto rilassamento ventricolare sinistro diastolico, pressione atriale sinistra anormale (ad esempio, pressione atriale sinistra anormalmente alta), fibrillazione atriale parossistica o permanente, pressioni di incuneamento atriale sinistra e capillare polmonare aumentate, pressione diastolica ventricolare sinistra aumentata, sincope, rilassamento ventricolare durante diastole, fibrosi ventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra, massa ventricolare sinistra,

spessore della parete ventricolare sinistra aumentato,

ostruzione della cavità media ventricolare sinistra, movimento anteriore sistolico della valvola mitrale aumentato, ostruzione del tratto di deflusso ventricolare sinistro, dolore toracico, dispnea da sforzo, pre-sincope, capacità di esercizio anormale e affaticamento.

In alcune forme di realizzazione, sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per trattare una malattia o una condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola, obliterazione di cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ostruzione del flusso sanguigno fuori dal ventricolo sinistro, ipertrofia cardiaca, gittata cardiaca piccola, rilassamento del ventricolo sinistro compromesso, alta pressione di riempimento del ventricolo sinistro, ischemia miocardica, o fibrosi cardiaca in un individuo o un soggetto, comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di realizzazione, sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per trattare una malattia o una condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola e obliterazione di cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ischemia miocardica, o fibrosi cardiaca in un individuo o un soggetto, comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Nella presente è anche fornito l'uso di un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per trattamento di una malattia o una condizione associata a cavità ventricolare sinistra piccola e obliterazione di cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ischemia miocardica o fibrosi cardiaca.

In alcune forme di realizzazione, sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per trattare distrofie muscolari in un individuo o un soggetto, (ad esempio, distrofia muscolare di Duchenne), comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I),

(Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Nella presente è anche fornito l'uso di un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per trattamento di distrofie muscolari (ad esempio, distrofia muscolare di Duchenne).

In alcune forme di realizzazione sono forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per trattare una malattia da accumulo di glicogeno in un individuo o un soggetto, comprendenti somministrare all'individuo o al soggetto che ne necessita un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Nella presente è anche fornito l'uso di un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per il trattamento di una malattia da accumulo di glicogeno.

Sono anche forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per modulare il sarcomero cardiaco in un individuo o un soggetto, il quale metodo comprende somministrare a un individuo o un soggetto che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di almeno un'entità chimica, come descritto nella presente. In alcune forme di realizzazione, sono forniti metodi per inibire il sarcomero cardiaco, comprendenti mettere a contatto il sarcomero cardiaco con almeno un'entità chimica, come descritto nella presente, come un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In aggiunta, nella presente viene fornito l'uso di almeno un'entità chimica, come descritto nella presente, come un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per inibire il sarcomero cardiaco di un individuo o un soggetto.

Sono anche forniti composti o composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi per potenziare miosina cardiaca in un individuo o un soggetto, il quale metodo comprende somministrare a un individuo o un soggetto che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di almeno un'entità chimica, come descritto nella presente, come un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della

Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In aggiunta, nella presente viene fornito l'uso di almeno un'entità chimica, come descritto nella presente, come un composto di Formula (I), (Ia), (Ib), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), o (Ik), o un composto della Tabella 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per potenziare miosina cardiaca in un individuo o un soggetto.

In alcune forme di realizzazione, i composti o le composizioni della presente invenzione per l'uso in metodi forniti nella presente comprendono inoltre monitorare l'efficacia del trattamento. Esempi di indicatori includono, ma senza limitarvisi, miglioramento in uno o più di quanto segue: classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA), capacità di esercizio, elasticità cardiaca, rilassamento ventricolare sinistro diastolico, pressione atriale sinistra, fibrillazione atriale parossistica o permanente, pressioni di incuneamento atriale sinistra e capillare polmonare, pressione diastolica ventricolare sinistra, sincope, rilassamento ventricolare durante la diastole, fibrosi ventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra, massa ventricolare sinistra, spessore della parete ventricolare sinistra, ostruzione della cavità ventricolare media sinistra, movimento anteriore sistolico della valvola mitrale, ostruzione del tratto di deflusso ventricolare sinistro, dolore toracico, dispnea da sforzo, pre-sincope, capacità di esercizio anormale e affaticamento. Questi indicatori possono essere monitorati mediante tecniche note nell'arte, inclusa autosegnalazione; ECG, inclusa ECG ambulatoriale; ecocardiografia; MRI cardiaca; CT; biopsia; test da sforzo cardiopolmonare (CPET); e actigrafia.

In alcune forme di realizzazione, il composto riduce la contrattilità di un cardiomiocita. In alcune forme di realizzazione, il composto riduce la contrattilità di un cardiomiocita di più di 40%, come più di 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%. In alcune forme di realizzazione, il composto ha ridotto la contrattilità di un cardiomiocita di 40%-90%, come 40%-80%, 40-70%, 50%-90%, 50%-80% o 50%-70%. In alcune forme di realizzazione, il composto non altera significativamente transienti di calcio nel cardiomiocita. In alcune forme di realizzazione, il composto diminuisce l'attività di ATPasi in un cardiomiocita. Metodi per misurare contrattilità, attività di ATPasi e transienti di calcio sono noti nell'arte, ad esempio mediante marcatura con calcio, registrazioni elettrofisiologiche e imaging microscopico. In alcune forme di realizzazione, il composto non inibisce o induce significativamente una proteina del citocromo P450 (CYP).

In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha una parete ventricolare sinistra che è più spessa del normale prima del trattamento. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha uno spessore della parete ventricolare sinistra che è maggiore di 15 mm, come maggiore di 18 mm, 20 mm, 22 mm, 25 mm, o 30 mm prima del trattamento. In alcune forme di realizzazione, lo spessore della parete ventricolare sinistra è ridotto di più di 5%, come più di 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, o 30% dopo il trattamento. Lo spessore della parete ventricolare sinistra può essere misurato mediante metodi noti nell'arte, come mediante ecocardiografia, scansione CT o una MRI cardiaca.

In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha fibrosi cardiaca anormale prima del trattamento. In alcune forme di realizzazione, la fibrosi cardiaca anormale è ridotta di più di 5%, come più di 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, o 30% dopo il trattamento. La fibrosi cardiaca può essere misurata mediante metodi noti nell'arte, come mediante biopsia o una MRI cardiaca.

In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha capacità di esercizio ridotta prima del trattamento. In alcune forme di realizzazione, la capacità di esercizio del soggetto è aumentata di più di 5%, come più di 8%, 10%, 12%, 15%, 20% o 30% dopo il trattamento. In alcune forme di realizzazione, la capacità di esercizio è misurata mediante test da sforzo cardiopolmonare (CPET). Il CPET misura i cambiamenti del consumo di ossigeno (VO_2 max). Metodi per misurare CPET e VO_2 max sono ben noti nell'arte (Malhotra et al., JACC: Heart Failure, 2016, 4(8): 607-616; Guazzi et al., J Amer College Cardiol, 2017, 70 (13): 1618-1636; Rowin et al., JACC: Cardiovasc Imaging, 2017,10(11): 1374-1386). In alcune forme di realizzazione, VO_2 max è migliorato di più di 1 ml/kg/m², come più di 1,2 ml/kg/m², 1,4 ml/kg/m², 1,5 ml/kg/m², 1,7 ml/kg/m², 2 ml/kg/m², 2,2 ml/kg/m², 2,5 ml/kg/m², 3 ml/kg/m², 3,2 ml/kg/m², o 3,5 ml/kg/m² dopo il trattamento.

In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha una classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) di II, III o IV prima del trattamento. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha una classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) di III o IV prima del trattamento. In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha una classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) di IV prima del trattamento. In alcune forme di realizzazione, il soggetto rimane nella stessa classe funzionale della

NYHA o ha una classe funzionale della NYHA ridotta dopo il trattamento.

In alcune forme di realizzazione, VO_2 max è migliorato di più di 1 ml/kg/m², come più di 1,2 ml/kg/m², 1,4 ml/kg/m², 1,5 ml/kg/m², 1,7 ml/kg/m², o 2 ml/kg/m² e il soggetto ha una classe funzionale della NYHA ridotta dopo il trattamento. In alcune forme di realizzazione, VO_2 max è migliorato di più di 2,5 ml/kg/m², 3 ml/kg/m², 3,2 ml/kg/m², o 3,5 ml/kg/m² e il soggetto rimane nella stessa classe funzionale della NYHA o ha una classe funzionale NYHA ridotta dopo il trattamento

In alcune forme di realizzazione, la funzione e/o il livello di attività giornalieri del soggetto sono migliorati dopo il trattamento. La funzione e/o il livello di attività giornalieri migliorati possono essere misurati, ad esempio, mediante scrittura di un diario o actigrafia, come monitor FitBit o tipo FitBit.

In alcune forme di realizzazione, il soggetto ha uno o più tra mancanza di respiro diminuita, dolore toracico diminuito, carico di aritmia diminuito, come fibrillazione atriale e aritmie ventricolari, diminuzione dell'incidenza di insufficienza cardiaca, e ostruzione di deflusso ventricolare diminuito dopo il trattamento

Dosaggi

I composti e le composizioni divulgati e/o descritti nella presente sono somministrati a un dosaggio terapeuticamente efficace, ad esempio un dosaggio sufficiente a fornire trattamento per lo stato di malattia. Sebbene i livelli di dosaggio per l'uomo debbano ancora essere ottimizzati per le entità chimiche descritte nella presente, generalmente, una dose giornaliera varia da circa 0,01 a 100 mg/kg di peso corporeo; in alcune forme di realizzazione, da circa 0,05 a 10,0 mg/kg di peso corporeo, e, in alcune forme di realizzazione, da circa 0,10 a 1,4 mg/kg di peso corporeo. Perciò, per la somministrazione a una persona di 70 kg, in alcune forme di realizzazione, l'intervallo di dosaggio sarebbe da circa 0,7 a 7000 mg al giorno; in alcune forme di realizzazione, da circa 3,5 a 700,0 mg al giorno, e, in alcune forme di realizzazione, da circa 7 a 100,0 mg al giorno. La quantità dell'entità chimica somministrata dipenderà, ad esempio, dal soggetto e dallo stato di malattia che viene trattato, dalla gravità dell'afflizione, dalla modalità e dalla programmazione di somministrazione e dal giudizio del medico prescrivente. Ad esempio, un intervallo di dosaggio esemplificativo per somministrazione orale è da circa 5 mg a circa 500 mg al giorno, e un dosaggio di somministrazione endovenosa esemplificativo è da circa 5

mg a circa 500 mg al giorno, ciascuno a seconda della farmacocinetica del composto.

Una dose giornaliera è la quantità totale somministrata in un giorno. Una dose giornaliera può essere, ma senza limitarsi, somministrata ogni giorno, ogni due giorni, ogni settimana, ogni 2 settimane, ogni mese, o a un intervallo variato. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è somministrata per un periodo che va da un singolo giorno a tutta la vita del soggetto. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è somministrata una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è somministrata in molteplici dosi divise, come in 2, 3, o 4 dosi divise. In alcune forme di realizzazione, la dose giornaliera è somministrata in 2 dosi divise.

La somministrazione dei composti e delle composizioni divulgati e/o descritti nella presente può avvenire tramite qualsiasi modalità di somministrazione accettata per agenti terapeutici, inclusa, ma senza limitarsi, somministrazione orale, sublinguale, sottocutanea, parenterale, endovenosa, intranasale, topica, transdermica, intraperitoneale, intramuscolare, intrapolmonare, vaginale, rettale o intraoculare. In alcune forme di realizzazione, il composto o la composizione è somministrato/a per via orale o per via endovenosa. In alcune forme di realizzazione, il composto o la composizione divulgato/a e/o descritto/a nella presente è somministrato/a per via orale.

Composizioni farmaceuticamente accettabili includono forme di dosaggio solide, semi-solide, liquide e aerosol, come forme di compressa, capsula, polvere, liquido, sospensione, supposta, e aerosol. I composti divulgati e/o descritti nella presente possono anche essere somministrati in forme di dosaggio a rilascio prolungato o controllato (ad esempio pillola a rilascio controllato/prolungato, iniezione in deposito, pompa osmotica, o forme di cerotto transdermico (incluso elettrotrasporto)) per somministrazione prolungata nel tempo, e/o pulsata a un tasso predeterminato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni sono fornite in forme di dosaggio unitarie adatte per singola somministrazione di una dose precisa.

I composti divulgati e/o descritti nella presente possono essere somministrati da soli o in combinazione con uno o più trasportatori o eccipienti farmaceutici convenzionali (ad esempio, mannitolo, lattosio, amido, magnesio stearato, saccarina sodica, talco, cellulosa, croscarmellosa sodica, glucosio, gelatina, saccarosio, magnesio

carbonato). Se desiderato, la composizione farmaceutica può anche contenere quantità minori di sostanze ausiliarie non tossiche come agenti bagnanti, agenti emulsionanti, agenti solubilizzanti e agenti tamponanti il pH (ad esempio, sodio acetato, sodio citrato, derivati di ciclodestrina, sorbitano monolaurato, trietanolammina acetato, trietanolammina oleato). In generale, a seconda della modalità di somministrazione prevista, la composizione farmaceutica conterrà da circa 0,005% a 95%, o da circa 0,5% a 50%, in peso di un composto divulgato e/o descritto nella presente. Metodi effettivi di preparazione di tali forme di dosaggio sono noti, o saranno evidenti, ai tecnici del ramo; ad esempio, si veda Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni assumeranno la forma di una pillola o compressa e perciò la composizione può contenere, insieme a composti divulgati e/o descritti nella presente, uno o più tra un diluente (ad esempio, lattosio, saccarosio, dicalcio fosfato), un lubrificante (ad esempio, magnesio stearato), e/o un legante (ad esempio, amido, gomma di acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, cellulosa, derivati di cellulosa). Altre forme di dosaggio solide includono polvere, marume, soluzione o sospensione (ad esempio, in carbonato di propilene, oli vegetali o trigliceridi) incapsulata/o in una capsula di gelatina.

Composizioni liquide farmaceuticamente somministrabili possono, ad esempio, essere preparate dissolvendo, disperdendo o sospendendo, eccetera, un composto divulgato e/o descritto nella presente e additivi farmaceutici facoltativi in un trasportatore (ad esempio acqua, soluzione salina, destrosio acquoso, glicerolo, glicoli, etanolo o simili) per formare una soluzione o una sospensione. Soluzioni iniettabili possono essere preparate in forme convenzionali, come soluzioni o sospensioni liquide, come emulsioni, o in forme solide adatte per la dissoluzione o la sospensione in liquido prima dell'iniezione. La percentuale del composto contenuto in tali composizioni parenterali dipende, ad esempio, dalla natura fisica del composto, dall'attività del composto e dalle necessità del soggetto. Tuttavia, si possono impiegare percentuali di ingrediente attivo da 0,01% a 10% in soluzione, e possono essere superiori se la composizione è un solido che sarà successivamente diluito ad un'altra concentrazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprenderà da circa 0,2 a 2% di un composto divulgato e/o descritto nella presente in soluzione.

Composizioni farmaceutiche dei composti divulgati e/o descritti nella presente possono anche essere somministrate alle vie respiratorie come un aerosol o una soluzione per un nebulizzatore, o come polvere microfine per insufflazione, da sola o in combinazione con un trasportatore inerte come lattosio. In tal caso, le particelle della composizione farmaceutica possono avere diametri inferiori a 50 micron, o, in alcune forme di realizzazione, inferiori a 10 micron.

In aggiunta, composizioni farmaceutiche possono includere un composto divulgato e/o descritto nella presente e uno o più agenti medicinali, agenti farmaceutici e adiuvanti aggiuntivi. Agenti medicinali e farmaceutici adatti includono quelli descritti nella presente.

Kit

Sono forniti anche articoli di fabbricazione e kit contenenti qualsiasi dei composti o delle composizioni farmaceutiche forniti nella presente. L'articolo di fabbricazione può comprendere un contenitore con un'etichetta. Contenitori adatti includono, ad esempio, flaconi, fiale e provette. I contenitori possono essere formati a partire da una varietà di materiali quali vetro o plastica. Il contenitore può contenere una composizione farmaceutica fornita nella presente. L'etichetta sul contenitore può indicare che la composizione farmaceutica è usata per prevenire, trattare o sopprimere una condizione descritta nella presente, e può anche dare indicazioni per l'uso *in vivo* o *in vitro*.

In un aspetto, nella presente sono forniti kit contenenti un composto o una composizione descritti nella presente e istruzioni per l'uso. I kit possono contenere istruzioni per l'uso nel trattamento di una cardiopatia in un individuo o un soggetto che ne necessita. Un kit può in aggiunta contenere qualsiasi materiale o apparecchiatura che può essere usato/a nella somministrazione del composto o della composizione, come fiale, siringhe o sacche EV. Un kit può anche contenere un imballaggio sterile.

Combinazioni

I composti e le composizioni descritti e/o divulgati nella presente possono essere somministrati da soli o in combinazione con altre terapie e/o agenti terapeutici utili nel trattamento dei disturbi, delle malattie o delle condizioni summenzionati.

I composti e le composizioni descritti e/o divulgati nella presente possono essere combinati con una o più altre terapie per trattare una cardiopatia, come HCM o HFpEF. In alcune forme di realizzazione, l'una o più terapie includono terapie che ritardano la progressione di insufficienza cardiaca sottoregolando la stimolazione neuroormonale del cuore e tentando di prevenire il rimodellamento cardiaco (ad esempio ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), β -bloccanti, antagonisti del recettore dell'aldosterone, o inibitori dell'endopeptidasi neurale). In alcune forme di realizzazione, l'una o più terapie includono terapie che migliorano la funzione cardiaca stimolando la contrattilità cardiaca (ad esempio, agenti inotropi positivi, come l'agonista β -adrenergico dobutamina o l'inibitore della fosfodiesterasi milrinone). In altre forme di realizzazione, l'una o più terapie includono terapie che riducono il precarico cardiaco (ad esempio diuretici, come furosemide) o il postcarico (vasodilatatori di qualsiasi classe, inclusi, ma senza limitarsi, bloccanti dei canali del calcio, inibitori della fosfodiesterasi, antagonisti del recettore dell'endotelina, inibitori della renina, o modulatori della miosina del muscolo liscio).

I composti e le composizioni descritti e/o divulgati nella presente possono essere combinati con una o più altre terapie per trattare HCM o HFpEF. In alcune forme di realizzazione, i composti e/o le composizioni possono essere combinati con un β -bloccante, verapamil e/o disopiramide.

Metodo di sintesi generale

Composti di Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik) saranno ora descritti facendo riferimento a schemi di sintesi illustrativi per la loro preparazione generale di seguito e agli esempi specifici che seguono. I tecnici riconosceranno che, per ottenere i vari composti nella presente, materiali di partenza possono essere adeguatamente selezionati in modo che i sostituenti desiderati in definitiva verranno portati attraverso lo schema di reazione con o senza protezione ove appropriato per rendere il prodotto desiderato. In alternativa, può essere necessario o desiderabile impiegare, in luogo del sostituito desiderato in definitiva, un gruppo adatto che può essere portato attraverso lo schema di reazione ove appropriato con il sostituito desiderato. In aggiunta, un tecnico del ramo riconoscerà che gruppi protettivi possono essere usati per proteggere certi gruppi funzionali (gruppi ammino, carbossi o catena laterale) da condizioni di reazione, e che tali gruppi sono rimossi in

condizioni standard quando appropriato. Se non diversamente specificato, le variabili sono come definite sopra in riferimento alla Formula (1), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik).

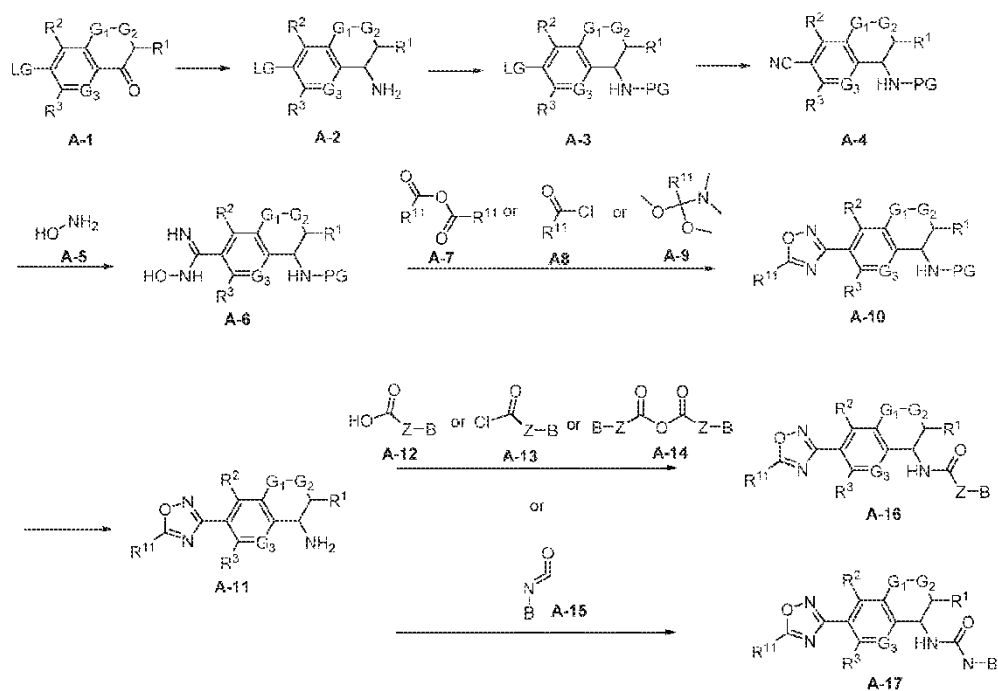
Laddove si desideri ottenere un particolare enantiomero di un composto, questo può essere assolto da una corrispondente miscela di enantiomeri usando qualsiasi procedura convenzionale adatta per separare o risolvere enantiomeri. Perciò, per esempio, derivati diastereomerici possono essere prodotti mediante reazione di una miscela di enantiomeri, ad esempio un racemo, e un composto chirale appropriato. I diastereomeri possono poi essere separati mediante qualsiasi mezzo conveniente, ad esempio mediante cristallizzazione, e l'enantiomero desiderato può essere recuperato. In un altro processo di risoluzione, un racemo può essere separato usando cromatografia liquida ad alta prestazione chirale. In alternativa, se desiderato, un particolare enantiomero può essere ottenuto usando un intermedio chirale appropriato in uno dei processi descritti.

Cromatografia, ricristallizzazione e altre procedure di separazione convenzionali possono anche essere usate con intermedi o prodotti finali laddove si desideri ottenere un particolare isomero di un composto o purificare altrimenti un prodotto di una reazione.

Metodi generali per preparare composti descritti nella presente sono raffigurati in metodi esemplificati di seguito. Gruppi variabili negli schemi forniti nella presente sono definiti come per la Formula (1), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), e (Ik), o qualsiasi loro variazione. Altri composti descritti nella presente possono essere preparati mediante metodi simili.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema A.

Schema A

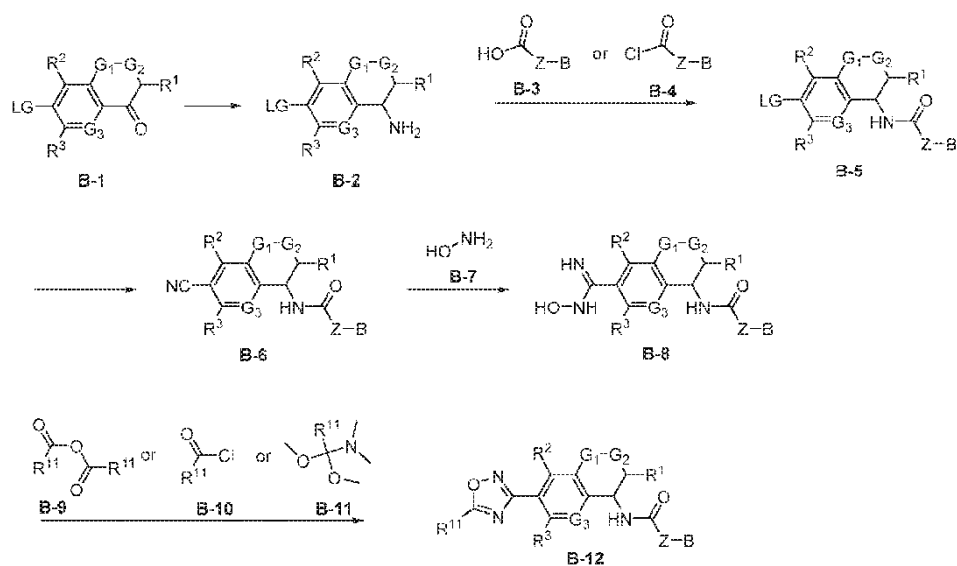


"or" = o

in cui G₁, G₂, G₃, R¹, R², R³, R¹¹, Z, e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, LG è un gruppo uscente, e PG è un gruppo protettivo.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema B.

Schema B

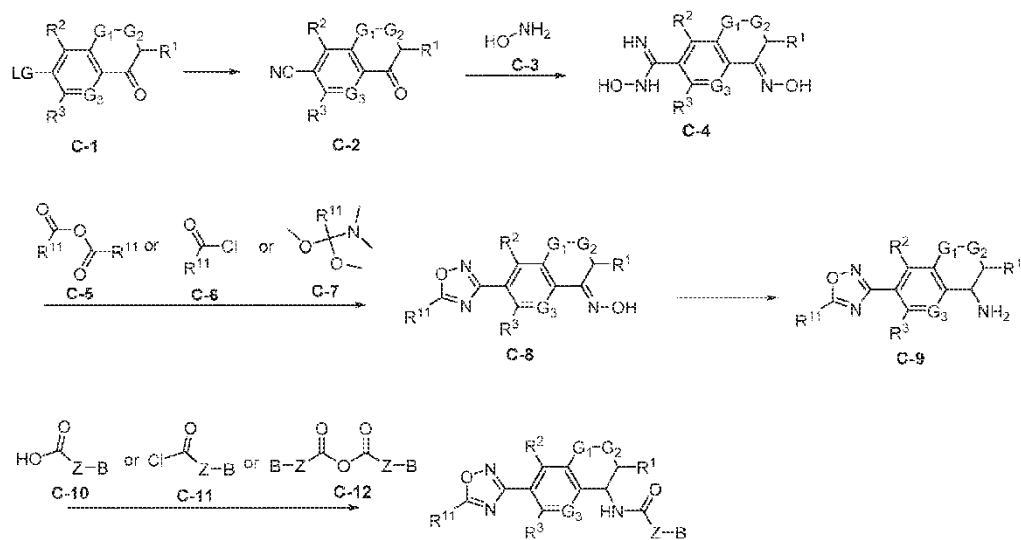


“or” = o

in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , Z , e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, e LG è un gruppo uscente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema C.

Schema C

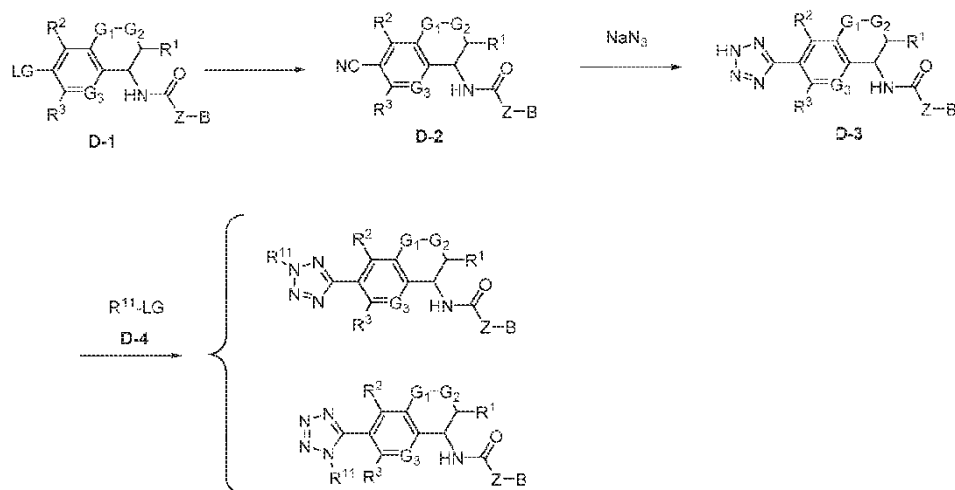


“or” = o

in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , Z , e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, e LG è un gruppo uscente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema D.

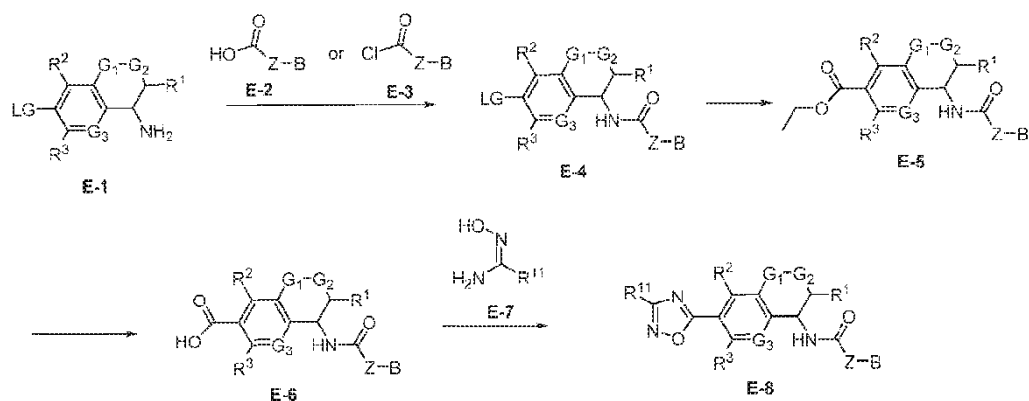
Schema D



in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , Z , e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, e LG è un gruppo uscente.

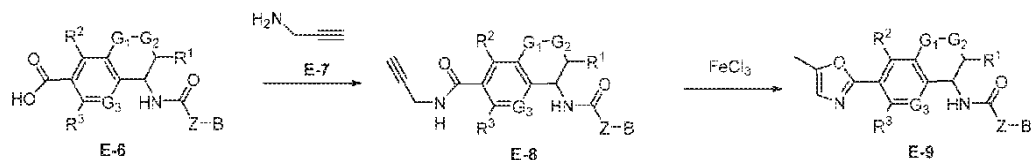
In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo uno qualsiasi degli Schemi E1, E2, E3 e E4.

Schema E1

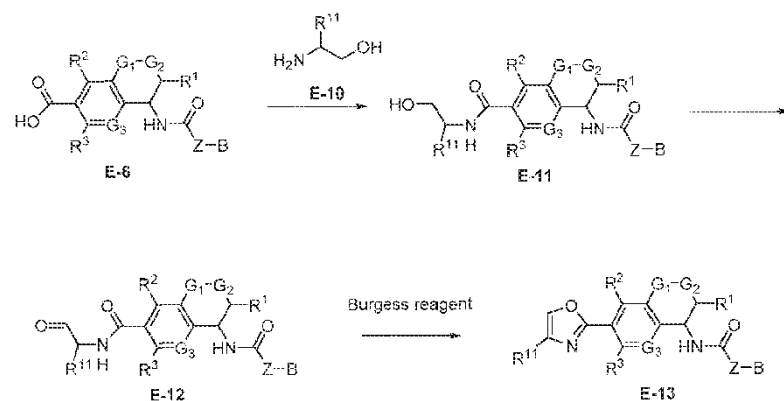


"or" = o

Schema E2

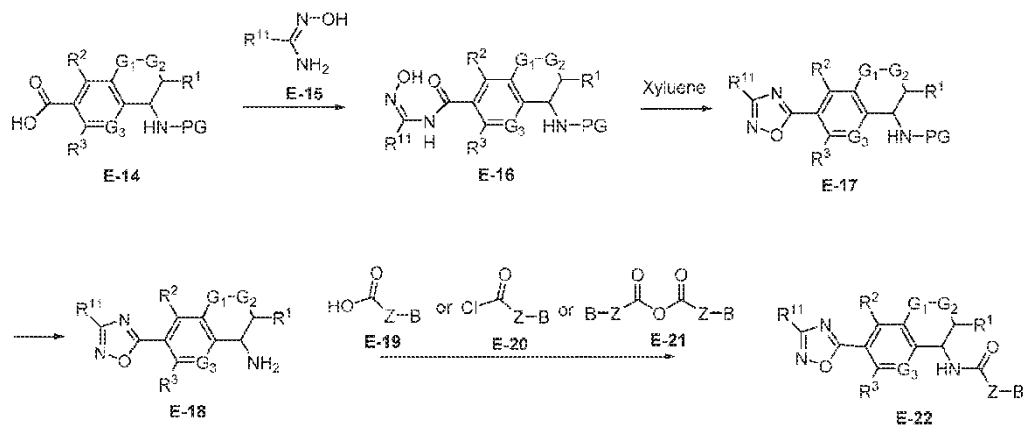


Schema E3



"Burgess reagent" = reagente di Burgess

Schema E4



"Xylene" = Xilene

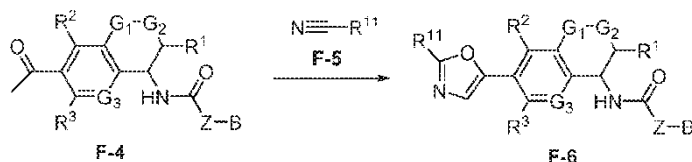
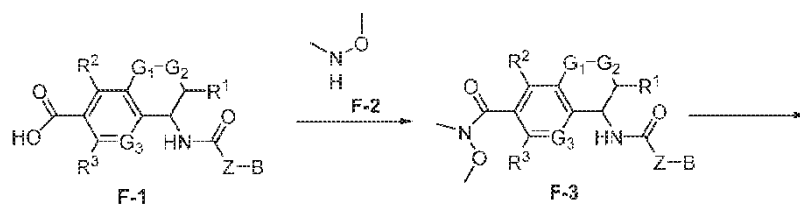
"or" = o

in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , Z, e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione

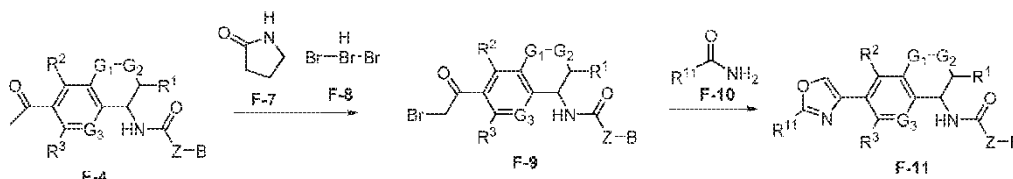
illustrata in dettaglio nella presente, LG è un gruppo uscente, e PG è un gruppo protettivo.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo uno qualsiasi degli Schemi F1, F2, e F3.

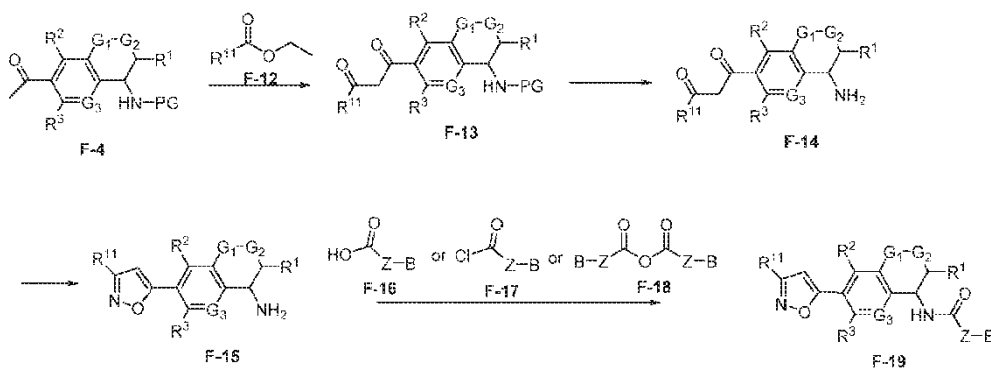
Schema F1



Schema F2



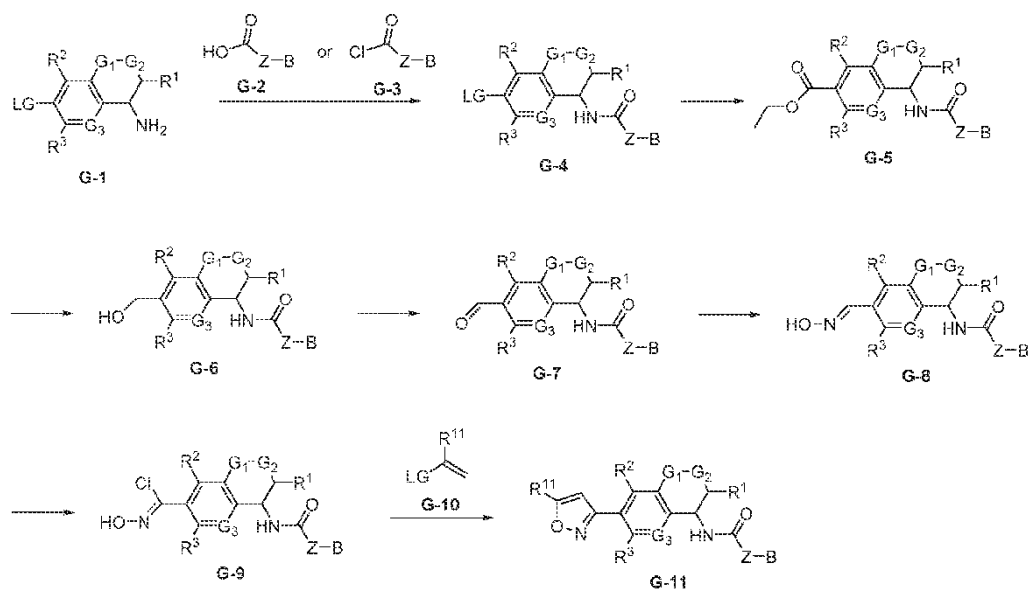
Schema F3



in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , Z , e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, e PG è un gruppo protettivo.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema G.

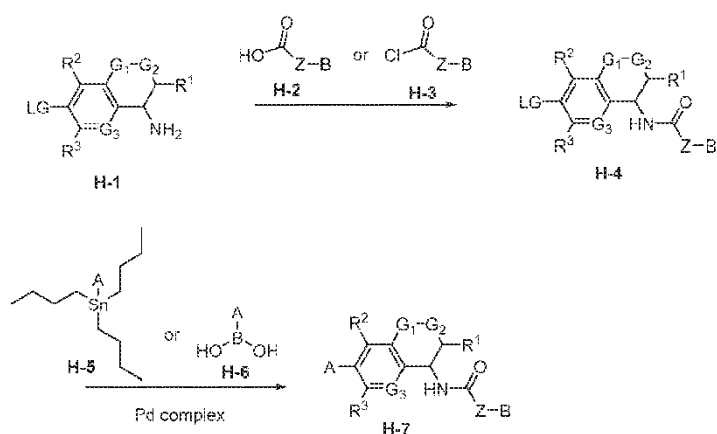
Schema G



in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , Z, e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, e LG è un gruppo uscente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema H.

Schema H



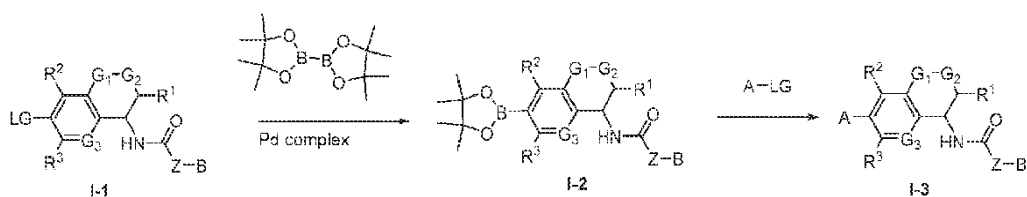
"or" = o

"Pd complex" = *Complesso di Pd*

in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , Z , A , e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, e LG è un gruppo uscente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema I.

Schema I

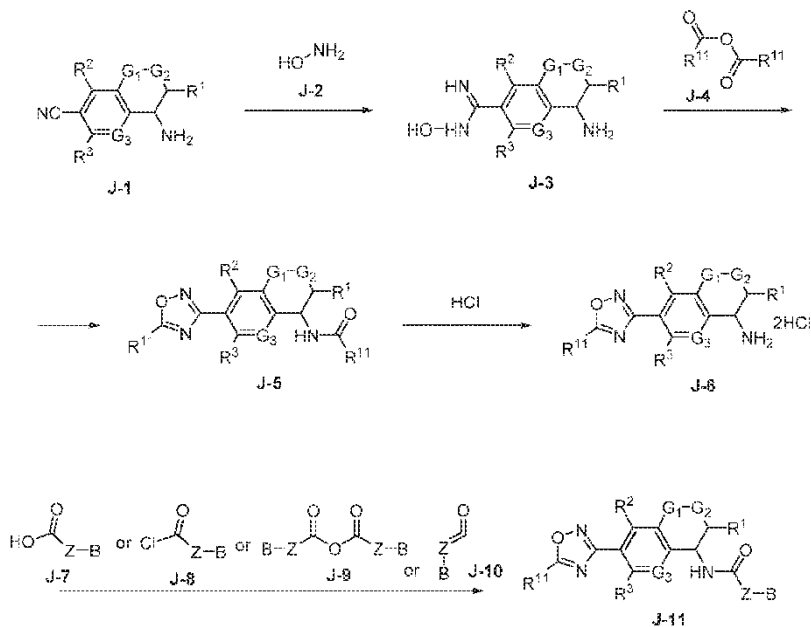


"Pd complex" = *Complesso di Pd*

in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , Z , A , e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, e LG è un gruppo uscente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema J.

Schema J

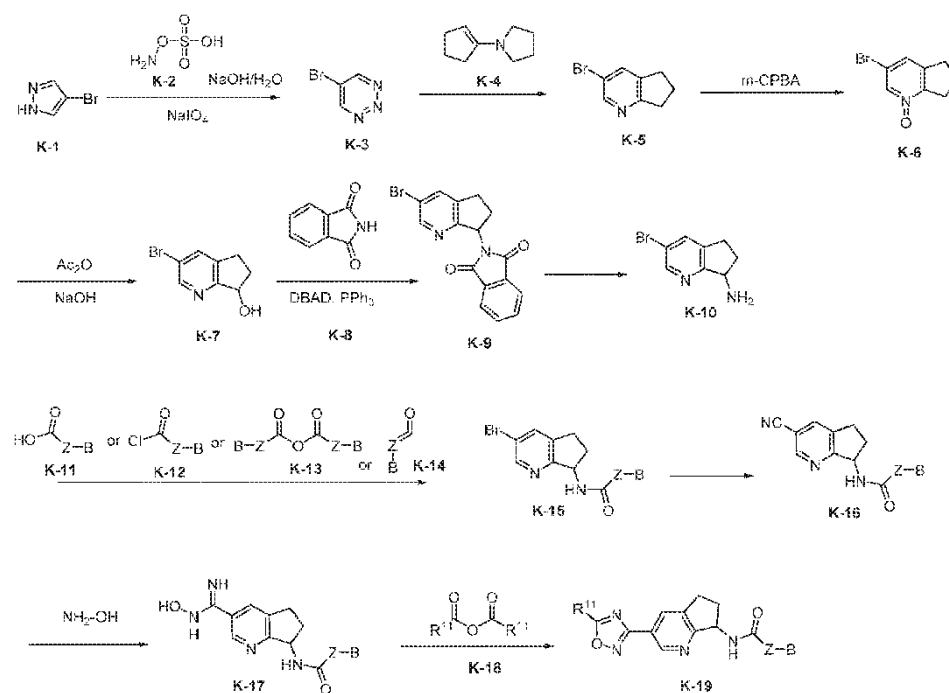


“or” = o

in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , Z , B , e R^{11} sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema K.

Schema K

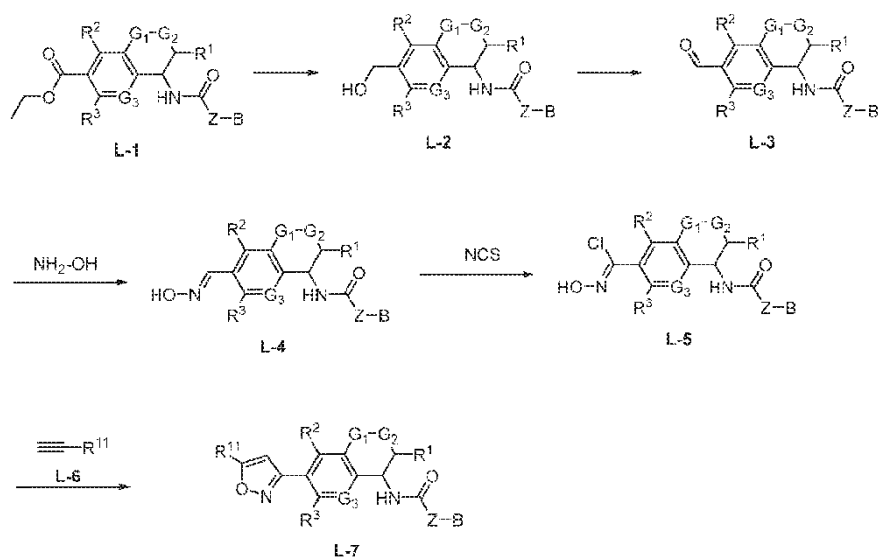


“or” = o

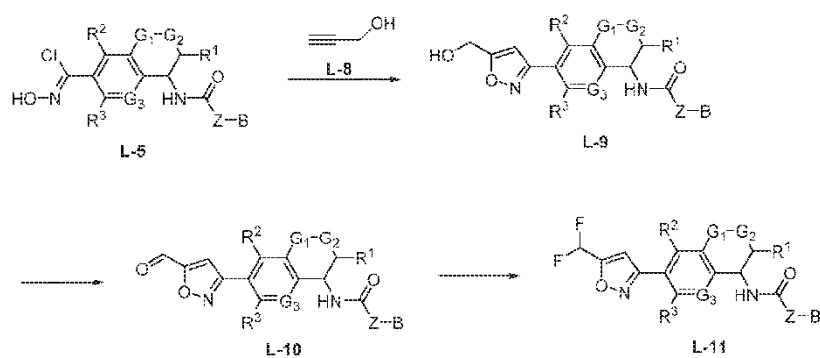
in cui Z , B , e R^{11} sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo gli Schemi L1 e L2.

Schema L1



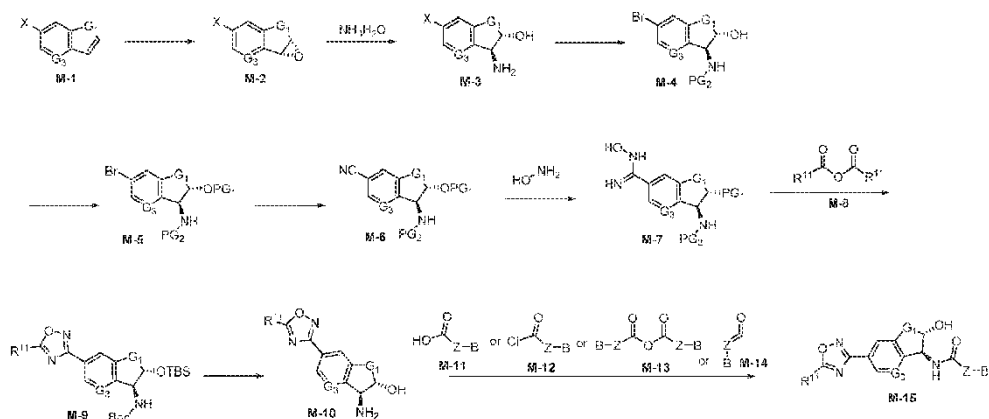
Schema L2



in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , Z , B , e R^{11} sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema M.

Schema M

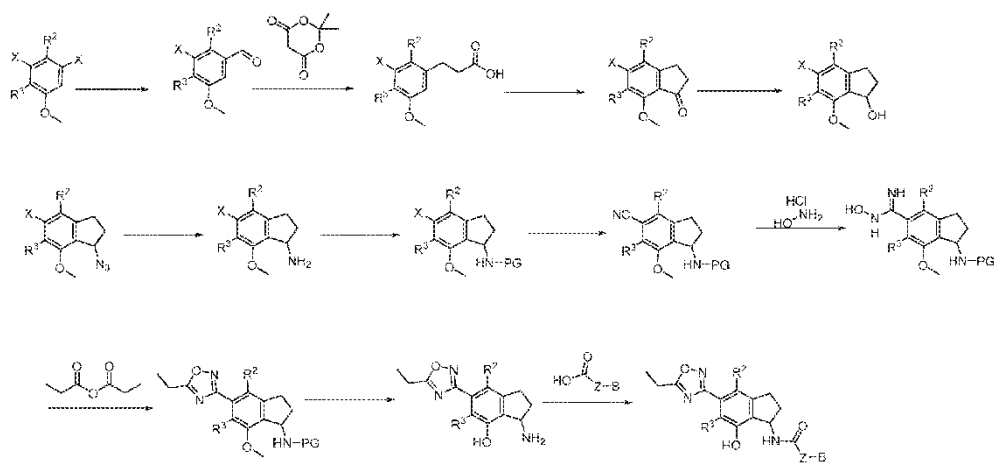


“or” = o

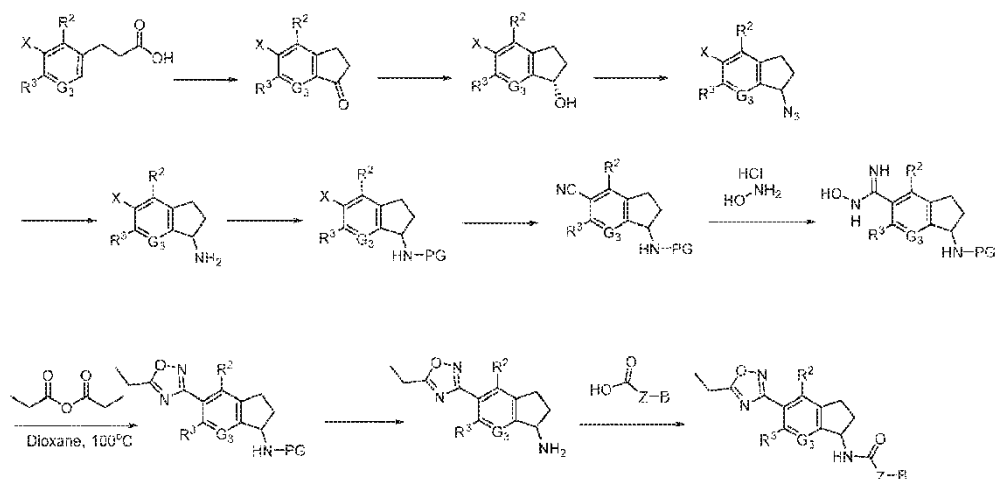
in cui G₁, G₂, R¹, R², R³, Z, B, e R¹¹ sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo gli Schemi N1 e N2.

Schema N1



Schema N2

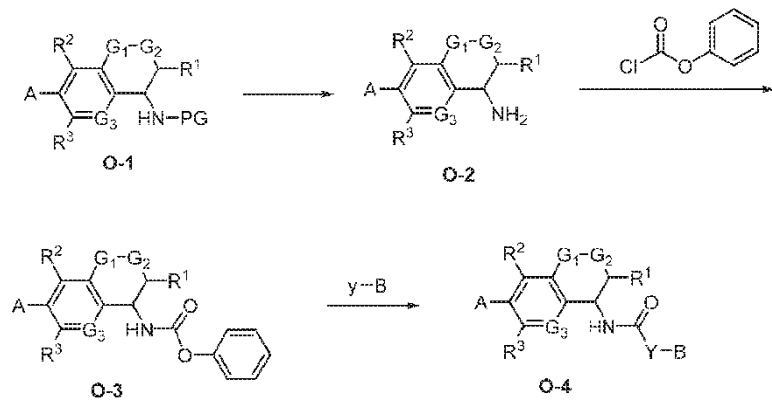


“Dioxane” = Diossano

in cui G_3 , R^2 , R^3 , Z , e B sono come definiti per la Formula (I), o qualsiasi sua variazione illustrata in dettaglio nella presente, X è un alogeno, e PG è un gruppo protettivo.

In alcune forme di realizzazione, composti forniti nella presente possono essere sintetizzati secondo lo Schema O.

Schema O



in cui G_1 , G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , A , e B sono come definiti nella presente per la Formula (I), o qualsiasi sua variante illustrata in dettaglio nella presente, PG è un gruppo protettivo, y è $HO-$, $HN(R^9)-$, o HOR^y- , e Y è $-O-$, $-N(R^9)-$, o $-OR^y-$.

Esempi non limitativi particolari sono forniti nella sezione Esempi di seguito.

ESEMPI

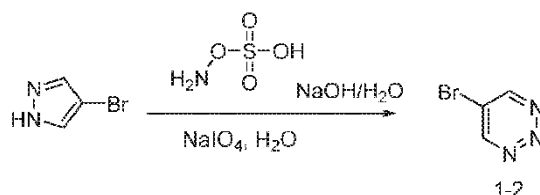
I seguenti esempi sono offerti per illustrare, ma non limitare, le composizioni, gli usi e i metodi forniti nella presente. I composti sono preparati usando i metodi generali descritti sopra.

In tutti gli esempi sono usate le seguenti abbreviazioni: TEA (trimetilammina), DCM (diclorometano), (Boc)₂O (di-terz-butil dicarbonato), EA (etil acetato), PE (etere di petrolio), DMF (N,N-dimetilformammide), DIEA (N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina), HATU (1-[Bis(dimetilammino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-ossido esafluorofosfato), HOAt (1-idrossi-7-azabenzotriazolo), HOBt (idrossibenzotriazolo), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimmide), MeOH (metanolo), EtOH (etanolo), iPrOH (propan-2-olo), ACN (acetonitrile), TFA (acido trifluoroacetico), DPPA (difenilfosforil azoturo), DBU (1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene), THF (tetraidrofurano), PPh₃ (trifenilfosfano), MP (materiale di partenza), Es. (esano), NCS (N-clorosuccinimide), t.a. (temperatura ambiente), DCE (dicloroetano), FA (acido formico), CHCl₃ (cloroformio), BnBr (benzil bromuro), HCl (idrogeno cloruro), equiv (equivalente), e DSC (bis(2,5-diossopirrolidin-1-il)carbonato).

Esempio 1

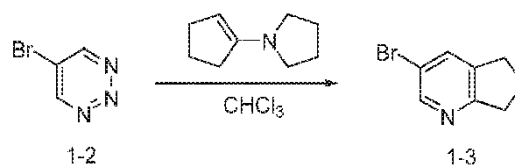
Sintesi di Composto 17

1. Sintesi di Intermedio 1-2:



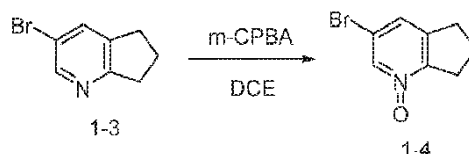
A una soluzione di 4-bromo-1H-pirazolo (50 g, 340 mmol, 1,0 equiv) in idrossido di sodio (3,7 N, 555 ml) è stato aggiunto acido (amminoossi)solfonico (116 g, 1,0 mol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata per 30 minuti ed estratta con DCM (500 ml). Lo strato organico è stato lavato con salamoia (200 ml) due volte, essiccato su sodio solfato anidro, concentrato a pressione ridotta, e versato in DCM (400 ml) e acqua (200 ml). Alla soluzione risultante è stato aggiunto NaIO₄ (147 g, 685 mmol, 2,0 equiv) a 0 °C. La miscela è stata agitata durante la notte, diluita con DCM (500 ml), lavata con salamoia (200 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a procurare 25 g di 5-bromo-1,2,3-triazina come un olio marrone.

2. Sintesi di Intermedio 1-3:



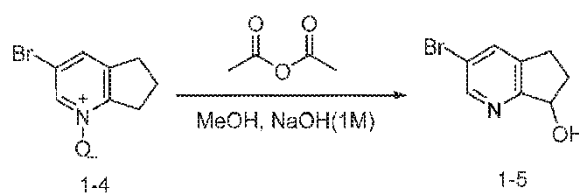
A una soluzione di 5-bromo-1,2,3-triazina (25 g, 156 mmol, 1,0 equiv) in CHCl_3 (500 ml) è stata aggiunta 1-(ciclopent-1-en-1-il)pirrolidina (25,8 g, 188 mmol, 1,1 equiv). La miscela è stata agitata a 45 °C per 1 ora, diluita con DCM (500 ml), lavata con salamoia (300 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 10/90) a dare 11 g (36%) di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridina come un solido marrone.

3. Sintesi di Intermedio 1-4:



A una soluzione di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridina (11,9 g, 60,0 mmol, 1,0 equiv) in DCE (120 ml) è stato aggiunto *m*-CPBA (20,7 g, 120 mmol, 2,0 equiv). La miscela è stata agitata a 70 °C durante la notte, raffreddata fino a t.a., diluita con DCM (200 ml), lavata con soluzione satura di sodio bicarbonato (200 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (MeOH/DCM, 10/90) a procurare 12 g (93%) di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-1-yl-1-olato come un solido biancastro.

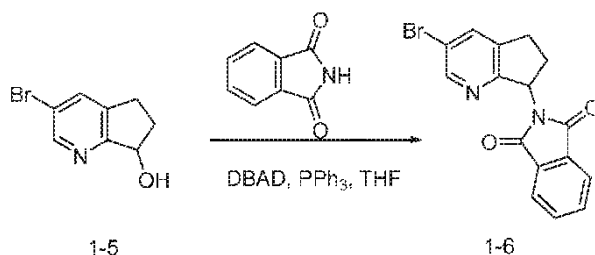
4. Sintesi di Intermedio 1-5:



Una soluzione di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-1-yl-1-olato (12,2 g, 57,0 mmol, 1,0 equiv) in anidride acetica (30 ml) è stata agitata a 110 °C per 3 ore, raffreddata a t.a., concentrata a pressione ridotta, e

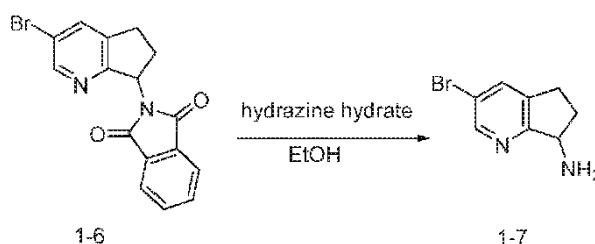
versata in una soluzione di NaOH (1 N, 30 ml) e MeOH (30 ml). La miscela è stata agitata durante la notte a t.a., diluita con EA (300 ml), lavata con salamoia (100 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 50/50) a procurare 5,7 g (47%) di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-olo come un solido marrone.

5. Sintesi di Intermedio 1-6:



A una soluzione di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-olo (5,8 g, 27,1 mmol, 1,0 equiv) in THF (100 ml) sono stati aggiunti 2,3-diidro-1*H*-isoindol-1,3-dione (4,4 g, 29,9 mmol, 1,1 equiv), PPh₃ (8,9 g, 34,0 mmol, 1,25 equiv), e DBAD (7,52 g, 32,7 mmol, 1,21 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata per 3 ore, diluita con EA (300 ml), lavata con salamoia (100 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 10/90) a procurare 7,3 g (79%) di 2-[3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-il]-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1,3-dione come un solido marrone.

6. Sintesi di Intermedio 1-7:

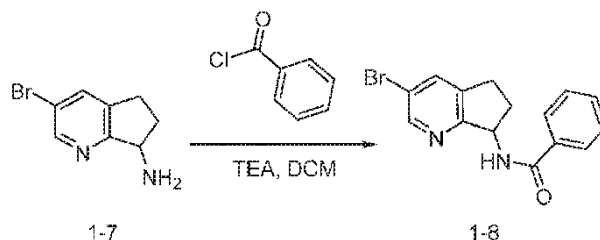


“hydrazine hydrate” = idrazina idrato

A una soluzione di 2-[3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-il]-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1,3-dione (7,6 g, 22,2 mmol, 1,0 equiv) in etanolo (80 ml) è stata aggiunta idrazina idrato (4,4 g, 88,7 mmol, 4,0 equiv). La miscela è stata agitata a 80 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (MeOH/DCM, 15/85) a procurare 1,5 g (32%) di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-

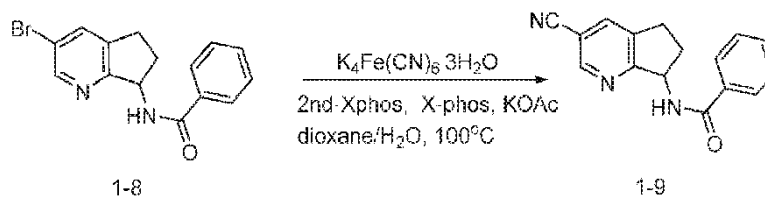
ciclopenta[b]piridin-7-ammina come un solido marrone.

7. Sintesi di Intermedio 1-8:



A una soluzione di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ammina (480 mg, 2,3 mmol, 1,0 equiv) in DCM (10 ml) raffreddata a 0 °C sono stati aggiunti benzoil cloruro (317 mg, 2,3 mmol, 1,0 equiv) e TEA (114 mg, 1,1 mmol, 0,05 equiv). La miscela è stata agitata per 30 minuti, diluita con EA (100 ml), lavata con salamoia (30 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 30/70) a procurare 240 mg (34%) di *N*-[3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-il]benzammide come un solido bianco.

8. Sintesi di Intermedio 1-9:



"2nd-XPhos" = 2*a*-XPhos

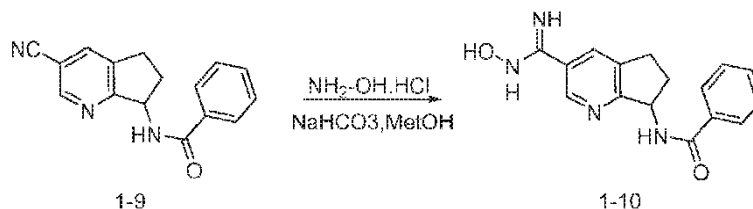
"X-Phos" = X-Phos

"dioxane" = diossano

A una soluzione di *N*-[3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-il]ammide (230 mg, 0,7 mmol, 1,0 equiv) in una miscela di diossano (6 ml) e acqua (6 ml) sono stati aggiunti $\text{FeK}_4(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (376 mg, 1,2 equiv), 2*a*-XPhos (112 mg, 0,2 equiv), X-Phos (72 mg, 0,2 equiv), e KOAc (214 mg, 2,2 mmol, 3,0 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 90 °C durante la notte, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (50 ml), lavata con salamoia (20 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 30/70) a procurare 100 mg (52%) di *N*-[3-ciano-5*H*,6*H*,7*H*-

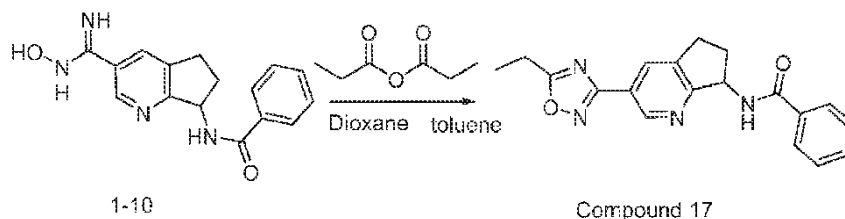
ciclopenta[b]piridin-7-il]benzammide come un solido biancastro.

9. Sintesi di Intermedio 1-10:



A una soluzione di *N*-[3-ciano-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]benzammide (100 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv) in MeOH (8 ml) sono stati aggiunti idrossilammina idrogeno cloruro (79 mg, 1,15 mmol, 3,0 equiv) e sodio bicarbonato (128 mg, 1,5 mmol, 4,0 equiv). La miscela è stata agitata a 80 °C per 2 ore e concentrata a pressione ridotta a procurare 110 mg di *N*-[3-(*N*-idrossicarbamimidoil)-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]benzammide come un solido biancastro.

10. Sintesi di Composto 17:



“Dioxane” = Diossano

“toluene” = toluene

“Compound 17” = Composto 17

A una soluzione di *N*-[3-(*N*-idrossicarbamimidoil)-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]benzammide (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv) in diossano (8 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (0,8 ml). La miscela è stata agitata a 90 °C per 2 ore e concentrata a pressione ridotta. La miscela è stata ridisciolta in toluene (3 ml) e scaldata a 150 °C per 2 ore. La miscela è stata poi raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 µm, 19*150 mm; fase mobile, acqua (0,05% NH₃H₂O) e ACN (24,0% ACN fino a 54,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 220 nm. Ciò è risultato in 5,9 mg (5%) di *N*-(3-(5-etil-

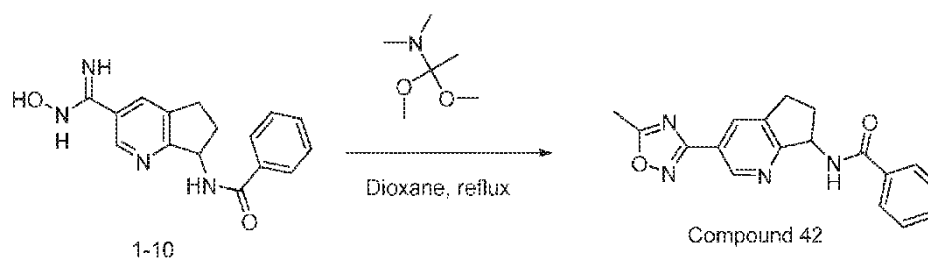
1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)benzammide (Composto 17) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 335 (M+H). ¹H-NMR: (CDCl₃, ppm): 8,93 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 5,55 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,53 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,31 (m, 3H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 17:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|
| 108 | M+H=350 |

Esempio 2

Sintesi di Composto 42



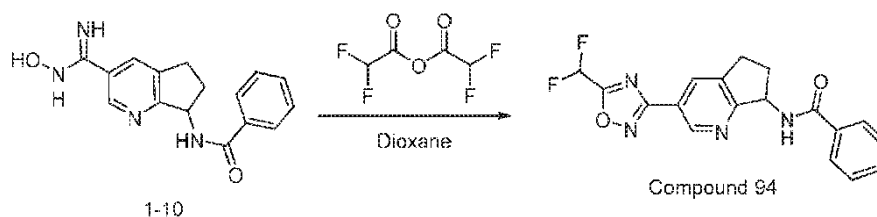
“Dioxane, reflux” = Diossano, riflusso

“Compound 42” = Composto 42

A una soluzione di *N*-[3-(*N*-idrossicarbamimidoil)-5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il]benzammide (80 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv) in diossano (6 ml) è stata aggiunta (1,1-dimetossietil)dimetilammina (144 mg, 1,08 mmol, 4,0 equiv). La miscela è stata agitata a 90 °C per 2 ore, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (Colonna, XBridge, C18, Shield RP, 19*150 mm 5 µm; fase mobile, acqua con 0,05% NH₃H₂O e ACN (20,0% ACN fino a 48,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 210/254 nm. Questa purificazione ha procurato 7,6 mg (9%) di *N*-(3-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)benzammide (Composto 42) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 321 (M+H). ¹H-NMR: (300 MHz, Metanolo-*d*₄, ppm) δ 9,02 - 8,95 (m, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 2H), 5,62 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,22 - 2,93 (m, 2H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,11 (dq, *J* = 12,8, 9,0 Hz, 1H).

Esempio 3

Sintesi di Composto 94



“Dioxane” = Diossano

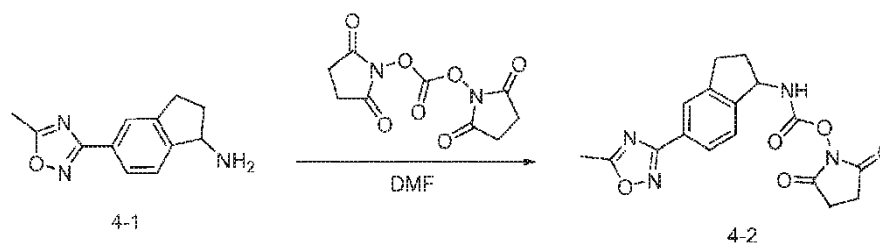
“Compound 94” = Composto 94

A una soluzione di *N*-[3-(*N*-idrossicarbamimidoil)-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]benzammide (60 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv) in diossano (5 ml) è stato aggiunto 2,2-difluoroacetil 2,2-difluoroacetato (53 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata a 60 °C per 2 ore, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (Colonna, XBridge, C18, Shield RP, 19*150 mm, 5 µm; fase mobile, acqua con 0,05% NH₃H₂O e ACN (27,0% ACN fino a 57,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 210/254 nm. Questa purificazione ha procurato 7,5 mg (10%) di *N*-(3-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il)benzammide (Composto 94) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z*/ 357; ¹H-NMR: (300 MHz, Metanolo-*d*₄, ppm) δ 9,09 - 9,01 (m, 1H), 8,37 (dt, *J* = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,58 - 7,35 (m, 3H), 5,63 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,25 - 2,95 (m, 3H), 2,74 (dtd, *J* = 12,9, 8,1, 2,9 Hz, 1H), 2,13 (dq, *J* = 12,8, 9,1 Hz, 1H).

Esempio 4

Sintesi di Composto 62

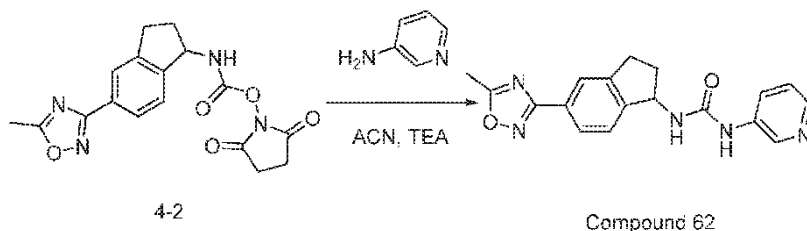
1. Sintesi di Intermedio 4-2:



A una soluzione di 5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina (200 mg, 0,93 mmol, 1,00

equiv) in DMF (10 ml) è stato aggiunto DSC (432 mg, 1,69 mmol, 1,82 equiv). Dopo agitazione per 2 ore a temperatura ambiente e 4 ore a 60 °C, la soluzione risultante è stata diluita con EA (60 ml). La miscela è stata lavata con acqua (30 ml) due volte e salamoia (30 ml), essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a procurare 260 mg di 2,5-diossopirrolidin-1-il *N*-[5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido giallo. Questo solido giallo è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LRMS (ES) *m/z* 357 (M+H).

2. Sintesi di Composto 62:



“Compound 62” = Composto 62

A una soluzione di 2,5-diossopirrolidin-1-il *N*-[5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (60 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv) in ACN (5 ml) sono stati aggiunti piridin-3-ammina (40 mg, 0,43 mmol, 2,52 equiv) e TEA (100 mg, 0,99 mmol, 5,87 equiv). La miscela è stata agitata a 80 °C per 4 ore, concentrata sotto vuoto, e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 µm, 19*150 mm; fase mobile, acqua (0,05% NH₃. H₂O) e ACN (20,0% ACN fino a 50,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 254 nm. Ciò è risultato in 10 mg (18%) di 1-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-3-(piridin-3-il)urea (Composto 62) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 336 (M+H). ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (d, *J*= 4,6 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,24 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 2,88 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 1H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 62:

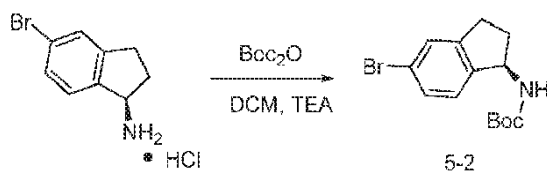
| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> | Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
|-------------|----------------------|-------------|----------------------|

| | | | |
|----|-----------|-----|---------|
| 31 | M+H=335,1 | 86 | M+H=335 |
| 33 | M+H=336 | 87 | M+H=326 |
| 34 | M+H=325 | 88 | M+H=325 |
| 43 | M+H=337 | 89 | M+H=325 |
| 44 | M+H=325 | 96 | M+H=337 |
| 45 | M+H=338 | 97 | M+H=337 |
| 46 | M+H=325 | 98 | M+H=337 |
| 47 | M+H=338 | 105 | M+H=325 |
| 48 | M+H=325 | 106 | M+H=338 |
| 63 | M+H=341 | 107 | M+H=324 |
| 64 | M+H=326 | 109 | M+H=336 |
| 65 | M+H=324 | 110 | M+H=337 |
| 66 | M+H=324,1 | 111 | M+H=338 |
| 85 | M+H=336 | 112 | M+H=339 |

Esempio 5

Sintesi di Composto 100

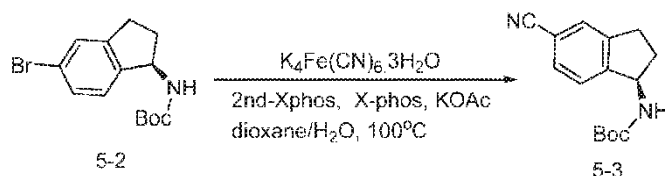
1. Sintesi di Intermedio 5-2:



A una soluzione di (1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato (44,4 g, 178,8 mmol, 1 equiv) in DCM (330 ml) a 0 °C è stato aggiunto TEA (39,8 g, 393,3 mmol, 2,2 equiv) e una soluzione di (Boc)₂O (42,9 g, 196,3 mmol, 1,1 equiv) in DCM (120 ml) goccia a goccia nell'arco di un periodo di 1 ora. La miscela è stata agitata a t.a. per 3 ore. È stata aggiunta acqua (500 ml) e la miscela è stata estratta con DCM (500 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati due volte con soluzione acquosa di NH₄Cl (500 ml) e due volte con

salamoia (500 ml), essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta a dare 57,4 g (92%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco.

2. Sintesi di Intermedio 5-3:



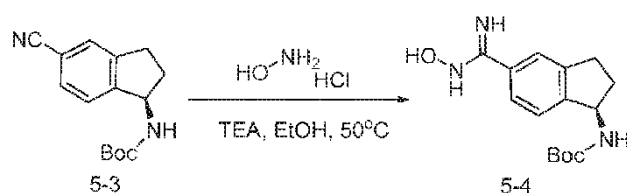
"2nd-XPhos" = 2*a*-XPhos

"X-Phos" = X-Phos

"dioxane" = diossano

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il] carbammato (57,4 g, 184 mmol, 1,0 equiv) in una miscela di diossano (285 ml) e acqua (285 ml) sono stati aggiunti acetato di potassio (36,0 g, 367 mmol, 2,0 equiv), $\text{K}_4\text{Fe(CN)}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (31,1 g, 73,5 mmol, 0,4 equiv), XPhos (1,3 g, 2,8 mmol, 0,015 equiv), e precatalizzatore XPhos di 2*a* generazione (2,2 g, 2,8 mmol, 0,015 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 100 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., e filtrata per rimuovere i solidi. Lo strato acquoso è stato estratto con EA (500 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 , concentrati a pressione ridotta, e triturtati con una miscela di etil acetato ed esani (300 ml, 1/10) a dare 42 g (88%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-ciano-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido giallo chiaro. LRMS (ES) m/z 203 (M+H-56).

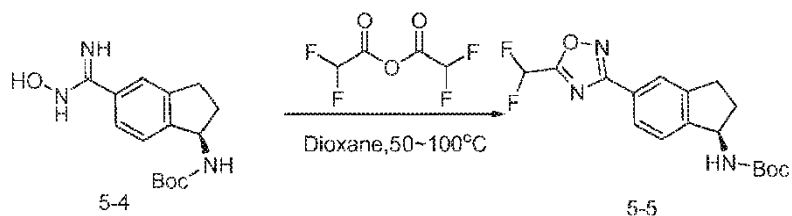
3. Sintesi di Intermedio 5-4:



A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-ciano-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (42,2 g, 163,4 mmol, 1 equiv) in etanolo (420 ml) sono stati aggiunti idrossilammina cloridrato (22,7 g, 326,7 mmol, 2,0 equiv) e TEA (33,1 g, 326,7 mmol mol, 2,0 equiv). La miscela è stata agitata a 50 °C per 4 ore, concentrata a pressione ridotta, disciolta in EA (1 L), lavata con acqua, essiccata su Na_2SO_4 , e concentrata a pressione ridotta a dare 54,6 g (98

g) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido biancastro. LRMS (ES) *m/z* 292 (M+H).

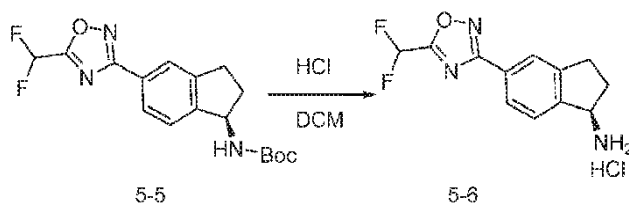
4. Sintesi di Intermedio 5-5:



“Dioxane” = Diossano

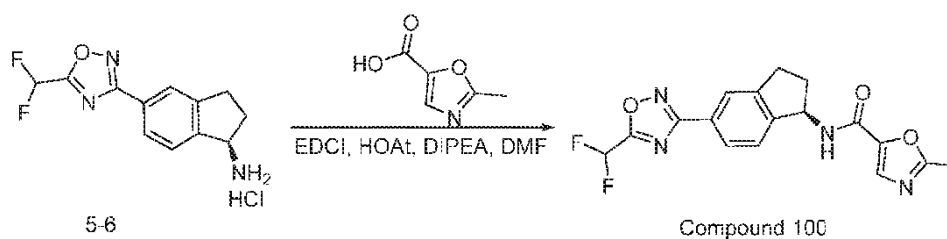
A una soluzione *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (54,6 g, 187,4 mmol, 1 equiv) in diossano (500 ml) è stato aggiunto 2,2-difluoroacetyl 2,2-difluoroacetato (34,2 g, 196,8 mmol, 1,05 equiv). La miscela è stata agitata a 50 °C per 1 ora e a 100 °C per 2 ore. La soluzione è stata poi raffreddata fino a t.a. e versata in acqua (500 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con EA (500 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (1 L), essiccati su Na₂SO₄ e concentrati a pressione ridotta a dare 53,2 g (73%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 295 (M+H-56).

5. Sintesi di Intermedio 5-6:



A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (53,2 g, 151,4 mmol, 1 equiv) in DCM (375 ml) è stato aggiunto HCl (4 M in diossano, 125 ml, 4,1 mol, 27,2 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. per 3 ore e diluita con etil acetato (300 ml). Il precipitato è stato raccolto ed essiccato sotto alto vuoto a dare 44 g (94%) di (1*R*)-5-[5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato come un solido biancastro. LRMS (ES) *m/z* 235 (M+H-17).

6. Sintesi di Composto 100:



“Compound 100” = Composto 100

A una soluzione di acido 2-metil-1,3-ossazol-5-carbossilico (10,0 g, 78,3 mmol, 1,0 equiv) in DMF (220 ml) sono stati aggiunti HOAt (16,0 g, 117,4 mmol, 1,5 equiv), EDCI (22,5 g, 117,4 mmol, 1,5 equiv), e DIEA (40,5 g, 313,1 mmol, 4,0 equiv). La miscela è stata agitata per 15 minuti ed è stato aggiunto (1R)-5-[5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina cloridrato (22,6 g, 78,3 mmol, 1,05 equiv). La miscela è stata lasciata in agitazione durante la notte. È stata aggiunta acqua ghiacciata (700 ml) e la miscela è stata agitata per 1 altra ora. Il precipitato è stato raccolto, disciolto in EA (500 ml), essiccato su Na₂SO₄ e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato triturato con una miscela di EA e PE (700 ml, 1/20) a dare 26 g del solido marrone chiaro. Questo lotto è stato combinato con un altro lotto realizzato usando la stessa procedura (ottenuti 7,5 g da 24,33 mmol di ammina). I prodotti combinati sono stati disciolti in una miscela di DCM e MeOH (500 ml, 10/1), concentrati a ~100 ml di volume, e diluiti con esano (1 L). Il precipitato è stato raccolto ed essiccato a dare 32,8 g di (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide (Composto 100) come un solido biancastro. LRMS (ES) m/z 361 (M+H). ¹H-NMR: (400 MHz, Cloroformio-d, ppm) δ 8,03 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,74 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,14 (ddd, J = 16,2, 8,9, 3,6 Hz, 1H), 3,02 (dt, J = 16,4, 8,3 Hz, 1H), 2,76 (dtd, J = 13,0, 7,9, 3,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,01 (dq, J = 13,0, 8,5 Hz, 1H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 100:

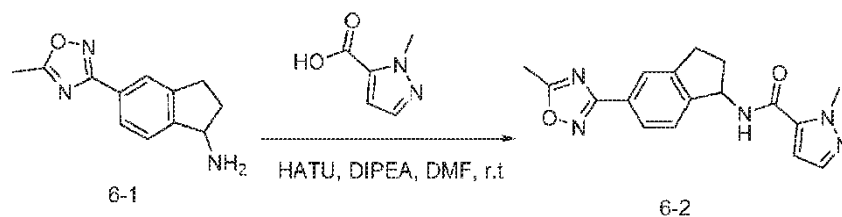
| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|-------------|---------------|
| 32 | M+H=371 | 99 | M+H=372 |
| 61 | M+H=374 | 101 | M+H=374 |
| 83 | M+H=361 | 102 | M+H=359 |

| | | | |
|----|-----------|-----|---------|
| 84 | M+NH4=379 | 103 | M+H=359 |
| 95 | M+H=373 | 104 | M+H=361 |

Esempio 6

Sintesi di Composto 107

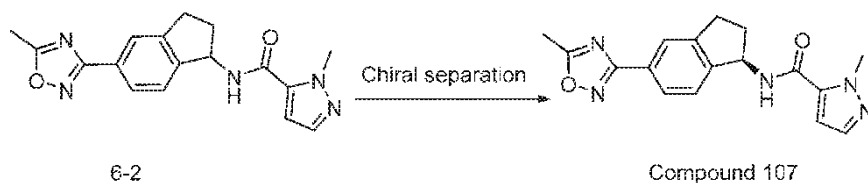
1. Sintesi di Intermedio 6-2:



"r.t." = t.a.

A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (205 mg, 1,6 mmol, 1,0 equiv) in DMF (6 ml) sono stati aggiunti DIEA (630 mg, 3,00 equiv) e HATU (928 mg, 2,44 mmol, 1,50 equiv). La miscela è stata agitata per 15 minuti ed è stata aggiunta 5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina (350 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv). La miscela è stata poi agitata durante la notte, diluita con EA (100 ml), lavata con salamoia (100 ml) tre volte, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/3) a dare 390 mg (74%) di 1-metil-*N*-[5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 324 (M+H).

2. Sintesi di Composto 107:



"Chiral separation" = Separazione chirale

"Compound 107" = Composto 107

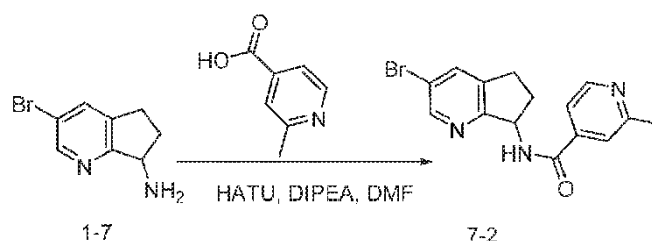
La miscela racemica (390 mg) è stata purificata mediante HPLC preparativa chirale con le seguenti condizioni. (Prep-HPLC-009): colonna, Chiralpak ID-2, 2*25 cm, 5 μ m; fase mobile, esano ed etanolo (mantenimento di

etanolo al 25,0% per 20 minuti); rivelatore, UV 220/254 nm. Questa separazione ha procurato 114,5 mg (29%) di (*R*)-1-metil-*N*-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 107) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 324 (M+H). $^1\text{H-NMR}$: (DMSO, 400 MHz, ppm): δ 8,84-8,82 (1H, d, $J = 8,0$), 7,89-7,86 (2H, m), 7,45-7,38 (2H, m), 6,92 (1H, s), 5,60-5,53 (1H, dd, $J = 8,4, 16,8$), 4,11 (3H, s), 3,10-3,04 (1H, m), 2,97-2,89 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,50 (1H, m), 2,07-1,97 (1H, m)

Esempio 7

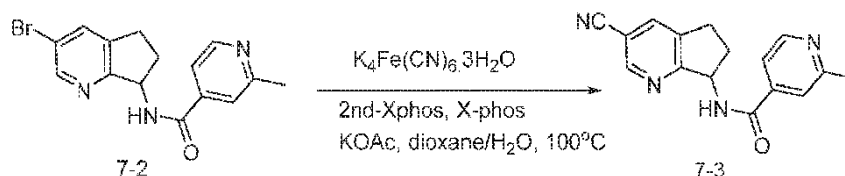
Sintesi di Composto 108

1. Sintesi di Intermedio 7-2:



A una soluzione di 3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ammina (480 mg, 2,25 mmol, 1,0 equiv) in DMF (10 ml) sono stati aggiunti acido 2-metilpiridin-4-carbossilico (620 mg, 4,5 mmol, 2,0 equiv), HATU (1,3 g, 3,4 mmol, 1,5 equiv) e DIEA (876 mg, 6,8 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata per 2 ore, diluita con EA (100 ml), lavata con salamoia (30 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 70/30) a procurare 460 mg (61%) di *N*-[3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide come un solido marrone.

2. Sintesi di Intermedio 7-3:



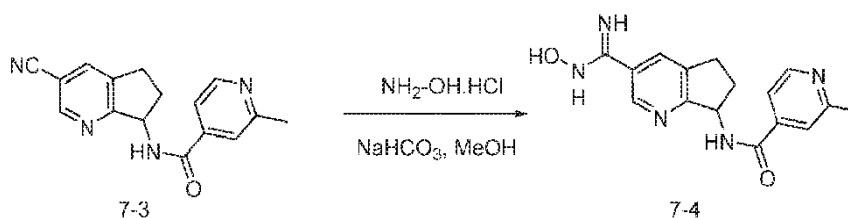
"2nd-XPhos" = 2*a*-XPhos

"X-Phos" = X-Phos

"dioxane" = diossano

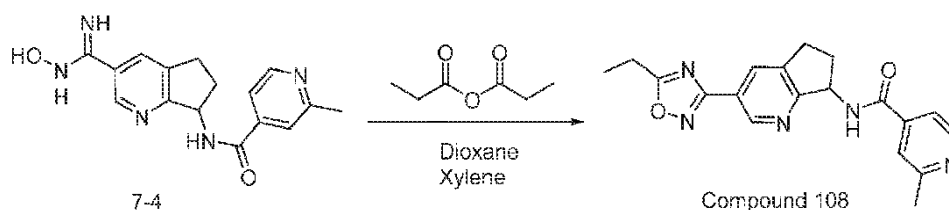
A una soluzione di *N*-[3-bromo-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide (450 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv) in diossano (5 ml) sono stati aggiunti $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$ (586 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv), X-Phos (67 mg, 0,14 mmol, 0,1 equiv), 2a-XPhos (105 mg, 0,14 mmol, 0,1 equiv), KOAc (266 mg, 2,7 mmol, 2,0 equiv) e acqua (5 ml) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 80 °C per 6 ore, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (100 ml), lavata con salamoia (30 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 99/1) a procurare 40 mg (11%) di *N*-[3-ciano-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide come un solido marrone.

3. Sintesi di Intermedio 7-4:



A una soluzione di *N*-[3-ciano-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide (40 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv) in MeOH (6 ml) sono stati aggiunti idrossilammina cloridrato (20 mg, 0,3 mmol, 2,0 equiv) e sodio bicarbonato (36 mg, 0,4 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata a 80 °C per 5 ore, raffreddata fino a t.a., e concentrata a pressione ridotta a procurare 50 mg di *N*-[3-(*N*-idrossicarbamimidoil)-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide come un solido bianco.

4. Sintesi di Composto 108:



“Dioxane” = Diossano

“Xylene” = Xilene

“Compound 108” = Composto 108

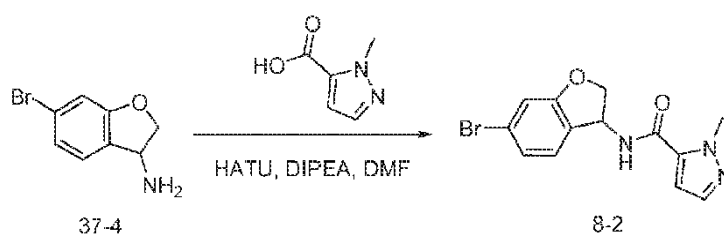
A una soluzione di *N*-[3-(*N*-idrossicarbamimidoil)-5*H*,6*H*,7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il]-2-metilpiridin-4-

carbrossammide (45 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv) in diossano (5 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (56 mg, 0,4 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata a 90 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., e concentrata a pressione ridotta. Sono stati poi aggiunti xileni (5 ml) e la miscela è stata scaldata fino a 150 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (Colonna, XBridge, C18, Shield RP, 19*150 mm 5 µm; fase mobile, acqua con 0,05% NH₃H₂O e ACN (20,0% ACN fino a 40,0% in 8 minuti, fino a 100,0% in 5 minuti, fino a 0% in 1 minuto); rivelatore, UV 210/254 nm. Questa purificazione ha procurato 12,3 mg (24%) di *N*-(3-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il)-2-metilisonicotinammide (Composto 108) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 350 (M+H). ¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 9,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 5,54 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,01 (dq, *J* = 12,6, 9,0 Hz, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Esempio 8

Sintesi di Composto 122

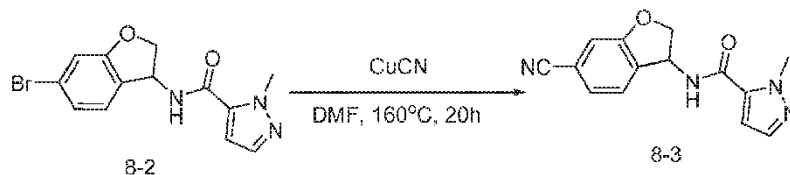
1. Sintesi di Intermedio 8-2:



A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (592 mg, 479 µmol, 1,0 equiv) in DMF (10 ml) sono stati aggiunti DIEA (1,8 g, 13,9 mmol, 3,0 equiv) e HATU (2,7 g, 7,1 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata per 15 minuti ed è stata aggiunta 6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina (1 g, 4,7 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata poi agitata durante la notte, diluita con EA (200 ml), lavata con salamoia (200 ml) tre volte, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/1) a dare 1,3 g (86%) di *N*-(6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido

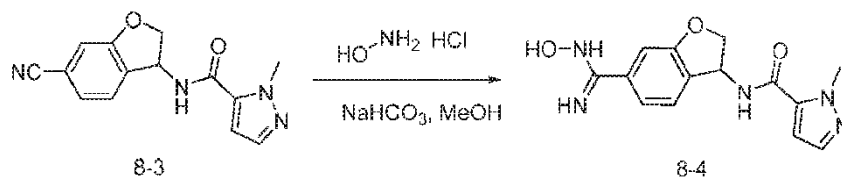
biancastro.

2. Sintesi di Intermedio 8-3:



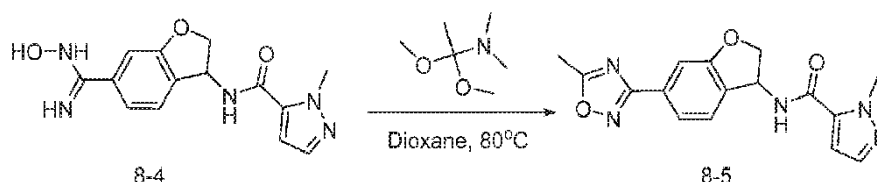
A una soluzione di *N*-(6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (1,4 g, 4,4 mmol, 1,0 equiv) in DMF (10 ml) è stato aggiunto CuCN (587 mg, 6,6 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata a 160 °C per 2 giorni, diluita con EA (200 ml), lavata con salamoia (200 ml) tre volte, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/2) a dare 530 mg (45%) di *N*-(6-ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido biancastro.

3. Sintesi di Intermedio 8-4:



A una soluzione di *N*-(6-ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (530 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv) in MeOH (8 ml) sono stati aggiunti sodio bicarbonato (250 mg, 1,5 equiv) e idrossilammina idrogeno cloruro (164 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv). La miscela è stata scaldata a 60 °C per 2 ore e concentrata a pressione ridotta a dare 580 mg di *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido giallo chiaro. Questo solido giallo chiaro è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

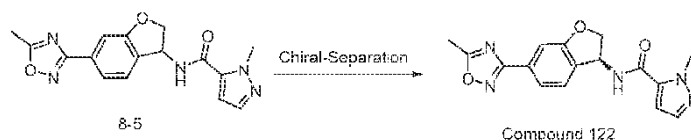
4. Sintesi di Intermedio 8-5:



“Dioxane” = Diossano

A una soluzione di *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (190 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) in diossano (5 ml) è stata aggiunta (1,1-dimetossietil)dimetilammina (168 mg, 1,3 mmol, 2,0 equiv). La miscela è stata agitata a 80 °C per 2 ore, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante HPLC preparativa usando le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 µm, 19*150 mm; fase mobile, acqua (0,05% NH₃H₂O) e ACN (25,0% ACN fino a 45,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 220 nm. Questa purificazione ha fornito 133 mg di 1-metil-*N*-[6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z*. 326 (M+H). ¹H-NMR: (CD₃OD, 400 MHz, *ppm*): δ 7,67-7,65 (1H, d, *J* = 8,0), 7,54-7,45 (3H, m), 6,82 (1H, m), 5,89-5,85 (1H, m), 4,86-4,84 (1H, m), 4,51-4,48 (1H, dd, *J* = 5,2, 9,6), 4,17 (3H, s), 2,66 (3H, s)

5. Sintesi di Composto 122:



“Chiral-Separation” = Separazione chirale

“Compound 122” = Composto 122

La miscela racemica (95 mg) è stata purificata mediante HPLC preparativa chirale con le seguenti condizioni: (Prep-HPLC-004): colonna, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; fase mobile, esano ed etanolo (mantenimento di etanolo al 50,0% in 9 minuti); rivelatore, UV 254/220 nm. Questa purificazione è risultata in 28,3 mg (30%) di (*S*)-1-metil-*N*-(6-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 122) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 326 (M+H). ¹H-NMR: (CD₃OD, 300 MHz, *ppm*): δ 7,62-7,59 (1H, dd, *J* = 1,2, 7,8), 7,49-7,40 (3H, m), 6,77-6,76 (1H, d, *J* = 2,1), 5,84-5,79 (1H, dd, *J* = 4,8, 8,7), 4,80-4,77 (1H, m), 4,47-4,42 (1H, dd, *J* = 4,8, 9,9), 4,11 (3H, s), 2,61 (3H, s)

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 122:

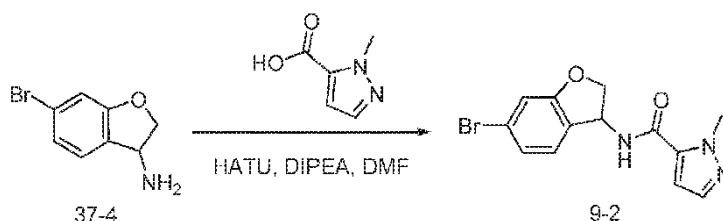
| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|
| 15 | M+H=322 |

| | |
|-----|---------|
| 18 | M+H=337 |
| 121 | M+H=326 |
| 123 | M+H=362 |

Esempio 9

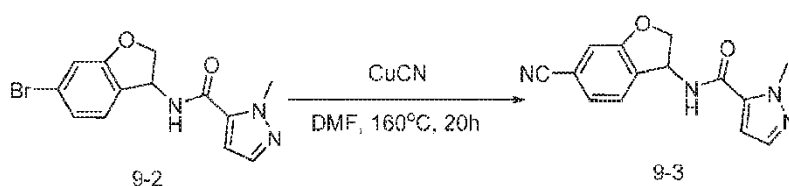
Sintesi di Composto 124

1. Sintesi di Intermedio 9-2:



A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazolo-5-carbossilico (592 mg, 4,7 mmol, 1,0 equiv) in DMF (10 ml) sono stati aggiunti DIEA (1,8 g, 13,9 mmol, 3,0 equiv) e HATU (2,7 g, 7,1 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata per 15 minuti ed è stata poi aggiunta 6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina (1 g, 4,7 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata poi agitata durante la notte, diluita con etil acetato (200 ml), lavata con salamoia (200 ml) tre volte, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/1) a dare 1,3 g (86%) di *N*-(6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido biancastro.

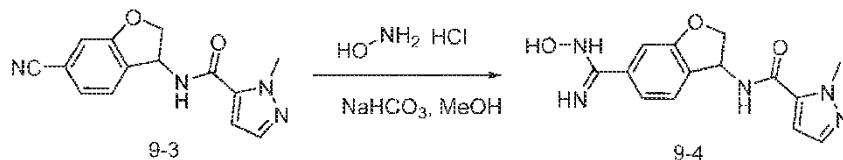
2. Sintesi di Intermedio 9-3:



A una soluzione di *N*-(6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (1,4 g, 4,4 mmol, 1,0 equiv) in DMF (10 ml) è stato aggiunto CuCN (587 mg, 6,6 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata a 160 °C per 2 giorni, diluita con EA (200 ml), lavata con salamoia (200 ml) tre volte, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/2) a dare 530 mg (45%) di *N*-(6-

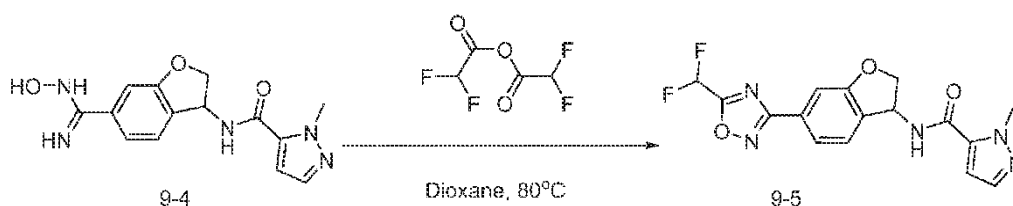
ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido biancastro.

3. Sintesi di Intermedio 9-4:



A una soluzione di *N*-(6-ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (530 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv) in MeOH (8 ml) sono stati aggiunti sodio bicarbonato (250 mg, 1,5 equiv) e idrossilammina idrogeno cloruro (164 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv). La miscela è stata scaldata a 60 °C per 2 ore e concentrata a pressione ridotta a dare 580 mg di *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido giallo chiaro. Questo solido giallo chiaro è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

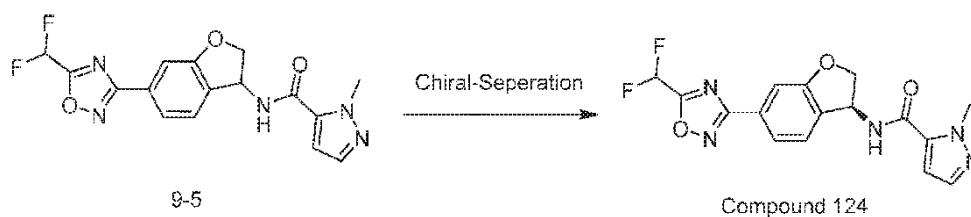
4. Sintesi di Intermedio 9-5:



“Dioxane” = Diossano

A una soluzione di *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (190 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) in diossano (5 ml) è stato aggiunto 2,2-difluoroacetil 2,2-difluoroacetato (220 mg, 1,3 mmol, 2,0 equiv) goccia a goccia. Dopo agitazione a 80 °C per 2 ore, la miscela risultante è stata concentrata a pressione ridotta e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 µm, 19*150 mm; fase mobile, acqua (0,05% NH₃H₂O) e ACN (33,0% ACN fino a 55,0% in 8 minuti); rilevatore, UV 220 nm Questa purificazione ha fornito 130 mg di *N*-[6-[5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 362 (M+H).

5. Sintesi di Composto 124:



“Chiral-Separation” = Separazione chirale

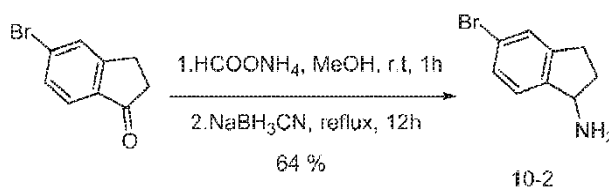
“Compound 124” = Composto 124

La miscela racemica (85 mg) è stata purificata mediante HPLC preparativa chirale usando le seguenti condizioni: (Prep-HPLC-004): colonna, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m; fase mobile, esano ed etanolo (mantenimento di etanolo al 35,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 254/220 nm. Questa purificazione ha fornito 26,8 mg (32%) di (*S*)-*N*-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 124) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 362 (M+H). $^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD , 300 MHz, ppm): δ 7,70-7,67 (1H, dd, $J = 1,5, 7,8$), 7,54-7,50 (2H, m), 7,41-7,40 (1H, m), 7,34-7,00 (1H, t, $J = 51,9$), 6,77-6,76 (1H, d, $J = 2,1$), 5,86-5,81 (1H, dd, $J = 5,1, 9$), 4,86-4,79 (1H, m), 4,49-4,44 (1H, dd, $J = 5,1, 9,9$), 4,11 (3H, s).

Esempio 10

Sintesi di Composto 139

1. Sintesi di Intermedio 10-2:



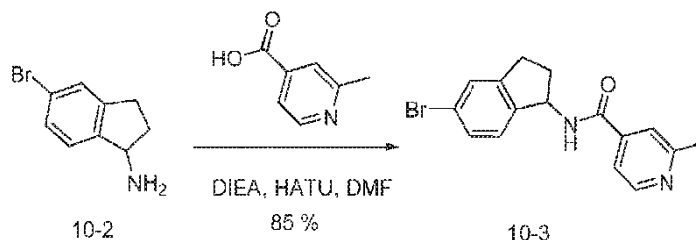
“r.t.” = t.a.

“reflux” = riflusso

A una soluzione di 5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-one (100 g, 474 mmol, 1,00 equiv) in metanolo (1,5 L) è stato aggiunto ammonio formiato (300 g, 4,76 mol, 10,0 equiv). Dopo agitazione per 1 ora, è stato aggiunto NaBH_3CN (90 g, 1,43 mol, 3,02 equiv). La miscela è stata scaldata a 60 $^\circ\text{C}$ per 2 ore, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/10) a procurare 64 g (64%) di 5-bromo-

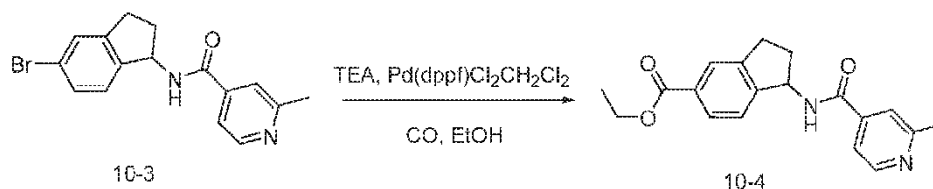
2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina come un solido marrone.

2. Sintesi di Intermedio 10-3:



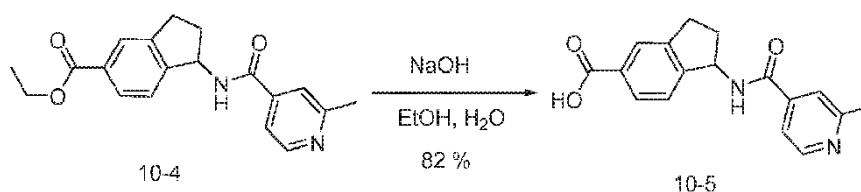
A una soluzione di acido 2-metilpiridin-4-carbossilico (1,95 g, 14,2 mmol, 1,00 equiv) in DMF (20 ml) sono stati aggiunti DIEA (5,5 g, 42,6 mmol, 3,00 equiv) e HATU (8,1 g, 21,3 mmol, 1,50 equiv). Dopo agitazione a t.a. per 15 minuti, è stata aggiunta 5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina (3,0 g, 14,2 mmol, 1,00 equiv) e la soluzione è stata agitata per 3 ore. La soluzione risultante è stata diluita con soluzione acquosa di NH_4Cl ed estratta con EA. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante colonna di gel di silice (EA/PE = 2/1) a procurare 4 g (85%) di *N*-(5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpiridin-4-carbossammide come un solido giallo.

3. Sintesi di Intermedio 10-4:



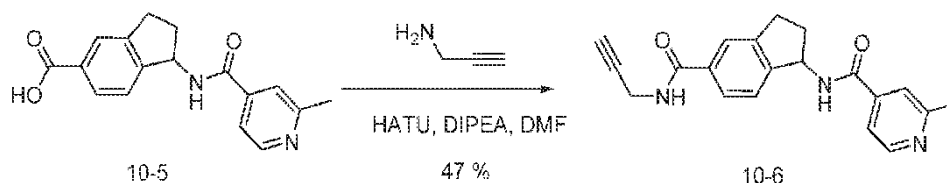
A una soluzione di *N*-(5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpiridin-4-carbossammide (4,28 g, 13,0 mmol, 1,00 equiv) in una miscela di etanolo (120 ml) e DMSO (12 ml) sono stati aggiunti TEA (3,9 g, 38,6 mmol, 3,00 equiv) e $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,06 g, 1,3 mmol, 0,1 equiv). Questa miscela è stata poi caricata con CO (20 atm). La miscela è stata agitata a 120 °C sotto CO per 2 giorni, spurgata per rilasciare CO, versata in acqua ed estratta con EA tre volte. Gli strati organici combinati sono stati concentrati a pressione ridotta e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 3/2) a procurare 3,5 g (83%) di etil 1-(2-metilpiridin-4-ammido)-2,3-diidro-1*H*-inden-5-carbossilato come un solido giallo.

4. Sintesi di Intermedio 10-5:



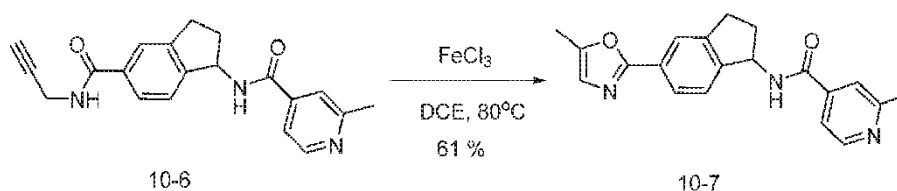
A una soluzione di etil 1-(2-metilpiridin-4-ammido)-2,3-diidro-1*H*-inden-5-carbossilato (1,2 g, 3,70 mmol, 1,00 equiv) in etanolo (10 ml) è stato aggiunto idrossido di sodio (300 mg, 7,50 mmol, 2,03 equiv) in acqua (2 ml). Dopo agitazione per 12 ore a temperatura ambiente, il pH della soluzione è stato regolato a 4-5 con HCl (1 N). I solidi sono stati raccolti mediante filtrazione ed essiccati in un forno a procurare 0,9 g (82%) di acido 1-(2-metilpiridin-4-ammido)-2,3-diidro-1*H*-inden-5-carbossilico come un solido bianco.

5. Sintesi di Intermedio 10-6:



A una soluzione di acido 1-(2-metilpiridin-4-ammido)-2,3-diidro-1*H*-inden-5-carbossilico (300 mg, 1,01 mmol, 1,00 equiv) in DMF (5 ml) sono stati aggiunti DIEA (523 mg, 4,05 equiv) e HATU (578 mg, 1,52 mmol, 1,50 equiv). Dopo agitazione per 15 minuti a t.a., è stata aggiunta prop-2-in-1-ammina (167 mg, 3,03 mmol, 3,00 equiv). Si è continuato ad agitare la miscela per 2 ore ed è stata purificata mediante Combi-Flash con una colonna C18: fase mobile, fase mobile A: acqua (0,05% NH₄HCO₃ in H₂O), fase mobile B: ACN; portata: 50 ml/min; gradiente: da 5% B a 70% B in 26 minuti; rilevatore, UV 254 nm. Ciò è risultato in 160 mg (47%) di 2-metil *N*-[5-[(prop-2-in-1-il)carbamoil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]piridin-4-carbossammide come un solido bianco.

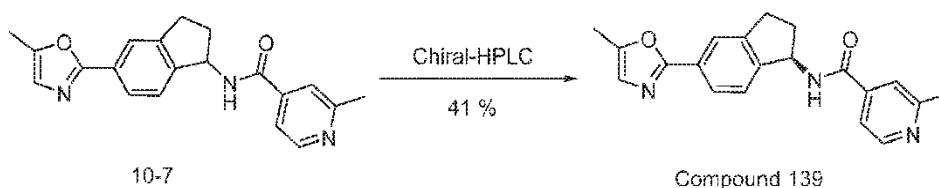
6. Sintesi di Intermedio 10-7:



A una soluzione di 2-metil-*N*-[5-[(prop-2-in-1-il)carbamoil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]piridin-4-carbossammide (150 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv) in DCE (5 ml) è stato aggiunto FeCl₃ (37 mg, 0,23 mmol, 0,50 equiv). La

miscela è stata agitata a 80 °C per 2 giorni, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante Combi-Flash con colonna C18: fase mobile, fase mobile A: acqua (0,05% NH₄HCO₃ in H₂O), fase mobile B: ACN; portata: 50 ml/min; gradiente: da 5% B a 70% B in 36 minuti; rilevatore, UV 254 nm. Ciò è risultato in 91,7 mg (61%) di 2-metil-*N*-[5-(5-metil-1,3-ossazol-2-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]piridin-4-carbossammide come un solido bianco.

7. Sintesi di Composto 139:



“Chiral-HPLC” = HPLC chirale

“Compound 139” = Composto 139

La miscela racemica (80 mg) è stata purificata mediante HPLC preparativa chirale. Colonna: Chiralpak IB, 2*25 cm, 5 µm; fase mobile A: esano--HPLC, fase mobile B: EtOH--HPLC; portata: 20 ml/min; gradiente: da 30 B a 30 B in 8 minuti; 220/254 nm; RT1: 5,20; RT2: 6,55. Ciò è risultato in 32,4 mg (41%) di (*R*)-2-metil-*N*-(5-(5-metilossazol-2-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)isonicotinammide (Composto 139) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 334 (M+H). ¹H-NMR: (CD₃OD, 300 MHz, *ppm*): δ 8,55-8,53 (1H, d, *J* = 5,4), 7,88-7,83 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,63-7,61 (1H, d, *J* = 5,1), 7,43-7,41 (1H, d, *J* = 7,8), 6,90 (1H, s), 5,71-5,65 (1H, t, *J* = 7,8), 3,20-3,10 (1H, m), 3,08-2,94 (1H, m), 2,70-2,60 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m).

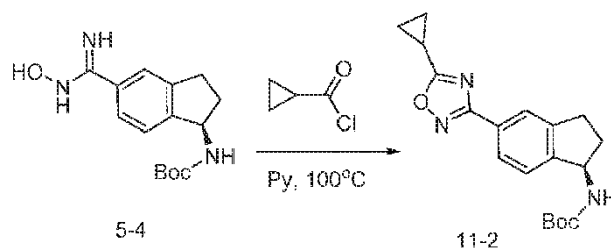
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 139:

| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|
| 140 | M+H=334 |

Esempio 11

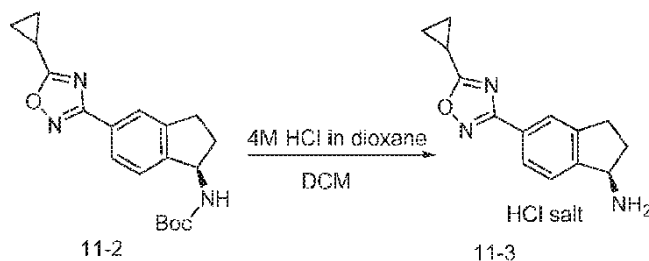
Sintesi di Composto 141

1. Sintesi di Intermedio 11-2:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(*N* idrossicarbonil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (22 g, 75,5 mmol, 1,0 equiv) in piridina (350 ml) è stato aggiunto ciclopropancarbonil cloruro (8,7 g, 82,8 mmol, 1,1 equiv). La miscela è stata scaldata fino a 60 °C per 2 ore, cui hanno fatto seguito 100 °C durante la notte. La miscela è stata poi raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 15/85) a dare 15 g (58%) di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 286 (M+H-56).

2. Sintesi di Intermedio 11-3:

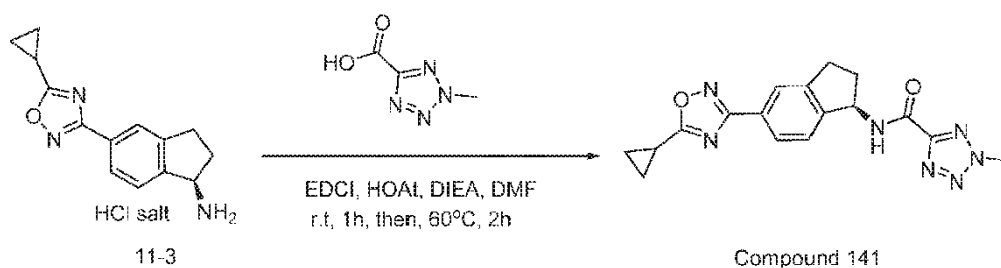


"4M HCl in dioxane" = HCl 4 M in diossano

"HCl salt" = sale di HCl

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (2,9 g, 8,4 mmol, 1,0 equiv) in DCM (42 ml) è stato aggiunto HCl (4 M in diossano, 21 ml, 10,0 equiv). La miscela è stata agitata durante la notte e il precipitato è stato raccolto ed essiccato a dare 2,9 g di (1*R*)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina dicloridrato come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 225 (M+H-17).

3. Sintesi di Composto 141:



"r.t." = t.a.

"then" = poi

"Compound 141" = Composto 141

A una soluzione di acido 2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-carbossilico (5 g, 39,1 mmol, 2,3 equiv) in DMF (150 ml) sono stati aggiunti HOAt (6 g, 44,1 mmol, 2,5 equiv), EDCI (8 g, 41,7 mmol, 2,5 equiv), DIEA (11,3 g, 87,4 mmol, 5,0 equiv), e (1R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina cloridrato (4,8 g, 17,3 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata agitata 1 ora a temperatura ambiente, scaldata fino a 60 °C per 4 ore, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (300 ml), lavata con acqua (100 ml) e salamoia (100 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (DCM/MeOH, 95/5) a dare un prodotto intermedio. Questo prodotto intermedio è stato poi triturato con una miscela di esano ed EA (15/1) a dare 4,75 g (88%) di prodotto come un solido grigio. Questo lotto è stato combinato con il lotto precedente (ottenuti 6,5 g da 11,6 g di ammina). La miscela è stata disciolta in DCM (120 ml) e aggiunta in n-esano (1,5 L) goccia a goccia con agitazione. Il precipitato è stato raccolto ed essiccato a dare 10,8 g di (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide (Composto 141) come un solido biancastro. LRMS (ES) m/z 352 (M+H). ¹H-NMR: (400 MHz, Cloroformio-d, ppm) δ 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,78 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,11 (ddd, J = 16,2, 8,8, 3,8 Hz, 1H), 2,98 (dt, J = 16,2, 8,1 Hz, 1H), 2,75 (dtd, J = 12,0, 7,8, 3,9 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J = 9,6, 7,4, 4,1 Hz, 1H), 2,03 (dq, J = 12,9, 8,2 Hz, 1H), 1,45 - 1,19 (m, 4H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 141:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|-------------|---------------|
|-------------|---------------|-------------|---------------|

| | | | |
|------|-----------|-----|-----------|
| 82 | M+H=362,1 | 518 | M+H=370,1 |
| 90 | M+H=374,1 | 519 | M+H=357,1 |
| 91 | M+H=374,1 | 520 | M+H=354,1 |
| 92 | M+H=360,1 | 521 | M+H=380,2 |
| 93 | M+H=461,1 | 522 | M+H=382,1 |
| 113 | M+H=325,1 | 523 | M+H=384,1 |
| 114 | M+H=355,1 | 524 | M+H=394,2 |
| 115 | M+H=351,1 | 553 | M+H=398,2 |
| 116 | M+H=353,1 | 555 | M+H=407,1 |
| 117 | M+H=367,1 | 556 | M+H=367,1 |
| 125 | M+H=376,1 | 557 | M+H=365,1 |
| 126 | M+H=369,1 | 558 | M+H=365,1 |
| 136 | M+H=326,1 | 559 | M+H=395,1 |
| 1,44 | M+H=356,1 | 560 | M+H=409,1 |
| 150 | M+H=378,2 | 561 | M+H=339,1 |
| 151 | M+H=378,2 | 563 | M+H=352,1 |
| 152 | M+H=366,2 | 564 | M+H=339,1 |
| 153 | M+H=364,2 | 565 | M+H=339,1 |
| 154 | M+H=364,2 | 566 | M+H=339,1 |
| 164 | M+H=325,2 | 567 | M+H=352,2 |
| 165 | M+H=361,1 | 568 | M+H=352,1 |
| 174 | M+H=366,2 | 569 | M+H=339,1 |
| 175 | M+H=354,1 | 570 | M+H=352,3 |
| 176 | M+H=365,1 | 571 | M+H=352 |
| 177 | M+H=355,1 | 573 | M+H=396,2 |

| | | | |
|-----|-----------|-----|-----------|
| 178 | M+H=354,2 | 574 | M+H=396,2 |
| 179 | M+H=368,2 | 575 | M+H=396,2 |
| 180 | M+H=369,1 | 578 | M+H=385,2 |
| 181 | M+H=368,2 | 579 | M+H=338 |
| 182 | M+H=368,2 | 580 | M+H=352 |
| 185 | M+H=350,1 | 581 | M+H=325 |
| 186 | M+H=360,1 | 582 | M+H=325 |
| 189 | M-H=360 | 583 | M+H=325 |
| 194 | M+H=338 | 584 | M+H=325 |
| 201 | M+H=338 | 585 | M+H=325 |
| 202 | M+H=325 | 586 | M+H=325 |
| 203 | M-H=324 | 587 | M+H=325 |
| 204 | M+H=324 | 589 | M+H=365,1 |
| 240 | M+H=338,1 | 590 | M+H=355,2 |
| 241 | M+H=350,1 | 591 | M+H=348,2 |
| 242 | M+H=327,1 | 592 | M+H=338 |
| 243 | M+H=329,1 | 593 | M+H=325 |
| 245 | M+H=338,1 | 594 | M+H=349 |
| 246 | M+H=341,1 | 595 | M+H=355 |
| 247 | M+H=341,1 | 596 | M+H=396,2 |
| 248 | M+H=328,1 | 597 | M+H=382,2 |
| 249 | M+H=328,1 | 598 | M+H=410,2 |
| 250 | M+H=341,1 | 599 | M+H=410,2 |
| 251 | M+H=328,1 | 600 | M+H=408,2 |
| 281 | M+H=350,1 | 601 | M+H=394,2 |

| | | | |
|-----|-----------|-----|-----------|
| 283 | M+H=308,1 | 602 | M+H=382,2 |
| 284 | M+H=322,1 | 603 | M+H=351,1 |
| 285 | M+H=324,1 | 604 | M+H=351,2 |
| 286 | M+H=294,1 | 605 | M+H=395,2 |
| 287 | M+H=348,1 | 606 | M+H=409,2 |
| 288 | M+H=336,1 | 607 | M+H=368,2 |
| 290 | M+H=338,1 | 608 | M+H=368,2 |
| 293 | M+H=350,1 | 609 | M+H=354 |
| 294 | M+H=350,1 | 610 | M+H=393,2 |
| 308 | M+H=277,1 | 611 | M+H=396,2 |
| 309 | M+H=334,1 | 612 | M+H=396,2 |
| 310 | M+H=320,1 | 613 | M+H=368,1 |
| 315 | M+H=339,1 | 614 | M+H=409,1 |
| 316 | M+H=339,1 | 615 | M+H=326 |
| 317 | M+H=286,1 | 616 | M+H=339 |
| 318 | M+H=286,1 | 617 | M+H=340 |
| 329 | M+H=312,2 | 618 | M+H=340 |
| 330 | M+H=324,2 | 619 | M+H=356 |
| 331 | M+H=367,2 | 620 | M+H=359 |
| 332 | M+H=367,2 | 621 | M+H=353 |
| 336 | M+H=353,2 | 622 | M+H=339 |
| 337 | M+H=341,1 | 623 | M+H=335 |
| 338 | M+H=353,2 | 624 | M+H=335 |
| 351 | M+H=355,1 | 625 | M+H=349 |
| 352 | M+H=369,2 | 626 | M+H=349 |

| | | | |
|-----|-----------|-----|-----------|
| 353 | M+H=355,1 | 627 | M+H=349 |
| 354 | M+H=355,1 | 628 | M+H=335 |
| 355 | M+H=355,1 | 629 | M+H=349 |
| 356 | M+H=343,2 | 630 | M+H=336 |
| 357 | M+H=330,1 | 631 | M+H=350 |
| 385 | M+H=339,1 | 632 | M+H=336 |
| 386 | M+H=339,1 | 633 | M+H=340 |
| 387 | M+H=349,1 | 634 | M+H=341 |
| 388 | M+H=351,1 | 635 | M+H=355 |
| 389 | M+H=361,1 | 636 | M+H=339 |
| 390 | M+H=351,1 | 637 | M+H=350 |
| 391 | M+H=353,1 | 638 | M+H=341 |
| 392 | M+H=363,1 | 639 | M+H=393 |
| 393 | M+H=353,1 | 640 | M+H=355 |
| 394 | M+H=352,1 | 641 | M+H=379,2 |
| 395 | M+H=286,1 | 642 | M+H=349 |
| 396 | M+H=352,1 | 643 | M+H=350 |
| 397 | M+H=354,1 | 644 | M+H=387,1 |
| 398 | M+H=338,1 | 645 | M+H=391,2 |
| 399 | M+H=364,1 | 646 | M+H=354,2 |
| 400 | M+H=324,1 | 647 | M+H=369,1 |
| 401 | M+H=327,1 | 648 | M+H=392,1 |
| 405 | M+H=272,1 | 650 | M+H=350 |
| 406 | M+H=298,1 | 655 | M+H=361,2 |
| 407 | M+H=258,1 | 656 | M+H=417,1 |

| | | | |
|-----|---------------|-----|-----------|
| 408 | M+H=261,1 | 657 | M+H=360,2 |
| 409 | M+H=365,1 | 658 | M+H=362,1 |
| 410 | M+H=365,1 | 660 | M+H=363,1 |
| 411 | M+H=364,1 | 661 | M+H=386 |
| 412 | M+H=375,1 | 662 | M+H=404 |
| 419 | M+H=284,1 | 663 | M+H=404 |
| 420 | M+H=350,1 | 664 | M+H=387 |
| 435 | M+H=294,1 | 665 | M+H=387 |
| 436 | M+H=308,1 | 666 | M+H=387 |
| 437 | M+H=324,1 | 667 | M+H=387 |
| 438 | M+H=322,1 | 668 | M+H=380 |
| 439 | M+H=320,1 | 669 | M+H=380 |
| 440 | M+H=334,1 | 670 | M+H=398 |
| 442 | M+H=297,1 | 671 | M+H=398 |
| 446 | M+H=275,2 | 672 | M+H=381 |
| 448 | M+H=361,1 | 673 | M+H=381 |
| 449 | M+H=325,1 | 674 | M+H=363 |
| 459 | M+H=364,2 | 675 | M+H=404 |
| 460 | M+H=378,2 | 676 | M+H=377 |
| 465 | M+H=365,1 | 677 | M+H=361 |
| 467 | M+H=369,1 | 678 | M+H=374 |
| 468 | M+H=417,1 | 679 | M+H=361 |
| 469 | M+H=324,1 | 680 | M+H=377 |
| 470 | M+H=380,1 | 681 | M+H=361 |
| 471 | M+H-tBu=423,1 | 682 | M+H=415 |

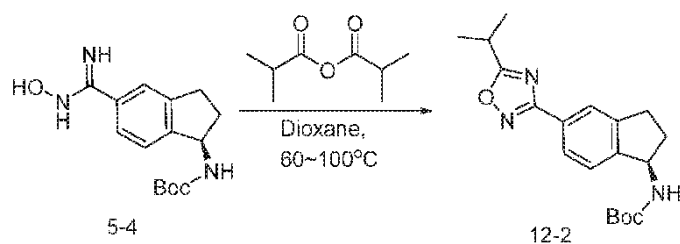
| | | | |
|-----|-----------|-----|-----------|
| 472 | M+H=382,2 | 683 | M+H=372 |
| 473 | M+H=396,1 | 684 | M+H=387 |
| 475 | M+H=381,2 | 685 | M+H=407 |
| 476 | M+H=396,2 | 686 | M+H=404 |
| 477 | M+H=421,1 | 687 | M+H=372 |
| 478 | M+H=457,1 | 688 | M+H=355 |
| 479 | M+H=436,2 | 689 | M+H=355 |
| 480 | M+H=436,2 | 690 | M+H=355 |
| 481 | M+H=422,2 | 691 | M+H=356 |
| 484 | M+H=379,2 | 692 | M+H=356 |
| 485 | M+H=398,2 | 693 | M+H=371 |
| 486 | M+H=354,1 | 694 | M+H=398 |
| 487 | M+H=310,1 | 695 | M+H=398 |
| 488 | M+H=338,1 | 696 | M+H=371 |
| 489 | M+H=336,1 | 697 | M+H=356 |
| 490 | M+H=340,1 | 698 | M+H=356 |
| 491 | M+H=313,1 | 702 | M+H=338 |
| 492 | M+H=410,1 | 703 | M+H=326 |
| 493 | M+H=411,1 | 704 | M+H=368 |
| 495 | M+H=410,1 | 705 | M+H=336 |
| 496 | M+H=368,1 | 706 | M+H=350 |
| 497 | M+H=368,1 | 715 | M+H=378,1 |
| 498 | M+H=368,1 | 716 | M+H=371 |
| 499 | M+H=340,1 | 720 | M+H=377 |
| 500 | M+H=430,1 | 721 | M+H=379 |

| | | | |
|-----|-----------|-----|---------|
| 501 | M+H=416,1 | 722 | M+H=394 |
| 502 | M+H=326,1 | 725 | M+H=364 |
| 503 | M+H=442,2 | 726 | M+H=364 |
| 504 | M+H=412,2 | 728 | M+H=394 |
| 505 | M+H=352,1 | 729 | M+H=394 |
| 506 | M+H=394,1 | 730 | M+H=371 |
| 507 | M+H=408,2 | 731 | M+H=401 |
| 508 | M+H=412,1 | 732 | M+H=371 |
| 509 | M+H=368,1 | 733 | M+H=401 |
| 510 | M+H=394,2 | 734 | M+H=366 |
| 511 | M+H=396,2 | 735 | M+H=366 |
| 512 | M+H=398,2 | 736 | M-H=394 |
| 513 | M+H=408,2 | 737 | M+H=396 |
| 514 | M+H=371,1 | 738 | M+H=367 |

Esempio 12

Sintesi di Composto 142

1. Sintesi di Intermedio 12-2:

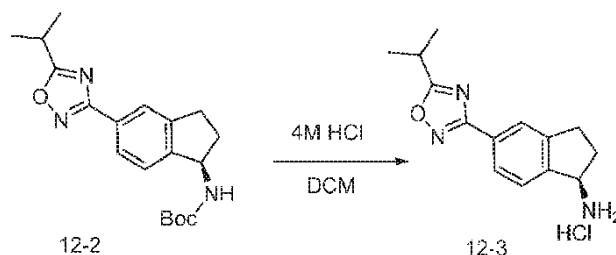


“Dioxane” = Diossano

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-(*N*-idrossicarbamimidoloil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (50,0 g, 172 mmol, 1,00 equiv) in diossano (500 ml) è stato aggiunto 2-metilpropanoil 2-metilpropanoato (28,5 g, 180 mmol, 1,1 equiv). La miscela è stata agitata a 60 °C per 1 ora, cui hanno fatto seguito 100 °C per 6 ore,

raffreddata fino a t.a., diluita con EA (500 ml), lavata con acqua (300 ml) e salamoia (500 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/9) a dare 47 g (79%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[5-(propan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco.

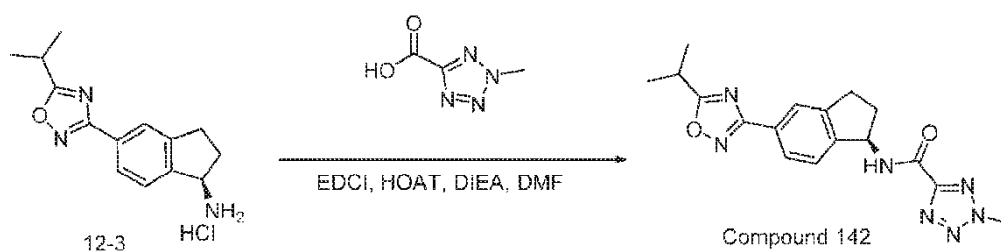
2. Sintesi di Intermedio 12-3:



"4M HCl" = HCl 4 M

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[5-(propan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (21,2 g, 61,7 mmol, 1,0 equiv) in DCM (400 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M in diossano, 155 ml, 10,0 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e il solido è stato raccolto ed essiccato a dare 16,3 g (83%) di (1*R*)-5-[5-(propan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato come un solido bianco.

3. Sintesi di Composto 142:



"Compound 142" = Composto 142

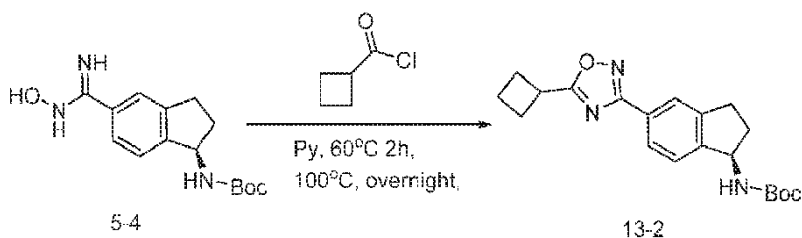
A una soluzione di acido 2-metil-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-carbossilico (37,8 g, 295 mmol, 1,5 equiv) in DMF (500 ml) sono stati aggiunti HOAt (40,1 g, 295 mmol, 1,5 equiv), EDCI (56,7 g, 296 mmol, 1,50 equiv), DIEA (102 g, 785 mmol, 4,0 equiv), e (1*R*)-5-[5-(propan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato (55,0 g, 197 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata agitata a 40 °C per 2 ore e combinata con altri 4 lotti

realizzati usando la stessa procedura (scala di 3,6, 35,7, 197 e 197 mmol di MP ammina) per ulteriore work up. Alle soluzioni combinate è stata aggiunta acqua. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con altra acqua, e ridisciolto in DCM. La soluzione di DCM è stata lavata con acqua e soluzione satura di NH_4Cl , essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a procurare 210 g di (*R*)-*N*-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-carbossammide (Composto 142) come un solido biancastro. LRMS (ES) m/z 354 (M+H). $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, Cloroformio- d , ppm) δ 7,97 (*d*, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,93 (*dd*, $J=7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,42 (*d*, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,30 (*d*, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,77 (*q*, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,42 (*s*, 3H), 3,26 (*ept*, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,10 (*ddd*, $J=16,2, 8,7, 3,9$ Hz, 1H), 2,97 (*dt*, $J=16,1, 8,0$ Hz, 1H), 2,83 - 2,65 (*m*, 1H), 2,02 (*dt*, $J=13,0, 8,1$ Hz, 1H), 1,44 (*d*, $J=7,0$ Hz, 6H).

Esempio 13

Sintesi di Composto 143

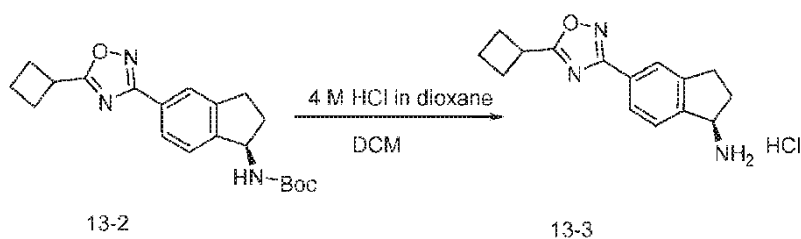
1. Sintesi di Intermedio 13-2:



“overnight” = durante la notte

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(*N* idrossicarbonil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (4 g, 13,7 mmol, 1,0 equiv) in piridina (80 ml) è stato aggiunto ciclobutancarbone cloruro (2 g, 16,9 mmol, 1,2 equiv). La miscela è stata scaldata a 60 °C per 3 ore e poi a 100 °C durante la notte. La reazione è stata poi raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 5/95) a dare 3,3 g (68%) di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido biancastro.

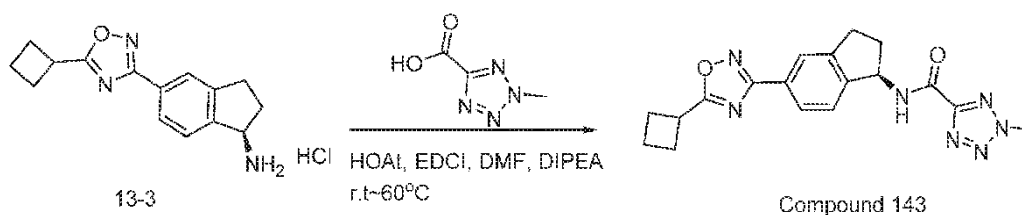
2. Sintesi di Intermedio 13-3:



"4M HCl in dioxane" = HCl 4 M in diossano

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (3 g, 8,4 mmol, 1,0 equiv) in diclorometano (60 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M in diossano, 21 ml, 10,0 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e il precipitato è stato raccolto ed essiccato a dare 2 g (81%) di (1*R*)-5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato come un solido bianco.

3. Sintesi di Composto 143:



"r.t." = t.a.

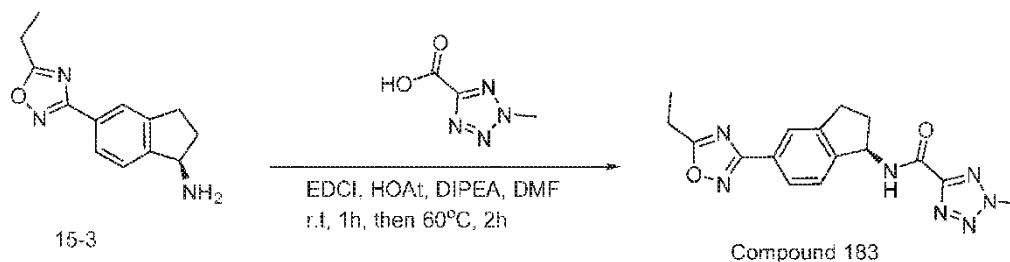
"Compound 143" = Composto 143

A una soluzione di acido 2-metil-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-carbossilico (1,0 g, 7,8 mmol, 1,3 equiv) in DMF (100 ml) sono stati aggiunti (1*R*)-5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato (1,8 g, 6,2 mmol, 1,0 equiv), HOAt (1,5 g, 11,0 mmol, 1,8 equiv), EDCI (2,1 g, 11,0 mmol, 1,8 equiv), e DIEA (4,0 g, 31,0 mmol, 5,0 equiv). La miscela è stata agitata per 30 minuti e sono stati aggiunti EA (100 ml) e acqua (100 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con EA (50 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante una colonna C18 con ACN:H₂O (35:65) come eluente a dare 946 mg (42%) di (*R*)-*N*-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-carbossammide (Composto 143) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 366,0 (M+H). ¹H NMR: (300 MHz, Metanolo-*d*₄, ppm): δ 8,01 - 7,88 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 8,0

Hz, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,97 - 3,79 (m, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 1H), 3,00 (dd, $J = 16,1, 8,4$ Hz, 1H), 2,75 - 2,45 (m, 5H), 2,32 - 2,05 (m, 3H).

Esempio 14

Sintesi di Composto 183



"r.t." = t.a.

"then" = poi

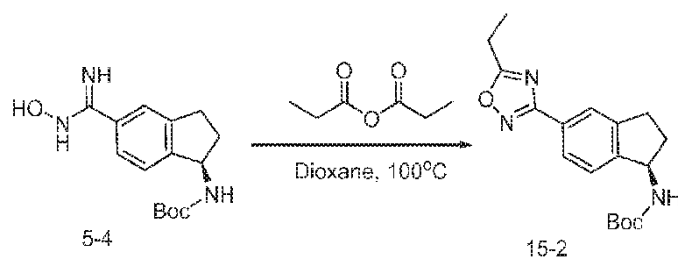
"Compound 183" = Composto 183

A una soluzione di acido 2-metil-2H 1,2,3,4-tetrazol-5-carbossilico (5 g, 39,0 mmol, 1,00 equiv) in DMF (150 ml) sono stati aggiunti HOAt (9,6 g, 70,5 mmol, 1,8 equiv), EDCI (13,5 g, 70,4 mmol, 1,0 equiv), DIEA (19,2 g, 148,2 mmol, 3,80 equiv) e una soluzione di (1R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina (9,0 g, 39,0 mmol, 1,0 equiv) in DMF (50 ml). La miscela è stata agitata a 60 °C per 3 ore, raffreddata fino a temperatura ambiente, e versata in DCM (1 L) e acqua (1 L). Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (500 ml) cinque volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione satura di NH₄Cl (500 ml) cinque volte, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 2/3) a dare 8,7 g (66%) di (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide (Composto 183) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 340 (M+H). ¹H-NMR: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,58 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 3,14 - 2,80 (m, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,13 (dq, $J = 12,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Esempio 15

Sintesi di Composto 184

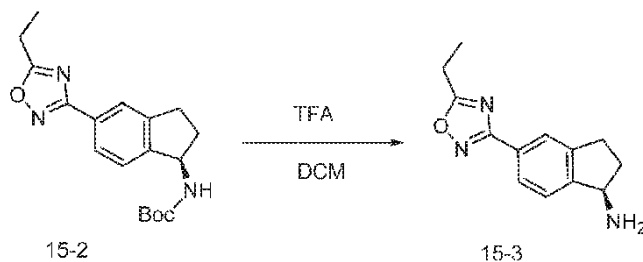
1. Sintesi di Intermedio 15-2:



“Dioxane” = Diossano

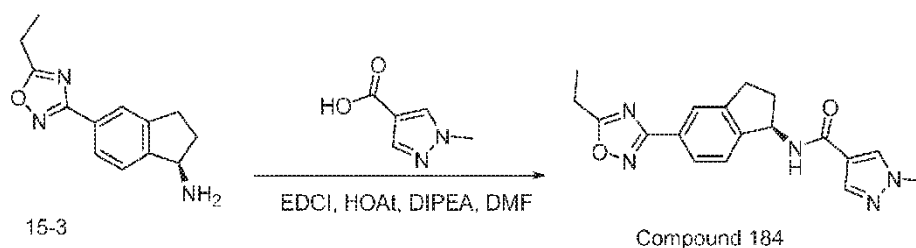
A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il] carbammato (16 g, 54,9 mmol, 1,0 equiv) in diossano (300 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (8,4 g, 64,5 mmol, 1,2 equiv). La miscela è stata agitata a 105 °C per 8 ore, raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/9) a dare 17,5 g (97%) di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H* inden-1-il]carbammato come un solido bianco.

2. Sintesi di Intermedio 15-3:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (17,6 g, 53,4 mmol, 1,0 equiv) in DCM (120 ml) è stato aggiunto TFA (24 ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte e concentrata a pressione ridotta. La miscela è stata poi versata in etanolo (50 ml) e acqua (5 ml) e il pH è stato regolato a 12 con soluzione di idrossido di sodio (2 N). La miscela è stata poi estratta con diclorometano (200 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro e concentrati a pressione ridotta a dare 11,2 g di (1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina come un olio marrone.

3. Sintesi di Composto 184:



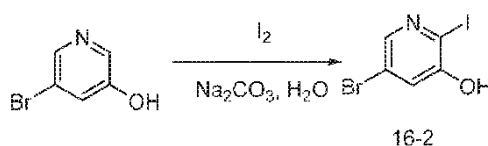
“Compound 184” = Composto 184

A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossilico (6,1 g, 48,4 mmol, 1,0 equiv) in DMF (300 ml) sono stati aggiunti DIEA (12,6 g, 97,5 mmol, 2,0 equiv), HOAt (19,8 g, 145,8 mmol, 3,0 equiv), e EDCI (28 g, 146,1 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata per 15 minuti, ed è stata poi aggiunta (1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina (11,2 g, 48,9 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata poi agitata per 3 ore, diluita con DCM, lavata con soluzione di NH₄Cl tre volte, essiccata su sodio solfato, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 74/26) a dare un prodotto intermedio. Il prodotto intermedio è stato triturato con una miscela di EA e PE (1/10) a procurare 14,5 g (88%) di (*R*)-*N*-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 184) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 338 (M+H). ¹H-NMR: (DMSO, 300 MHz, *ppm*): δ 8,41 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,16 (1H, s), 7,91-7,79 (3H, m), 7,34 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 5,53 (1H, q, *J* = 8,3 Hz), 3,84 (3H, s), 3,13-2,81 (4H, m), 2,44 (1H, dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz), 1,95 (1H, m), 1,33 (3H, t, *J* = 7,5 Hz).

Esempio 16

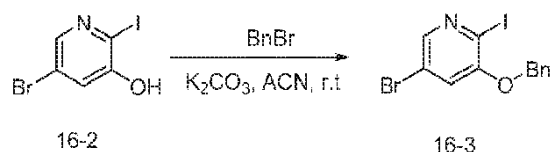
Sintesi di Composto 196

1. Sintesi di Intermedio 16-2:



A una soluzione di 5-bromopiridin-3-olo (25 g, 144 mmol, 1,0 equiv) in acqua (500 ml) sono stati aggiunti sodio carbonato (45,9 g, 434 mmol, 3,0 equiv) e I₂ (36,6 g, 144 mmol, 1,00 equiv) in porzioni per un periodo di 3 ore. La miscela è stata agitata per 1 ora e portata a pH 7 con idrogeno cloruro (2 N). Il precipitato risultante è stato raccolto ed essiccato a procurare 39 g (91%) di 5-bromo-2-iodopiridin-3-olo come un solido bianco.

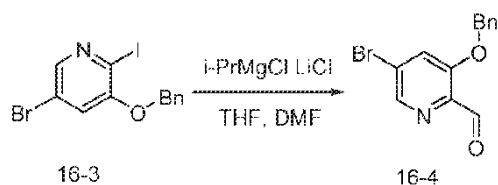
2. Sintesi di Intermedio 16-3:



“r.t.” = t.a.

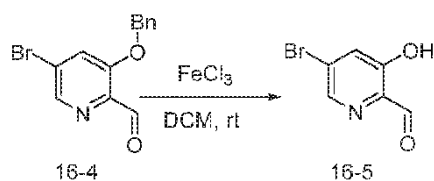
A una soluzione di 5-bromo-2-iodopiridin-3-olo (39,5 g, 132 mmol, 1,1 equiv) in ACN (600 ml) è stato aggiunto potassio carbonato (54,5 g, 396 mmol, 3,0 equiv) e BnBr (23,6 g, 138 mmol, 1,05 equiv) goccia a goccia con agitazione a 0 °C. La miscela è stata agitata a t.a. per 5,5 ore, raffreddata fino a 0 °C, e sottoposta a quenching con l'aggiunta goccia a goccia di acqua a 0 °C. I solidi sono stati raccolti mediante filtrazione e triturati con 5% EA in PE (100 ml) a dare 44,4 g (86%) di 3-(benzilossi)-5-bromo-2-iodopiridina come un solido bianco.

3. Sintesi di Intermedio 16-4:



A una soluzione di 3-(benzilossi)-5-bromo-2-iodopiridina (40 g, 103 mmol, 1,0 equiv) in THF (1 L) raffreddata a -20 °C è stato aggiunto i-PrMgCl.LiCl (1,3 M in THF, 87 ml, 103 mmol, 1,1 equiv) goccia a goccia. La miscela è stata agitata a -20 °C per 2 ore ed è stato aggiunto DMF (11,2 g, 154 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata per 2 ore a t.a., raffreddata di nuovo fino a -20 °C, e sottoposta a quenching con soluzione acquosa di NH₄Cl. La soluzione risultante è stata estratta con EA (500 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (500 ml) due volte, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/10) a dare 28 g (93%) di 3-(benzilossi)-5-bromopiridin-2-carbaldeide come un solido biancastro.

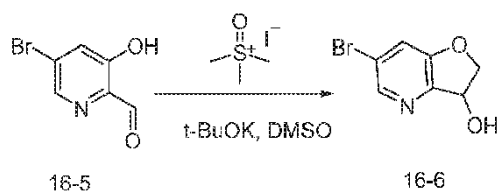
4. Sintesi di Intermedio 16-5:



“rt” = *ta*

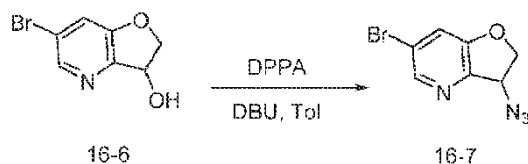
A una soluzione di 3-(benzilossi)-5-bromopiridina-2-carbaldeide (27 g, 92,4 mmol, 1,0 equiv) in DCM (600 ml) raffreddata a 0 °C è stato aggiunto FeCl₃ (30 g, 185 mmol, 2,00 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. per 2 ore, versata in acqua (1 L), ed estratta con DCM (500 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (500 ml) tre volte, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/10) a dare 11 g (59%) di 5-bromo-3-idrossipiridina-2-carbaldeide come un solido giallo chiaro.

5. Sintesi di Intermedio 16-6:



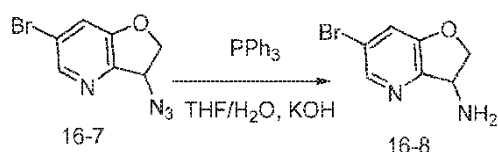
A una soluzione di 5-bromo-3-idrossipiridin-2-carbaldeide (11 g, 54,5 mmol, 1,0 equiv) in DMSO (200 ml) sono stati aggiunti trimetil(osso)-6-solfanilio ioduro (30 g, 136 mmol, 2,5 equiv) e t-BuOK (15,3 g, 136 mmol, 2,5 equiv) in porzioni per un periodo di 20 minuti. La miscela è stata agitata a t.a. per 1 ora, raffreddata fino a 0 °C, e sottoposta a quenching con soluzione satura di NH₄Cl (300 ml) a 0 °C. La soluzione risultante è stata estratta con EA (100 ml) quattro volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/3) a dare 7,6 g (65%) di 6-bromo-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-olo come un solido giallo.

6. Sintesi di Intermedio 16-7:



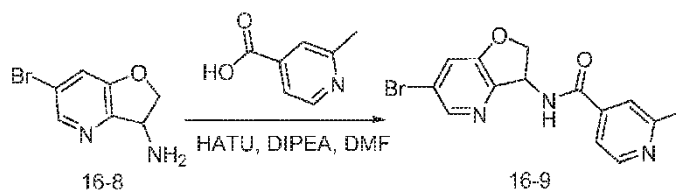
A una soluzione di 6-bromo-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-olo (4,1 g, 18,8 mmol, 1,0 equiv) in toluene (85 ml) raffreddata fino a 0 °C sono stati aggiunti DPPA (5,7 g, 20,6 mmol, 1,1 equiv) e DBU (3,1 g, 20,6 mmol, 1,1 equiv) goccia a goccia per un periodo di 20 minuti. Dopo agitazione a t.a. per 1 ora, la soluzione risultante è stata diluita con EA (150 ml), lavata con acqua (100 ml) due volte e salamoia (100 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/9) a dare 1,6 g (35%) di 3-azido-6-bromo-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridina come un olio incolore.

7. Sintesi di Intermedio 16-8:



A una soluzione di 3-azido-6-bromo-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridina (1,0 g, 4,2 mmol, 1,0 equiv) in THF (22 ml) sono stati aggiunti PPh₃ (1,3 g, 5,0 mmol, 1,2 equiv) e una soluzione di idrossido di potassio (583 mg, 10,4 mmol, 2,5 equiv) in acqua (5,5 ml). La miscela è stata agitata a t.a. per 1 ora, cui hanno fatto seguito 55 °C per 4 ore, raffreddata fino a t.a., e diluita con idrossido di sodio (2 N, 20 ml). La soluzione risultante è stata estratta con EA (50 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA) a dare 1,0 g di 6-bromo-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-ammina come un olio giallo.

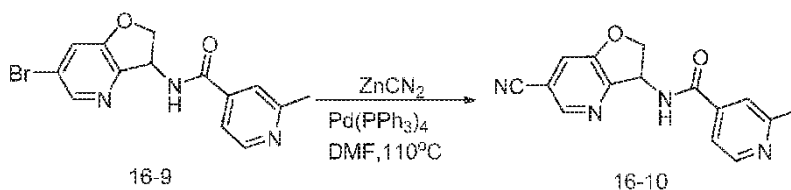
8. Sintesi di Intermedio 16-9:



A una soluzione di acido 2-metilpiridin-4-carbossilico (306 mg, 2,3 mmol, 1,3 equiv) in DMF (5 ml) sono stati aggiunti HATU (981 mg, 2,6 mmol, 1,5 equiv) e DIEA (666 mg, 5,2 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata per 5 minuti prima di aggiungere 6-bromo-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-ammina (370 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata poi agitata per 2 ore e versata in EA e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con EA (100

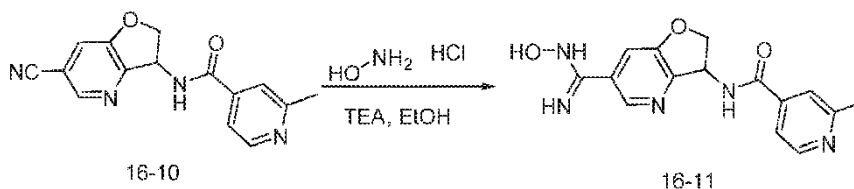
ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante TLC preparativa (MeOH/DCM, 1/10) a dare 440 mg (77%) di *N*-[6-bromo-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide come un solido giallo.

9. Sintesi di Intermedio 16-10:



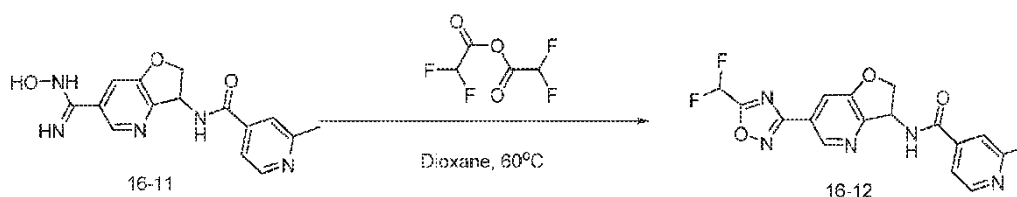
A una soluzione di *N*-[6-bromo-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide (700 mg, 2,1 mmol, 1,0 equiv) in DMF (20 ml) sono stati aggiunti $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (243 mg, 2,1 mmol, 1,0 equiv) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (242 mg, 0,2 mmol, 0,1 equiv). La miscela è stata agitata a 110 °C durante la notte, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (80 ml), lavata con acqua (40 ml) due volte e salamoia (40 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (MeOH/DCM, 1/15) a dare 400 mg (68%) di *N*-[6-ciano-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide come un solido giallo chiaro.

10. Sintesi di Intermedio 16-11:



A una soluzione di *N*-[6-ciano-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide (50 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv) in etanolo (5 ml) sono stati aggiunti $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (25 mg, 0,36 mmol, 2,3 equiv) e TEA (55 mg, 0,54 mmol, 3,05 equiv). La miscela è stata agitata a 75 °C per 2 ore e concentrata a pressione ridotta a dare 50 mg di *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide come un solido giallo.

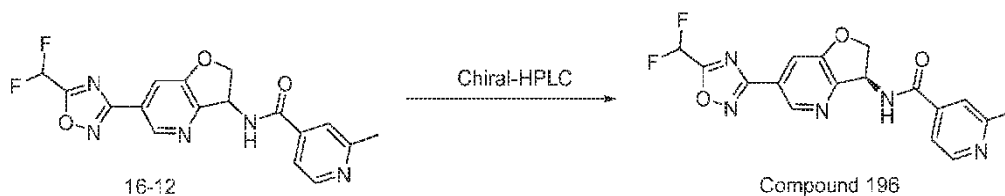
11. Sintesi di Intermedio 16-12:



“Dioxane” = Diossano

A una soluzione di *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidol)-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide (300 mg, 0,96 mmol, 1,0 equiv) in diossano (10 ml) è stato aggiunto 2,2-difluoroacetil 2,2-difluoroacetato (416 mg, 2,39 mmol, 2,5 equiv). La miscela è stata agitata a 60 °C per 1,5 ore, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante HPLC preparativa Flash con le seguenti condizioni: (CombiFlash-1): colonna, gel di silice C18; fase mobile, acqua (0,5% NH₄HCO₃)/ACN=95/5 che aumenta in acqua (0,5% NH₄HCO₃)/ACN=75/25 entro 10 minuti; rivelatore, UV 254 nm. Questa purificazione ha procurato 120 mg (30%) di *N*-[6-[5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 374 (M+H). ¹H-NMR: (400 MHz, Metanolo-*d*₄, ppm): δ 8,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,8 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 5,05 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

12. Sintesi di Composto 196:



“Chiral-HPLC” = HPLC chirale

“Compound 196” = Composto 196

N-[6-[5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]-2*H*,3*H*-furo[3,2-*b*]piridin-3-il]-2-metilpiridin-4-carbossammide (90 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv) è stata purificata mediante HPLC preparativa chirale con le seguenti condizioni: (Prep-HPLC-009): Colonna, CHIRALPAK IA, 2,12*15 cm, 5 μm; fase mobile, esano ed etanolo (mantenimento di etanolo al 50,0% in 13 minuti); rivelatore, UV 220/254 nm. Questa purificazione è risultata in 37,4 mg (42%)

di (*S*)-*N*-(6-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-il)-2-metilisonicotinammide (Composto 196) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 374 (M+H). ¹H - NMR: (400 MHz, Metanolo-*d*₄, ppm): δ 8,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,8 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 5,05 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

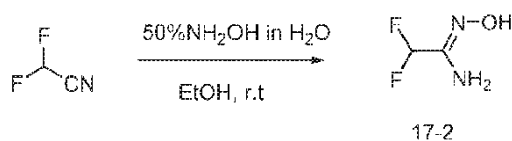
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 196:

| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|
| 187 | M+H=338 |
| 188 | M+H=338 |
| 196 | M+H=374 |

Esempio 17

Sintesi di Composto 217

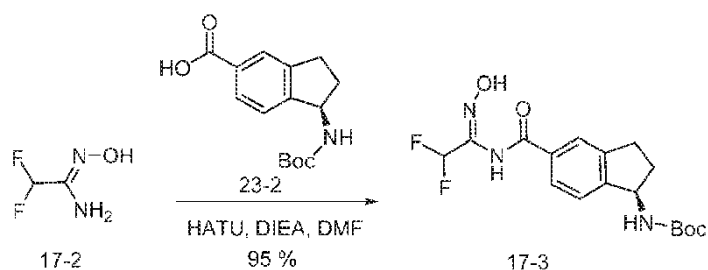
1. Sintesi di Intermedio 17-2:



“*r.t.*” = *t.a.*

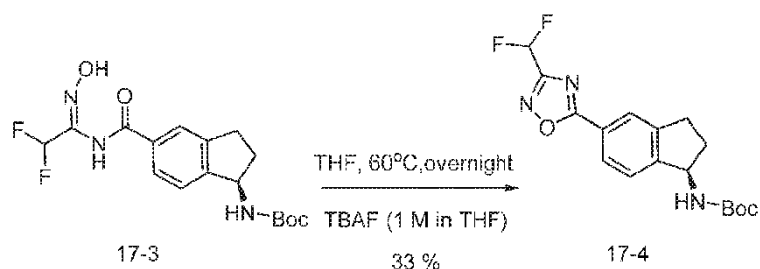
A una soluzione di 2,2-difluoroacetonitrile (25 g, 325 mmol, 1,00 equiv) in etanolo (100 ml) raffreddata fino a -10 °C è stato aggiunto NH₂OH (23 g, 349 mmol, 1,1 equiv, 50% in peso in acqua). La miscela è stata agitata a *t.a.* durante la notte, concentrata a pressione ridotta, e sottoposta a distillazione azeotropica due volte con THF a dare 37 g di (*Z*)-2,2-difluoro-*N'*-idrossi acetimidammide come un liquido verde.

2. Sintesi di Intermedio 17-3:



A una soluzione di acido (1*R*)-1-[[(*terz*-butossi)carbonil]ammino]-2,3-diidro-1*H*-inden-5-carbossilico (2,0 g, 7,2 mmol, 1,0 equiv) in DMF (20 ml) sono stati aggiunti DIEA (2,8 g, 21,7 mmol, 3,0 equiv), HATU (4,11 g, 10,8 mmol, 1,50 equiv), e (*Z*)-2,2-difluoro-*N'*-idrossiacetimidammide (2,38 g, 21,6 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata per 2 ore e versata in una soluzione saturata di NH₄Cl (200 ml). La soluzione risultante è stata estratta con DCM (200 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati concentrati a pressione ridotta e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 3/2) a procurare 2,52 g (95%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[[[(1*Z*)-2,2-difluoro-1-(idrossiimmino)etil]carbamoil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido marrone.

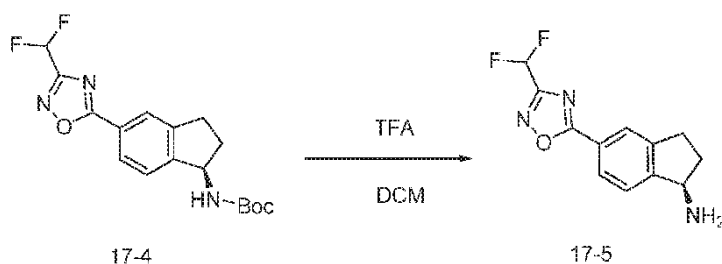
3. Sintesi di Intermedio 17-4:



“overnight” = durante la notte

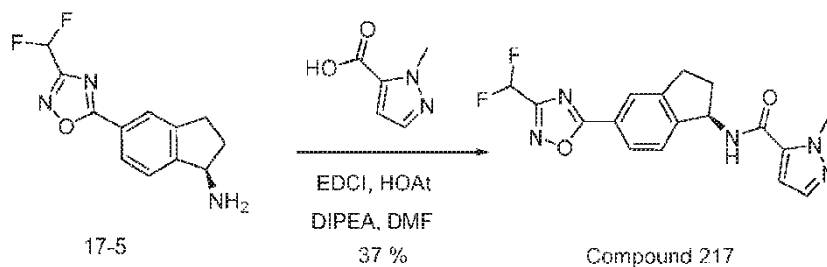
A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[[[(1*Z*)-2,2-difluoro-1-(idrossiimmino)etil]carbamoil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (1,53 g, 4,1 mmol, 1,0 equiv) in THF (70 ml) è stato aggiunto TBAF (1 M in THF, 8,3 ml, 2,0 equiv). La miscela è stata agitata a 60 °C durante la notte, raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/3) a procurare 490 mg (33%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido arancione chiaro.

4. Sintesi di Intermedio 17-5:



A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (490 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv) in DCM (5 ml) è stato aggiunto TFA (1 ml). La miscela è stata agitata per 1 ora, concentrata a pressione ridotta, e ridisciolta in THF e acqua. Il pH della soluzione è stato regolato a 12 con NaOH (2 N) ed è stata estratta con EA quattro volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄ anidro e concentrati sotto vuoto a procurare 500 mg di (1*R*)-5-[3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina come un olio verde.

5. Sintesi di Composto 217



“Compound 217” = Composto 217

A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (30 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv) in DMF (4 ml) sono stati aggiunti DIEA (62 mg, 0,48 mmol, 2,00 equiv), EDCI (138 mg, 0,72 mmol, 3,00 equiv), e HOAt (98 mg, 0,72 mmol, 3,00 equiv). La miscela è stata agitata per 5 minuti ed è stata aggiunta (1*R*)-5-[3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina (60 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata agitata per 1 ora, filtrata per rimuovere il precipitato solido, e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 μm, 19*150 mm; fase mobile, acqua (0,05% NH₃H₂O) e ACN (35,0% ACN fino a 55,0% in 8 minuti); rilevatore, UV 220 nm. Questa purificazione ha procurato 31,4 mg (37%) di (1*R*)-5-[3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 217) come un solido bianco. LRMS

(ES) m/z 360 (M+H). ¹H-NMR: (CD₃OD, 300 MHz, δ ppm): δ 8,10-8,07 (2H, m), 7,56-7,48 (2H, m), 7,25-6,90 (1H, t, *J* = 52,2), 6,84 (1H, s), 5,72-5,67 (1H, t, *J* = 8,1), 4,19 (3H, s), 3,25-3,10 (1H, m), 3,07-2,99 (1H, m), 2,75-2,59 (1 H, m), 2,21-2,02 (1 H, m).

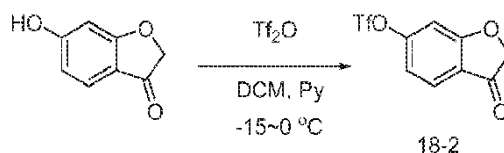
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 217:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|
| 213 | M+H=374 |
| 215 | M+H=361 |
| 216 | M+H=362 |

Esempio 18

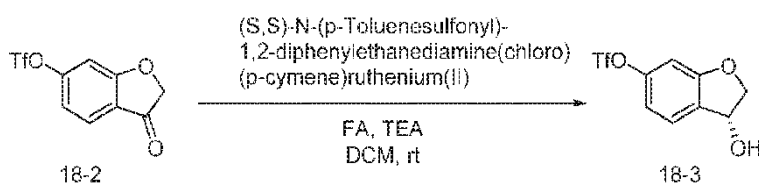
Sintesi di Composto 222

1. Sintesi di Intermedio 18-2:



Alla soluzione di 6-idrossi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-one (100 g, 666,7 mmol, 1,0 equiv) in DCM (2,5 L) è stata aggiunta piridina (158 g, 2,0 mol, 3,0 equiv). La miscela è stata raffreddata fino a -10 °C e una soluzione di (trifluorometano)solfonil trifluorometansolfonato (300 g, 1,1 mol, 1,6 equiv) in DCM (0,5 L) è stata aggiunta goccia a goccia nell'arco di un periodo di 2 ore. La miscela è stata poi agitata a 0-4 °C per 3 ore, sottoposta a quenching con acqua (1 L), ed estratta con diclorometano (300 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati due volte con acido citrico (1 N, 500 ml), sodio bicarbonato saturo (500 ml) e salamoia (500 ml), essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta a dare 194,5 g di 3-osso-2,3-diidro-1-benzofuran-6-il trifluorometansolfonato come un solido nero. Il solido nero è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LRMS (ES) m/z 285 (M+H).

2. Sintesi di Intermedio 18-3:

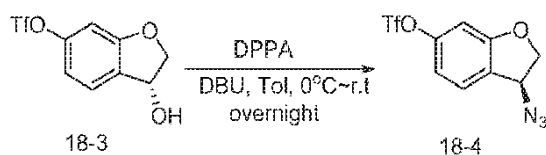


“(S,S)-N-(p-Toluenesulfonyl)-1,2-diphenylethanediamine(chloro) (p-cymene)ruthenium(II)” = (S,S)-N-(p-toluensolfonil)-1,2-difeniletandiammina(cloro) (p-cimene)rutenio(II)

“rt” = ta

Ad acido formico (107,3 g, 2,3 mol, 3,5 equiv) in un pallone a fondo tondo raffreddato fino a 0 °C è stato aggiunto TEA (76 g, 751,1 mmol, 2,3 equiv) goccia a goccia con agitazione per un periodo di 30 minuti. A questa miscela è stata aggiunta una soluzione di 3-osso-2,3-diidro-1-benzofuran-6-il trifluorometansolfonato (194,5 g, 666,7 mmol, 1,0 equiv) in DCM (4 L) e (S,S)-N-(p-toluensolfonil)-1-2-difeniletandiammina(cloro)(p-cimene)rutenio(II) (6,45 g, 10,1 mol, 0,015 equiv). La miscela è stata agitata durante la notte ed è stata aggiunta una quantità aggiuntiva di (S,S)-N-(p-toluensolfonil)-1-2-difeniletandiammina(cloro)(p-cimene)rutenio(II) (2 g, 3,2 mmol, 0,05 equiv). La miscela è stata agitata per 1 ulteriore giorno, versata in acqua, agitata per 30 minuti, e filtrata per rimuovere il sottoprodotto solido. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (1 L) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (1 L), essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta a dare 208 g di (3R)-3-idrossi-2,3-diidro-1-benzofuran-6-il trifluorometansolfonato come un olio marrone scuro. L'olio marrone scuro è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LRMS (ES) m/z 267 (M+H).

3. Sintesi di Intermedio 18-4:



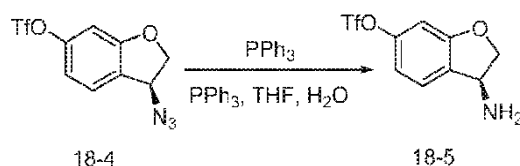
“r.t.” = ta.

“overnight” = durante la notte

A una soluzione di (3R)-3-idrossi-2,3-diidro-1-benzofuran-6-il trifluorometansolfonato (208 g, 665,5 mmol, 1,0 equiv) in toluene (2,5 L) raffreddata fino a 0 °C sono stati aggiunti DPPA (228,8 g, 831,9 mmol, 1,25 equiv) e

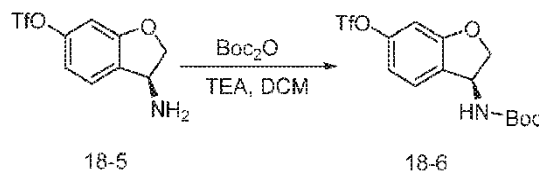
DBU (151,7 g, 998,249 mmol, 1,50 equiv) goccia a goccia nell'arco di un periodo di 50 minuti. La miscela è stata agitata durante la notte, versata in EA (2 L) e acqua (1 L), agitata per 30 minuti, ed estratta con EA (500 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 5/95) a dare 162 g di (3*S*)-3-azido-2,3-diidro-1-benzofuran-6-il trifluorometansolfonato come un olio giallo.

4. Sintesi di Intermedio 18-5:



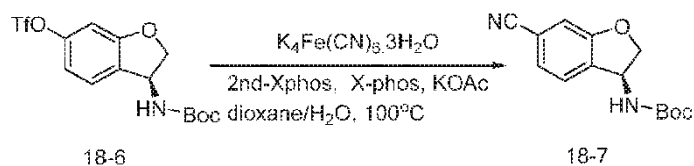
A una soluzione di (3*S*)-3-azido-2,3-diidro-1-benzofuran-6-il trifluorometansolfonato (162,4 g, 525,2 mmol, 1,0 equiv) in THF (1,5 L) è stato aggiunto lentamente PPh₃ (165,2 g, 629,9 mmol, 1,2 equiv). La miscela è stata agitata per 30 minuti, versata in acqua (300 ml), scaldata a 50 °C per 4 ore, diluita con EA (800 ml), lavata con acqua (300 ml) tre volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a dare 338,5 g di (3*S*)-3-ammino-2,3-diidro-1-benzofuran-6-il trifluorometansolfonato come un olio rosso scuro, che è stato usato per il passaggio successivo ulteriore purificazione. LRMS (ES) *m/z* 267 (M+H-17).

5. Sintesi di Intermedio 18-6:



A una soluzione di (3*S*)-3-ammino-2,3-diidro-1-benzofuran-6-il trifluorometansolfonato (338 g, olio rosso scuro dal passaggio precedente, 0,52 mol, 1,0 equiv) in DCM (3 L) raffreddata fino a 0 °C sono stati aggiunti TEA (158 g, 1,6 mol, 3,0 equiv) e una soluzione di Boc₂O (228 g, 1,0 mol, 2,0 equiv) in DCM (500 ml) goccia a goccia. La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte, lavata con acqua (2 L) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (DCM/PE, 4/6) a dare 101,2 g di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-[(trifluorometano)sulfonyl]ossi]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 328 (M+H-56).

6. Sintesi di Intermedio 18-7:

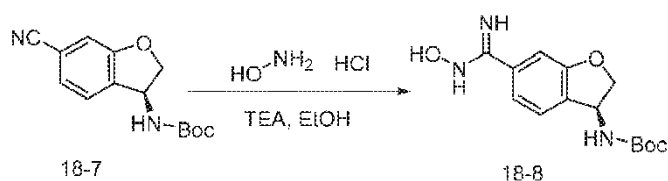


"2nd-XPhos" = 2a-XPhos

"X-Phos" = X-Phos

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-[(trifluorometano)solfonilossi]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (62,3 g, 162,5 mmol, 1,0 equiv) in diossano (620 ml) sono stati aggiunti $\text{K}_4\text{Fe(CN)}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (34,3 g, 81,3 mmol, 0,5 equiv), precatalizzatore XPhos di 2a generazione (1,9 g, 2,4 mmol, 0,015 equiv), X-Phos (1,2 g, 2,4 mmol, 0,015 equiv), KOAc (31,9 g, 325,0 mmol, 2,0 equiv), e acqua (620 ml) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 100 °C per 4 ore, raffreddata fino a t.a., e combinata con altri lotti (100 g di MP triflato in totale). La soluzione risultante è stata versata in EA (1 L) e salamoia (500 ml) e i solidi sono stati rimossi mediante filtrazione. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (600 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (600 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 15/85) a dare un prodotto intermedio. Il prodotto intermedio è stato purificato con una miscela di EtOH e acqua (3/2) a dare 45 g (23% su 6 passaggi) di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco dopo filtrazione ed essiccazione. LRMS (ES) m/z 261 (M+H). SFC chirale: 98,6% ee., CHIRALPAK AD-H (4,6*100 mm, 5 μm),

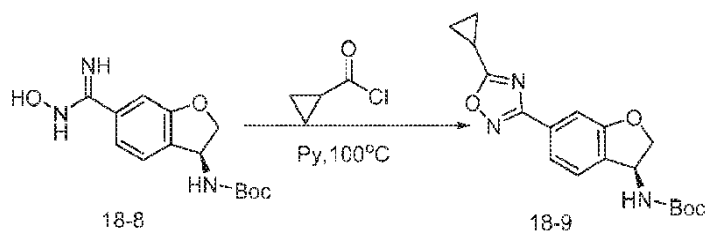
7. Sintesi di Intermedio 18-8:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (11 g, 42,3 mmol, 1,0 equiv) in etanolo (240 ml) sono stati aggiunti idrossilammina cloridrato (5,8 g, 84,0 mmol, 2,0 equiv) e TEA (10,7 g, 105,7 mmol, 2,5 equiv). La miscela è stata agitata a 55 °C per 4 ore, raffreddata a t.a., combinata con il

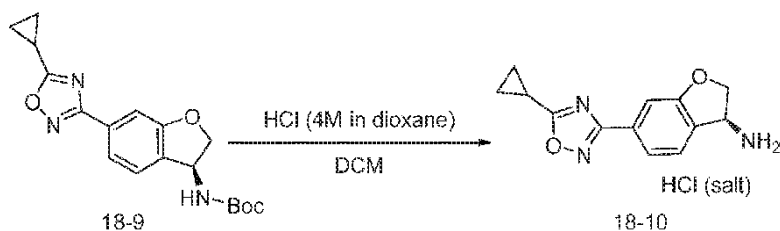
lotto precedente (300 mg, 1,2 mmol di MP nitrile), e concentrata a pressione ridotta. La miscela è stata disciolta in EA (500 ml), lavata due volte con acqua (200 ml) e salamoia (200 ml), essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a dare 12,8 g di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-(*N*-idrossicarbamimidoloil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco. Il prodotto solido bianco è stato usato direttamente nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LRMS (ES) m/z 294 (M+H).

8. Sintesi di Intermedio 18-9:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-(*N*-idrossicarbonil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (16 g, 54,6 mmol, 1,0 equiv) in piridina (200 ml) è stato aggiunto ciclopropancarbonil cloruro (6,3 g, 59,8 mmol, 1,1 equiv). La miscela è stata agitata a 100 °C per 2 ore, raffreddata a t.a., concentrata a pressione ridotta, disciolta in EA (500 ml), e versata in soluzione satura di NH₄Cl (500 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con EA (500 ml) quattro volte e gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione di NH₄Cl (500 ml) quattro volte, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/3) a dare 17 g (91%) di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido giallo chiaro. LRMS (ES) m/z 288 (M+H-56).

9. Sintesi di Intermedio 18-10:

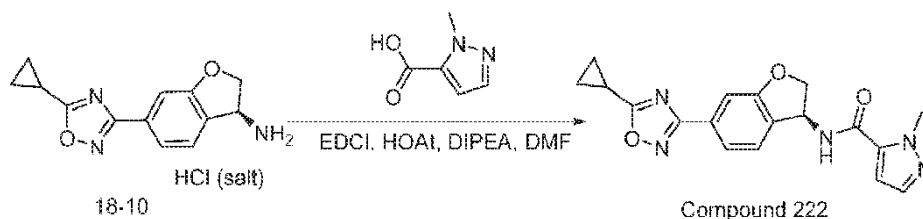


“HCl (4M in dioxane)” = HCl (4 M in diossano)

“HCl (salt)” = HCl (sale)

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (17 g, 49,5 mmol, 1,0 equiv) in DCM (500 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M in diossano, 125 ml, 10,0 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e diluita con una miscela di EA e PE (1,1 L, 1/10). I solidi sono stati raccolti ed essiccati a dare 13,5 g (97%) di (3*S*)-6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina cloridrato come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 227 (M+H-17).

10. Sintesi di Composto 222:



“Compound 222” = Composto 222

A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (8,2 g, 64,9 mmol, 1,3 equiv) in DMF (200 ml) sono stati aggiunti (3*S*)-6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina cloridrato (14 g, 50,1 mmol, 1,0 equiv), HOAt (10,9 g, 79,9 mmol, 1,6 equiv), EDCI (15,4 g, 80,1 mmol, 1,6 equiv), e DIEA (32,3 g, 249,5 mmol, 5,0 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e versata in DCM (200 ml) e acqua (200 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (200 ml) cinque volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione satura di NH₄Cl (200 ml) sei volte, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e triturati con ACN a dare 12,2 g (69%) di (*S*)-*N*-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 222) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 352 (M+H). ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 9,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,82 (td, *J* = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,41 (tt, *J* = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 1,35 - 1,25 (m, 2H), 1,25 - 1,15 (m, 2H).

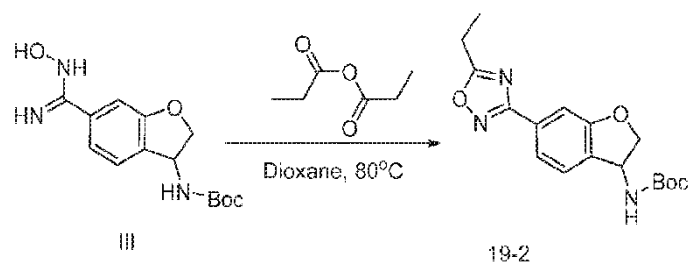
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 222:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|-------------|---------------|
| 155 | M+H=340 | 239 | M-H=338 |
| 156 | M+H=340 | 262 | M=H=329 |
| 157 | M+H=340 | 265 | M+H=329 |
| 158 | M+H=340 | 266 | M+H=343 |
| 159 | M+H=341 | 267 | M+H=330 |
| 160 | M+H=341 | 268 | M+H=344 |
| 161 | M+H=341 | 269 | M+H=343 |
| 162 | M+H=340 | 270 | M+H=343 |
| 163 | M+H=340 | 271 | M+H=331 |
| 166 | M+H=327 | 339 | M+H=341 |
| 167 | M+H=327 | 340 | M+H=341 |
| 190 | M+H=376 | 346 | M+H=327 |
| 191 | M+H=376 | 347 | M+H=327 |
| 192 | M+H=377 | 402 | M+H=323 |
| 193 | M+H=377 | 403 | M+H=323 |
| 197 | M-H=362 | 404 | M+H=348 |
| 198 | M-H=362 | 441 | M-H-330,1 |
| 199 | M-H=326 | 443 | M+H=274,1 |
| 200 | M-H=326 | 444 | M+H=296,1 |
| 205 | M+H=363 | 445 | M+H=277,1 |
| 206 | M+H=363 | 447 | M+H=299,1 |
| 207 | M+H=376 | 450 | M+Na=282 |
| 208 | M+H=376 | 453 | M+H=363,1 |
| 209 | M+H=376 | 454 | M+H=327,1 |

| | | | |
|-----|---------|-----|-----------|
| 210 | M+H=376 | 455 | M+H=341 |
| 211 | M-H=324 | 456 | M+H=353,1 |
| 212 | M-H=324 | 457 | M+H=286 |
| 218 | M+H=362 | 458 | M+H=300 |
| 219 | M-H=360 | 461 | M+H=300 |
| 220 | M+H=352 | 462 | M+H=367 |
| 221 | M+H=352 | 463 | M+H=353 |
| 223 | M+H=356 | 464 | M+H=341 |
| 224 | M+H=356 | 466 | M+H=367 |
| 225 | M+H=370 | 701 | M+H=388 |
| 226 | M+H=370 | 707 | M+H=389 |
| 227 | M+H=370 | 708 | M+H=389 |
| 229 | M-H=338 | 709 | M+H=389 |
| 230 | M+H=354 | 710 | M+H=389 |
| 231 | M+H=354 | 711 | M+H=382 |
| 232 | M+H=366 | 712 | M+H=382 |
| 233 | M+H=366 | 713 | M+H=383 |
| 234 | M-H=352 | 714 | M+H=383 |
| 235 | M+H=354 | 717 | M+H=352 |
| 236 | M+H=352 | 718 | M+H=353 |
| 237 | M+H=352 | 719 | M+H=353 |

Esempio 19**Sintesi di Composto 228**

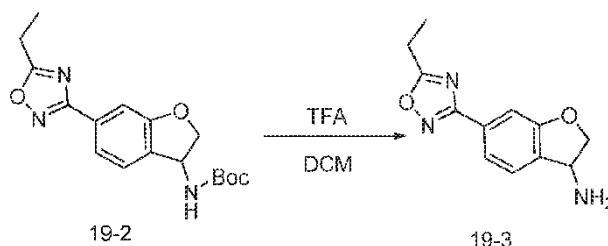
1. Sintesi di Intermedio 19-2:



“Dioxane” = Diossano

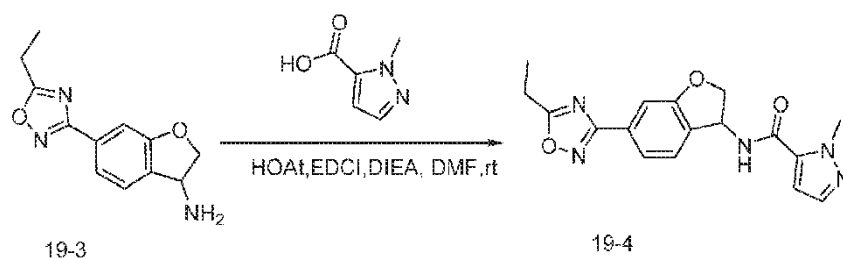
A una soluzione di *tert*-butil *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (3 g, 10,2 mmol, 1,0 equiv) in diossano (30 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (2,7 g, 20,5 mmol, 2,0 equiv). La miscela è stata agitata a 80 °C per 7 ore, raffreddata fino a t.a., e versata in EA (100 ml) e acqua (100 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (100 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/3) a dare 1,9 g (56%) di *tert*-butil *N*-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido biancastro.

2. Sintesi di Intermedio 19-3:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (1,9 g, 5,7 mmol, 1,0 equiv) in DCM (30 ml) è stato aggiunto TFA (5 ml). La miscela è stata agitata per 1 ora, concentrata a pressione ridotta, e disciolta in acqua (100 ml). Il pH della miscela è stato poi regolato a 7 con una soluzione satura di sodio bicarbonato ed è stata estratta con etil acetato (100 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro e concentrati a pressione ridotta a dare 1,3 g (98%) di 6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina come un olio marrone.

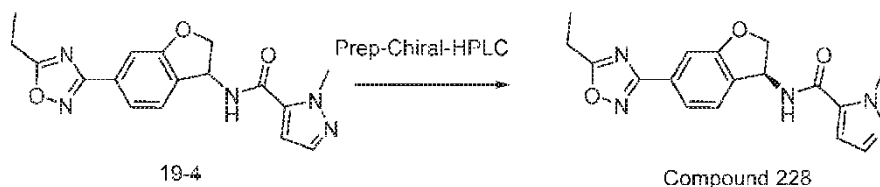
3. Sintesi di Intermedio 19-4:



"rt" = *ta*

A una soluzione di 6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina (100 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv) in DMF (10 ml) sono stati aggiunti acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (54,5 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv), HOAt (176,6 mg, 1,0 mmol, 3,0 equiv), EDCI (249 mg, 1,3 mmol, 3,0 equiv), e DIEA (112 mg, 0,9 mmol, 2,0 equiv). La miscela è stata agitata per 2 ore e purificata direttamente mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 μ m, 19*150 mm; fase mobile, acqua (0,05% NH₃H₂O) e ACN (30,0% ACN fino a 50,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 220 nm. Questa purificazione ha dato 90 mg (61%) di *N*-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido bianco.

4. Sintesi di Composto 228:



"Prep-Chiral-HPLC" = HPLC preparativa chirale

"Compound 228" = Composto 228

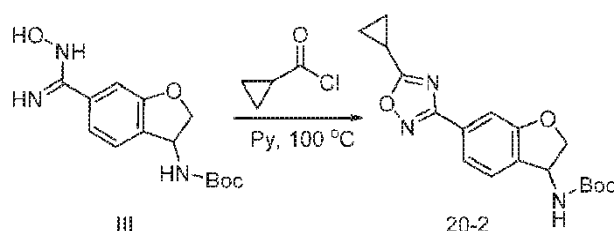
N-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (80 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv) è stata purificata mediante HPLC preparativa chirale con le seguenti condizioni: (Prep-HPLC-009): colonna, CHIRAL ART Cellulose-SB, D.I. 250*20 mm; fase mobile, esano ed etanolo (mantenimento di etanolo al 50,0% in 9 minuti); rivelatore, UV 254/220 nm. Questa purificazione ha procurato 32,7 mg (41%) di (*S*)-*N*-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 228) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 340 (M+H). ¹H NMR: (300 MHz,

DMSO-d₆, ppm): δ 9,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 13,0, 1,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,78 (td, $J = 8,2, 5,2$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,8, 5,3$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,97 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Esempio 20

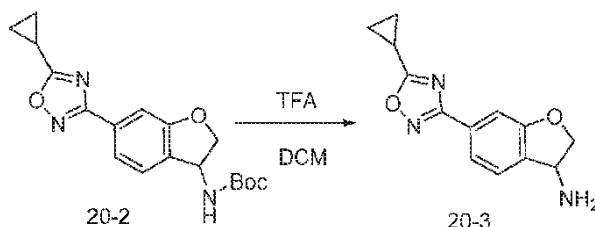
Sintesi di Composto 236

1. Sintesi di Intermedio 20-2:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[6-(*N*-idrossicarbonil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (3 g, 10,2 mmol, 1,0 equiv) in piridina (50 ml) è stato aggiunto ciclopropancarbonil cloruro (1,3 g, 12,4 mmol, 1,2 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 100 °C per 6 ore, raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/9) a dare 1,47 g (42%) di *tert*-butil *N*-[6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco.

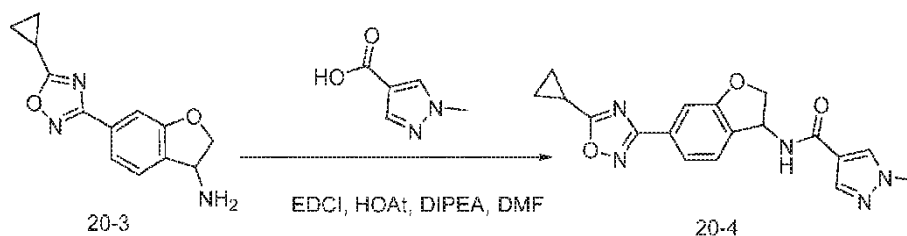
2. Sintesi di Intermedio 20-3:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (1,47 g, 4,3 mmol, 1,0 equiv) in DCM (25 ml) è stato aggiunto TFA (5 ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e poi raffreddata fino a 0 °C. Il pH della miscela è stato poi regolato a 9 con una soluzione satura di NaHCO₃ ed è stata estratta con etil acetato (50 ml) cinque volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro e concentrati a pressione ridotta a dare 1 g di 6-(5-ciclopropil-1,2,4-

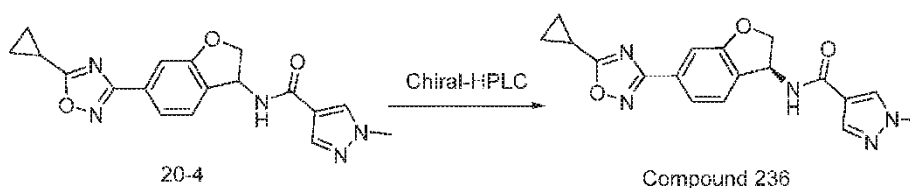
ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina come un solido biancastro. Il solido biancastro è stato usato direttamente nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

3. Sintesi di Intermedio 20-4:



A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossilico (78 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) in DMF (4 ml) sono stati aggiunti HOAt (101 mg, 0,7 mmol, 1,2 equiv), EDCI (142 mg, 0,7 mmol, 1,2 equiv), DIEA (160 mg, 1,2 mmol, 2,0 equiv), e 6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina (150 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e purificata mediante HPLC preparativa Flash con le seguenti condizioni: (CombiFlash-1): colonna, gel di silice C18; fase mobile, H₂O (0,5% NH₄HCO₃)/ACN=90/10 che aumenta in H₂O (0,5% NH₄HCO₃)/ACN=70/30 entro 15 minuti; rivelatore, UV 254 nm. Questa purificazione è risultata in 120 mg di *N*-[6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 352 (M+H). ¹H-NMR: (400 MHz, metanolo-*d*₄, ppm): δ 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 4,82 (dd, *J* = 9,9, 8,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,32 (tt, *J* = 8,2, 5,0 Hz, 1H), 1,29 (dt, *J* = 7,7, 2,6 Hz, 2H), 1,25 (dt, *J* = 5,1, 3,0 Hz, 2H).

4. Sintesi di Composto 236:



“Chiral-HPLC” = HPLC chirale

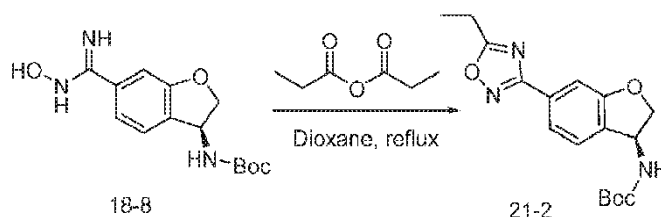
“Compound 236” = Composto 236

N-[6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (90 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv) è stata purificata mediante HPLC preparativa chirale con le seguenti condizioni: (Prep-HPLC-009): colonna, Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase mobile, esano ed etanolo- (mantenimento di etanolo al 50,0% in 15 minuti); rivelatore, UV 220/254 nm, R_t =1,569 minuti. Ciò è risultato in 37,8 mg (42%) di (*S*)-*N*-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 236) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 352 (M+H). $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, metanolo- d_4 , ppm): δ 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,83 (dd, $J = 8,6, 4,7$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 9,9, 8,6$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 9,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,32 (tt, $J = 8,2, 5,0$ Hz, 1H), 1,29 (dt, $J = 7,7, 2,6$ Hz, 2H), 1,25 (dt, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 2H).

Esempio 21

Sintesi di Composto 238

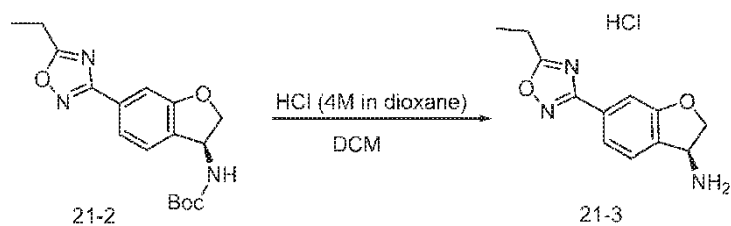
1. Sintesi di Intermedio 21-2:



“Dioxane, reflux” = Diossano, riflusso

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-(*N*-idrossicarbamimidoloil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (24,7 g, 84,2 mmol, 1,0 equiv) in diossano (700 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (16,4 g, 126,0 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata a 60 °C per 2 ore, diluita con EA (500 ml), lavata con acqua (200 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 7/93) a dare 18,4 g (66%) di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come una polvere bianca.

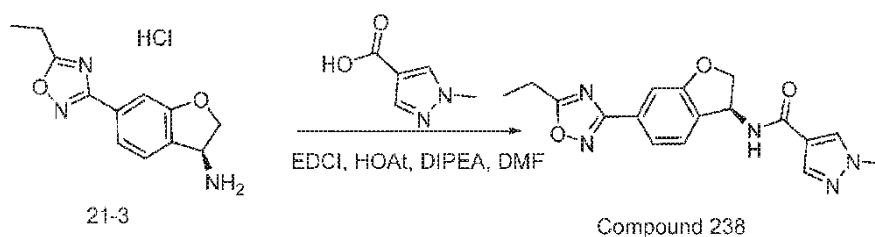
2. Sintesi di Intermedio 21-3:



“HCl (4M in dioxane)” = HCl (4 M in diossano)

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (16,3 g, 49,2 mmol, 1,0 equiv) in DCM (350 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M in diossano, 122 ml). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e diluita con PE (100 ml). Il solido è stato raccolto ed essiccato a dare 13,0 g di sale cloridrato di (3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina come un solido biancastro.

3. Sintesi di Composto 238:



“Compound 238” = Composto 238

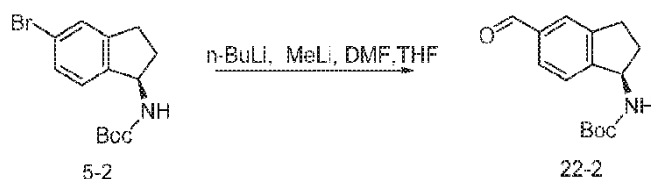
A una soluzione di sale cloridrato di (3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina (9,0 g, 33,6 mmol, 1,0 equiv) in DMF (200 ml) sono stati aggiunti HOAt (5,5 g, 40,4 mmol, 1,2 equiv), DIEA (13,0 g, 100,6 mmol, 3,0 equiv), EDCI (7,7 g, 40,2 mmol, 1,2 equiv), e acido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossilico (4,4 g, 34,9 mmol, 1,04 equiv). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte, diluita con EA (300 ml), lavata con acqua (200 ml) tre volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta. Il prodotto della procedura di cui sopra è stato combinato con il lotto precedente (2,4 g di MP ammina) e purificato con DCM/PE a dare 12,0 g di (*S*)-*N*-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 238) come un solido bianco dopo filtrazione ed essiccazione. LRMS (ES) *m/z* 340 (M+H). ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,76 (td, *J* = 8,3, 5,3 Hz, 1H),

4,80 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 9,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Esempio 22

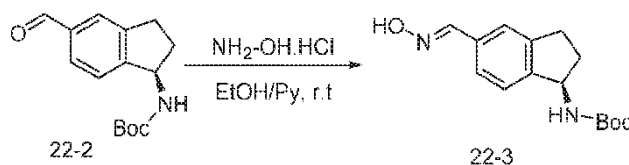
Sintesi di Composto 253

1. Sintesi di Intermedio 22-2:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (2 g, 6,4 mmol, 1,0 equiv) in THF (30 ml) raffreddata fino a -78 °C è stato aggiunto MeLi (4,8 ml, 1,6 M) goccia a goccia a -78 °C sotto argon. La miscela è stata agitata a -78 °C per 15 minuti ed è stato aggiunto goccia a goccia n-BuLi (5,2 ml, 2,5 M). La miscela è stata poi agitata per 1 ora a -78 °C ed è stato aggiunto goccia a goccia DMF (1,43 g, 19,2 mmol, 3,0 equiv). La soluzione è stata agitata per 1 ora a -78 °C, sottoposta a quenching con una soluzione satura di NH_4Cl (5 ml), e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/10) a dare 1,5 g (90%) di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-formil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido giallo.

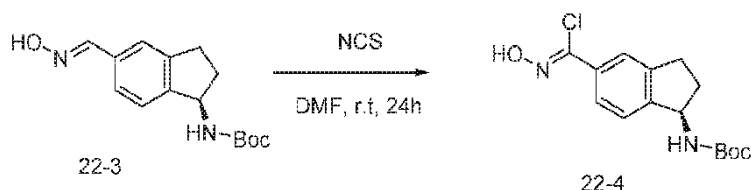
2. Sintesi di Intermedio 22-3:



“r.t.” = *t.a.*

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-formil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (1,6 g, 6,1 mmol, 1,0 equiv) in una miscela di etanolo e piridina (21 ml, 2/1) è stato aggiunto $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (509 mg, 1,2 equiv). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata a pressione ridotta a dare 1,7 g di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-[(1*E*)-(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco.

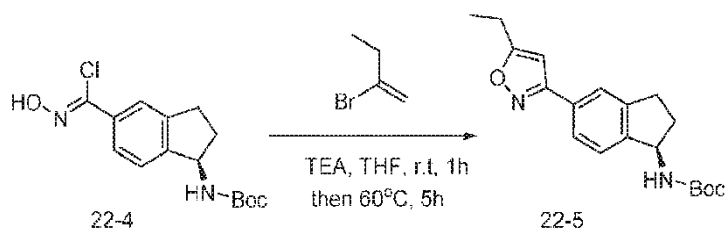
3. Sintesi di Intermedio 22-4:



“r.t.” = t.a.

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[(1*E*)-(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (1,7 g, 6,1 mmol, 1,0 equiv) in DMF (15 ml) è stato aggiunto NCS (977 mg, 7,3 mmol, 1,2 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte, diluita con EA (50 ml), lavata con soluzione satura di NH₄ Cl (50 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata sotto vuoto a dare 1,8 g (95 ml) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[(1*Z*)-cloro(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un olio marrone.

4. Sintesi di Intermedio 22-5:



“r.t.” = t.a.

“then” = poi

A una soluzione di 2-bromobut-1-ene (2 g, 14,8 mmol, 1,0 equiv) in THF (30 ml) sono stati aggiunti *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-[(1*Z*)-cloro(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (955 mg, 3,1 mmol, 1,1 equiv) e TEA (1,3 g, 12,9 mmol, 2,1 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. per 1 ora, scaldata fino a 60 °C per 5 ore, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (200 ml), lavata con soluzione satura di NH₄Cl (100 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/10) a dare 1,1 g (23%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido giallo.

5. Sintesi di Intermedio 22-6:

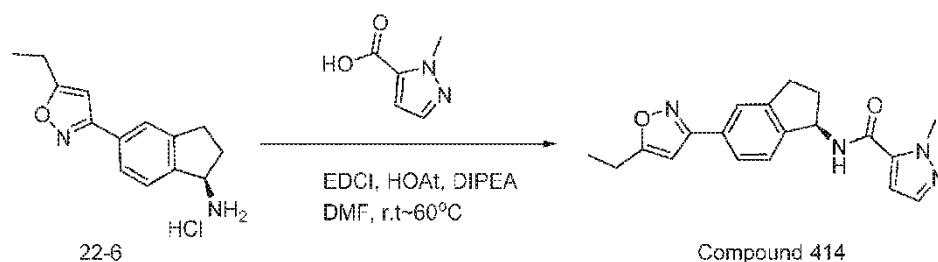
8,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 1H), 5,56 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 3,04 (ddd, $J = 16,0, 8,9, 3,3$ Hz, 1H), 2,96 - 2,69 (m, 3H), 2,41 (td, $J = 8,1, 3,6$ Hz, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 253:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|-------------|---------------|
| 137 | M+H=334 | 416 | M+H=324 |
| 138 | M+H=334 | 417 | M+H=338 |
| 252 | M+H=325 | 418 | M+H=324 |
| 413 | M+H=337 | 431 | M+H=337 |
| 414 | M+H=337 | 432 | M+H=323 |
| 415 | M+H=338 | | |

Esempio 23

Sintesi di Composto 414



“r.t.” = *t.a.*

“Compound 414” = Composto 414

A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (166 mg, 1,3 mmol, 1,7 equiv) in DMF (4 ml) sono stati aggiunti DIEA (566 mg, 4,4 mmol, 5,8 equiv), EDCI (337 mg, 1,7 mmol, 2,3 equiv) e HOAt (238 mg, 1,8 mmol, 2,3 equiv). La miscela è stata agitata 5 minuti a temperatura ambiente ed è stato aggiunto (1*R*)-5-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina idrogeno cloruro (200 mg, 0,8 mmol, 1,00 equiv). La miscela è stata poi agitata per 2 ore a temperatura ambiente e filtrata per rimuovere i solidi. Il filtrato è stato purificato

mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 μm , 19*150 mm; fase mobile, acqua (10 MMOL/L NH_4HCO_3) e ACN (38,0% ACN fino a 52,0% in 8 minuti); rilevatore, UV 254 nm. Questa purificazione ha procurato 111,4 mg (38%) di (*R*)-*N*-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 414) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 337 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7,76-7,63 (m, 2H), 7,49-7,34 (m, 2H), 6,81 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 5,64 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J=1,1$ Hz, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,71-2,54 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,35 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

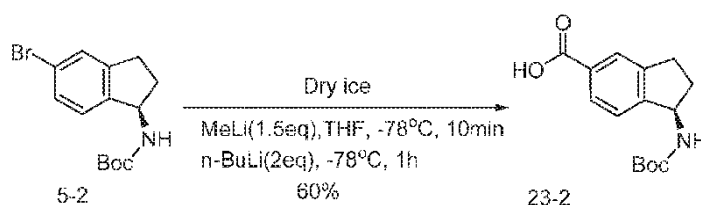
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 414:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| 137 | M+H=334 | 415 | M+H=338 |
| 138 | M+H=334 | 416 | M+H=324 |
| 252 | M+H=335 | 417 | M+H=338 |
| 253 | M+H=339 | 418 | M+H=324 |
| 413 | M+H=337 | 432 | M+H=323 |

Esempio 24

Sintesi di Composto 261

1. Sintesi di Intermedio 23-2:

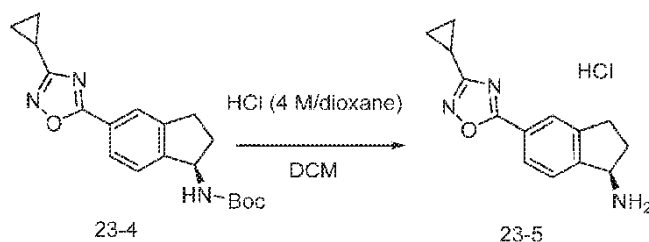


“Dry ice” = Ghiaccio secco

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (10 g, 32,2 mmol, 1,0 equiv) in THF (300 ml) raffreddata fino a -78 °C è stato aggiunto MeLi (30,1 ml, 1,6 M, 1,5 equiv) goccia a

il]carbammato (680 mg, 1,9 mmol, 1,0 equiv) in toluene (10 ml) è stata scaldata a 100 °C durante la notte, raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante silice cromatografia su gel (EA/PE, 1/9) a dare 540 mg (84%) di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido giallo chiaro.

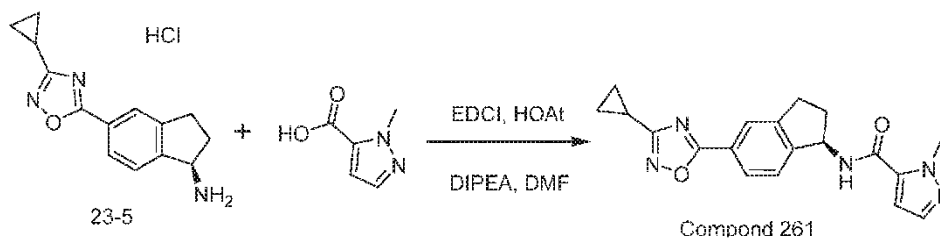
4. Sintesi di Intermedio 23-5:



“HCl (4M/dioxane)” = HCl (4 M/diossano)

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (490 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv) in DCM (5 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M in diossano, 10 ml). La miscela è stata agitata durante la notte e concentrata a pro 660 mg di sale cloridrato di (1*R*)-5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina come un solido giallo chiaro.

5. Sintesi di Composto 261:



“Compound 261” = Composto 261

A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (26 mg, 0,2 mmol, 1,2 equiv) in DMF (4 ml) sono stati aggiunti DIEA (80 mg, 0,62 mmol, 3,50 equiv), HOAt (60 mg, 0,4 mmol, 2,3 equiv), e EDCI (84 mg, 0,4 mmol, 2,3 equiv). La miscela è stata agitata per 5 minuti ed è stato aggiunto sale cloridrato di (1*R*)-5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina (50 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata poi agitata per 2 ore e purificata mediante HPLC preparativa Flash con le seguenti condizioni:

(CombiFlash-1): colonna, gel di silice C18; fase mobile, ACN/H₂O (0,05% NH₄HCO₃); rivelatore, UV 254 nm. Questa purificazione ha procurato 20,8 mg (33%) di (*R*)-*N*-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 261) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 350 (M+H). ¹H-NMR: (CD₃OD, 300 MHz, ppm): δ 7,99-7,88 (2H, m), 7,49-7,39 (2H, m), 6,79 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 5,63 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 4,14 (3H, s), 3,20-2,88 (2H, m), 2,61 (1H, m), 2,08 (2H, m), 1,07 (4H, m)

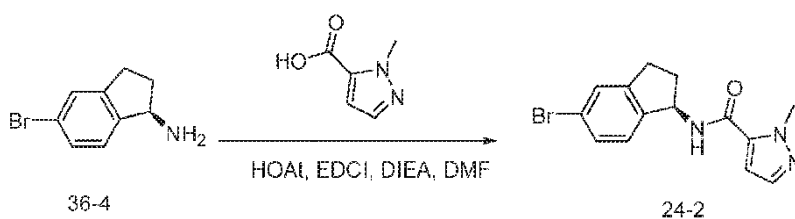
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 261:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|-------------|---------------|
| 254 | M+H=338 | 275 | M+H=328 |
| 255 | M+H=352 | 276 | M+H=360 |
| 256 | M+H=340 | 277 | M+H=374 |
| 257 | M+H=338 | 311 | M+H=329 |
| 258 | M+H=350 | 312 | M+H=329 |
| 259 | M+H=364 | 313 | M+H=326 |
| 260 | M+H=352 | 314 | M+H=326 |
| 263 | M+H=324 | 341 | M+H=343 |
| 264 | M+H=338 | 342 | M+H=331 |
| 272 | M+H=329 | 343 | M+H=340 |
| 273 | M+H=327 | 344 | M+H=328 |
| 274 | M+H=327 | | |

Esempio 25

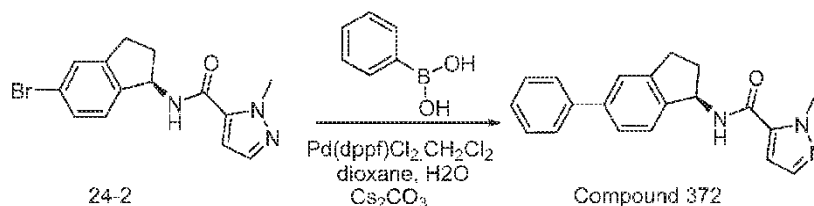
Sintesi di Composto 372

1. Sintesi di Intermedio 24-2:



A una soluzione (1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato (3,0 g, 12,1 mmol, 1,00 equiv) in DMF (60 ml) sono stati aggiunti acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (1,65 g, 13,1 mmol, 1,08 equiv), HOAt (2,5 g, 18,37 mmol, 1,52 equiv), EDCI (3,5 g, 18,3 mmol, 1,51 equiv), e DIEA (6,3 g, 48,8 mmol, 4,04 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte, diluita con EA (200 ml), lavata con acqua (100 ml) e salamoia (100 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata sotto vuoto, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 19/81) a dare un solido, che è stato triturato con PE a dare 2,67 g (69%) di *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide come un solido biancastro. LRMS (ES) *m/z* 320 (M+H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 320 322

2. Sintesi di Composto 372:



“dioxane” = diossano

“Compound 372” = Composto 372

A una soluzione di *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1-metil-1*H*pirazol-5-carbossammide (100 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv) in diossano (5 ml) sono stati aggiunti acido fenilboronico (57 mg, 0,47 mmol, 1,50 equiv), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (26 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), Cs₂CO₃ (204 mg, 0,63 mmol, 2,00 equiv), e acqua (0,5 ml). Dopo agitazione a 80 °C per 3 ore, la soluzione risultante è stata diluita con EA (20 ml) e filtrata per rimuovere il solido. Lo strato organico è stato separato, lavato con salamoia, essiccato su sodio solfato anidro, concentrato a pressione ridotta, e purificato mediante TLC preparativa (PE/EA, 1/1). Questo prodotto (67 mg) è stato ulteriormente purificato mediante HPLC preparativa Flash con le seguenti condizioni: (CombiFlash-1):

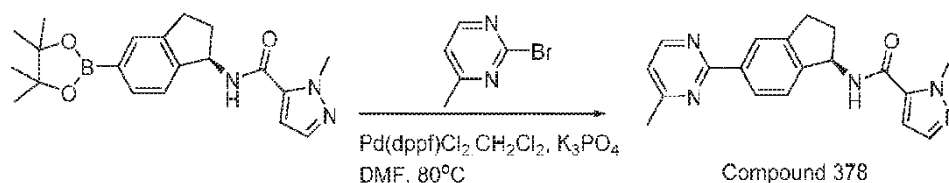
colonna, gel di silice C18; fase mobile, acqua (0,5% NH_4HCO_3)/ACN=95/5 che aumenta in acqua (0,5% NH_4HCO_3)/ACN=90/10 entro 10 minuti; rivelatore, UV 254 nm. Ciò è risultato in 46,7 mg (47%) di (*R*)-1-metil-*N*-(5-fenil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 372) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 318 (M+H). $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 8,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 4H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,54 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,04 (ddd, $J = 15,9, 8,9, 3,2$ Hz, 1H), 2,90 (dt, $J = 16,1, 8,4$ Hz, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 1,99 (dq, $J = 12,5, 8,7$ Hz, 1H)

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 372:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| 373 | M+H=332 | 375 | M+H=333,1 |
| 374 | M+H=332 | 376 | M+H=333 |

Esempio 26

Sintesi di Composto 378



“Compound 378” = Composto 378

A una soluzione di 1-metil-*N*-[(1*R*)-5-(tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-pirazol-5-carbossammide (100 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) in DMF (4 ml) è stato aggiunto Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (44 mg, 0,05 mmol, 0,20 equiv), K₃PO₄ (116 mg, 0,55 mmol, 2,00 equiv), e 2-bromo-4-metilpirimidina (94 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 80 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (10 ml), lavata con acqua (10 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/1) a dare un prodotto, che è stato ulteriormente purificato mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 μm , 19*150 mm; fase mobile, acqua (10 MMOL/L NH_4HCO_3 +0,1%

NH₃·H₂O) e ACN (31,0% ACN fino a 44,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 220 nm. Questo risulta in 17,6 mg (19%) di (*R*)-1-metil-*N*-(5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 378) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 334 (M+H). ¹H-NMR: (300 MHz, Metanolo-d₄, *ppm*): δ 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 8,28 (s, 4H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,18 (s, 7H), 2,59 (s, 7H), 0,20 (s, 1H).

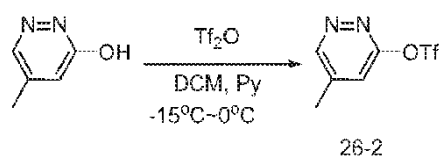
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 378:

| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> | Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 377 | M+H=333 | 381 | M+H=334 |
| 379 | M+H=334 | 384 | M+H=334 |
| 380 | M+H=333 | | |

Esempio 27

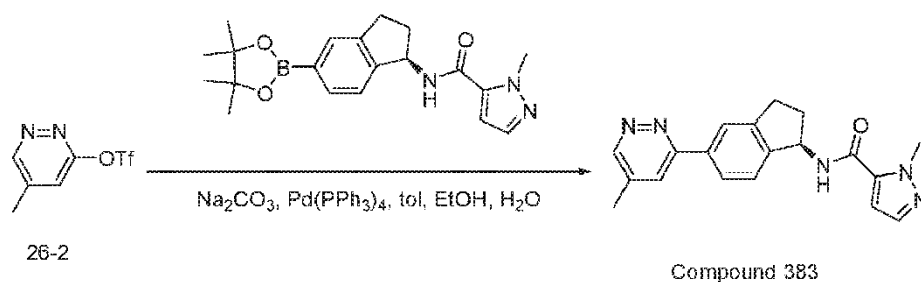
Sintesi di Composto 383

1. Sintesi di Intermedio 26-2:



A una soluzione di 5-metilpiridazin-3-olo (500 mg, 4,54 mmol, 1,00 equiv) in DCM (10 ml) raffreddata fino a -15 °C sono stati aggiunti piridina (1,1 g, 13,9 mmol, 3,06 equiv) e una soluzione di (trifluorometan)solfonil trifluorometansolfonato (2,0 g, 7,09 mmol, 1,56 equiv) in DCM (5 ml) goccia a goccia con agitazione -15 °C. Dopo agitazione a -15-0 °C per 2 ore sotto azoto, la reazione è stata sottoposta a quenching con acqua (20 ml). La soluzione risultante è stata separata e lo strato acquoso è stato estratto con DCM (20 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (20 ml), essiccati su magnesio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 16/84) a procurare 400 mg (36%) di 5-metilpiridazin-3-il trifluorometansolfonato come un olio incolore.

2. Sintesi di Composto 383:



“Compound 383” = Composto 383

A una soluzione di 1-metil-*N*-[(1*R*)-5-(tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-pirazol-5-carbossammide (100 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) in toluene (9 ml) sono stati aggiunti 5-metilpiridazin-3-il trifluorometansolfonato (80 mg, 0,33 mmol, 1,21 equiv), etanolo (3 ml), Pd(PPh₃)₄ (47 mg, 0,04 mmol, 0,15 equiv), e una soluzione di sodio carbonato (318 mg, 3,00 mmol, 11,0 equiv) in acqua (1,5 ml). Dopo agitazione per 3 ore a 80 °C, la soluzione risultante è stata diluita con 30 ml di EA. La miscela è stata lavata con acqua (20 ml) e salamoia (20 ml), essiccata su sodio solfato anidro e concentrata sotto vuoto. Il prodotto è stato purificato mediante TLC preparativa (EA) seguita da HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 µm, 19*150 mm; fase mobile, acqua (10 mmol/L NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O) e ACN (25,0% ACN fino a 38,0% in 8 minuti); rilevatore, UV 220 nm. Ciò è risultato in 7,9 mg (9%) di (*R*)-1-metil-*N*-[(1*R*)-5-(5-metilpiridazin-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 383) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 334 (M+H). ¹H-NMR: (300 MHz, Metanolo-*d*₄, ppm) δ 9,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,18 (ddd, *J* = 15,9, 9,1, 3,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* = 16,0, 8,3 Hz, 1H), 2,65 (dtd, *J* = 12,6, 7,9, 3,5 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,09 (dq, *J* = 12,8, 8,6 Hz, 1H).

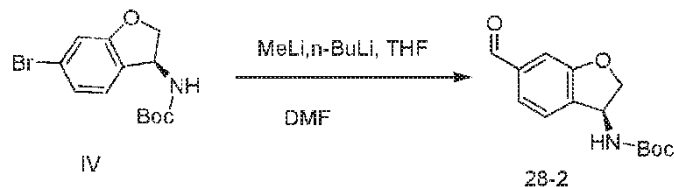
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 383:

| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|
| 382 | M+H=334 |

Esempio 28

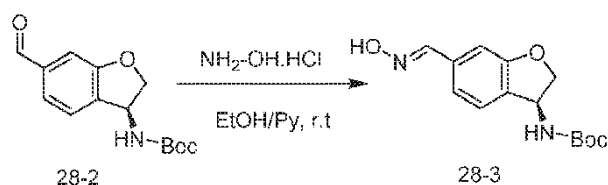
Sintesi di Composto 423

1. Sintesi di Intermedio 28-2:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (1,7 g, 5,4 mmol, 1,0 equiv) in THF (20 ml) raffreddata fino a -78 °C è stato aggiunto MeLi (5,07 ml, 1,50 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata a -78 °C per 10 minuti ed è stato aggiunto *n*-BuLi (2,5 M, 4,32 ml, 2,0 equiv). La miscela è stata poi agitata a -78 °C per 30 minuti ed è stato aggiunto DMF (1,19 g, 16,3 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata poi agitata per un'altra ora a -78 °C e sottoposta a quenching con una soluzione satura di NH₄Cl. La soluzione risultante è stata estratta con EA (300 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione satura di NH₄Cl (200 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e triturati con *n*-esano (30 ml) a procurare 1,32 g (93%) di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-formil-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido giallo chiaro.

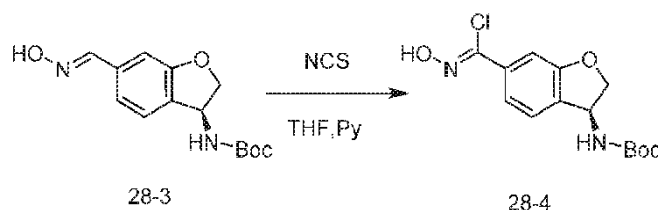
2. Sintesi di Intermedio 28-3:



“r.t.” = *t.a.*

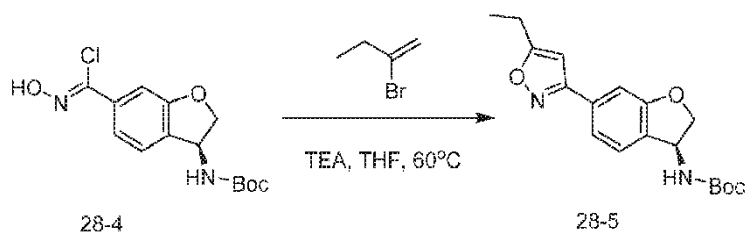
A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-formil-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (5,8 g, 22,0 mmol, 1,0 equiv) in una miscela di etanolo (100 ml) e piridina (50 ml) è stata aggiunta idrossilammina cloridrato (1,83 g, 26,3 mmol, 1,2 equiv). La miscela è stata agitata per 3 ore, concentrata a pressione ridotta, e versata in acqua. La soluzione acquosa è stata estratta con EA due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su sodio solfato anidro e concentrati a dare 6,0 g di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-[(1*E*)-(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco.

3. Sintesi di Intermedio 28-4:



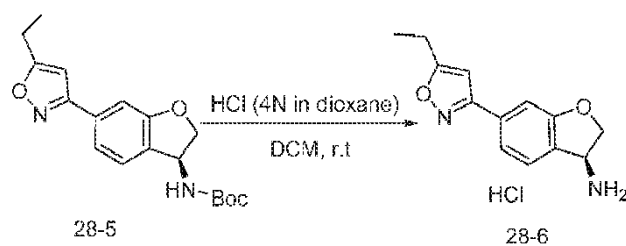
A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-[(1*E*)-(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (6,0 g, 21,5 mmol, 1,0 equiv) in THF (120 ml) sono stati aggiunti piridina (1,36 g, 17,1 mmol, 0,98 equiv) e NCS (5,17 mg, 38,7 mmol, 1,8 equiv). La soluzione risultante è stata agitata durante la notte, diluita con EA, lavata con acqua, essicata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a dare 9,1 g di *terz* butil *N*-[(3*S*)-6-[(1*Z*)-cloro(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco.

4. Sintesi di Intermedio 28-5:



A una soluzione di *terz*-butil *N* -[(3*S*)-6-[(1*Z*)-cloro(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (3,6 g, 11,6 mmol, 1,0 equiv) in THF (80 ml) sono stati aggiunti TEA (4,3 g, 42,9 mmol, 5,0 equiv) e 2-bromobut-1-ene (1,74 g, 12,9 mmol, 1,5 equiv). La soluzione risultante è stata agitata a t.a. per 2 ore, scaldata a 60 °C per 2 ore, versata in acqua, ed estratta con EA due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione acquosa di NH₄Cl, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/9) a dare 424 mg (11%) di *terz*-butil *N* [(3*S*)-6-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco.

5. Sintesi di Intermedio 28-6:

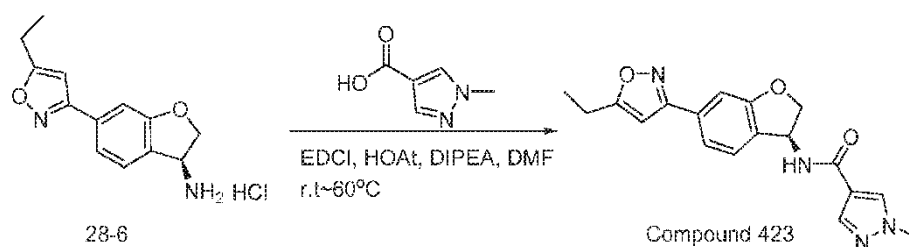


"HCl (4N in dioxane)" = HCl (4 N in diossano)

"r.t." = t.a.

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (420 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv) in DCM (20 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M in diossano, 3,2 ml, 10,0 equiv). La soluzione risultante è stata agitata a t.a. durante la notte. I solidi sono stati raccolti mediante filtrazione a procurare 275 mg (81%) di (3*S*)-6-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina cloridrato come un solido giallo chiaro.

6. Sintesi di Composto 423:



"r.t." = t.a.

"Compound 423" = Composto 423

A una soluzione di (3*S*)-6-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina cloridrato (65 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv) in DMF (2 ml) sono stati aggiunti acido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossilico (37 mg, 0,29 mmol, 1,2 equiv), EDCI (56 mg, 0,29 mmol, 1,2 equiv), HOAt (40 mg, 0,29 mmol, 1,20 equiv), e DIEA (94 mg, 0,73 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e combinati con i lotti precedenti (0,21 e 1,16 mmol di MP ammina). La soluzione risultante è stata versata in acqua (10 ml) ed estratta con EA (10 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante

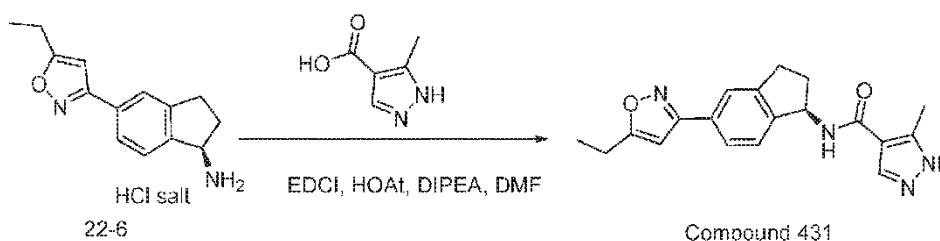
cromatografia su colonna C-18 (H₂O/ACN=45/55) a dare 111 mg di (*S*)-*N*-(6-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 423) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 339 (M+H). ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 8,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,81 - 5,70 (m, 1H), 4,80 (dd, *J* = 9,7, 8,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,81 (qd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 423:

| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> | Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 421 | M+H=339 | 427 | M+H=325 |
| 422 | M+H=340 | 428 | M+H=326 |
| 424 | M+H=340 | 429 | M+H=326 |
| 425 | M+H=350 | 430 | M+H=336 |
| 426 | M+Na=347 | 434 | M+H=325 |

Esempio 29

Sintesi di Composto 431



“HCl salt” = sale di HCl

“Compound 431” = Composto 431

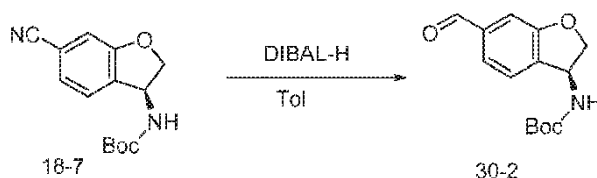
A una soluzione di acido 5-metil-1*H*-pirazol-4-carbossilico (73 mg, 0,58 mmol, 1,50 equiv) in DMF (2 ml) sono stati aggiunti HOAt (105 mg, 0,8 mmol, 2,0 equiv), EDCI (148 mg, 0,8 mmol, 2,00 equiv), DIEA (249 mg, 1,9 mmol, 5,0 equiv), e (*R*)-5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato (102,5 mg, 0,4 mmol, 1,00 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e purificata mediante HPLC preparativa con le

seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10): colonna, X-Bridge Shield RP18 OBD Column, 5 μm , 19*150 mm; fase mobile, acqua (10 mmol/L NH_4HCO_3) e ACN (30,0% ACN fino a 45,0% in 8 minuti; rilevatore, UV 254 nm). Questa purificazione ha dato 28,5 mg (22%) di (*R*)-*N*-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 431) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 337 (M+H). $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, Metanolo- d_4) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 3,05-2,93(m, 1H), 2,86 (qd, J = 7,4, 0,9 Hz, 2H), 2,64 (ddd, J = 12,7, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,05 (dq, J = 12,8, 8,7 Hz, 1H), 1,37 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Esempio 30

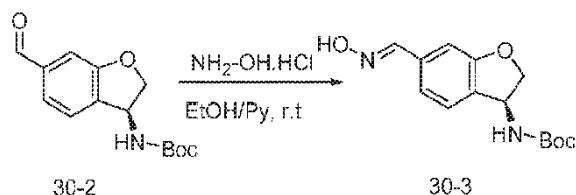
Sintesi di Composto 433

1. Sintesi di Intermedio 30-2:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (6,4 g, 24,6 mmol, 1,0 equiv) in toluene (100 ml) raffreddata a 0 °C è stato aggiunto DIBAL-H (43,9 ml, 2,20 equiv) goccia a goccia sotto azoto. La miscela è stata agitata a 0 °C per 2 ore, sottoposta a quenching con acqua ghiacciata (10 ml) e soluzione di NaOH (10%, 10 ml), e filtrata per rimuovere i solidi. Il filtrato è stato essiccato su sodio solfato anidro e concentrato a pressione ridotta a procurare 5,8 g di *tert*-butil *N*-[(3*S*)-6-formil-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido giallo chiaro, che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

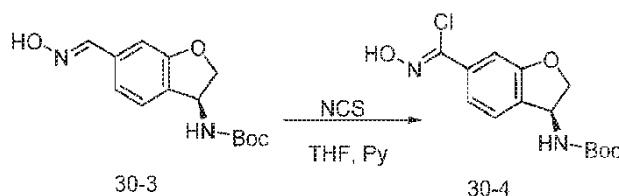
2. Sintesi di Intermedio 30-3:



“r.t.” = t.a.

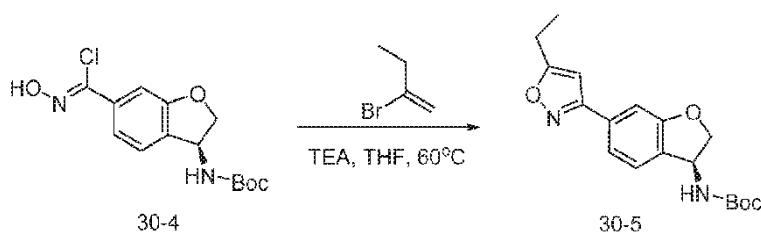
A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-formil-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (5,8 g, 22,0 mmol, 1,0 equiv) in una miscela di etanolo e Py (100/50 ml) è stata aggiunta idrossilammina cloridrato (1,83 g, 26,3 mmol, 1,2 equiv). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore, concentrata sotto vuoto a ~20 ml in volume, e versata in EA (40 ml) e acqua (40 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (50 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 ml) e concentrati sotto vuoto a procurare 6,0 g di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-[(1*E*)-(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco, che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

3. Sintesi di Intermedio 30-4:



A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-[(1*E*)-(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (6,0 g, 21,5 mmol, 1,0 equiv) in THF (10 ml) sono stati aggiunti piridina (1,4 g, 17,1 mmol, 0,8 equiv) e NCS (5,2 g, 38,7 mmol, 1,80 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e concentrata fino a essiccazione a dare 9,1 g di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-[(1*Z*)-cloro(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco, che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

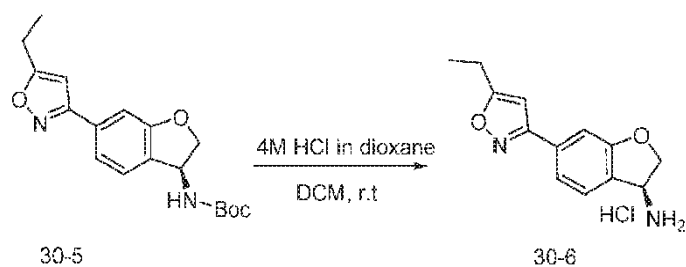
4. Sintesi di Intermedio 30-5:



A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-[(1*Z*)-cloro(idrossiimmino)metil]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (3,6 g, 11,6 mmol, 1,0 equiv) in THF (80 ml) sono stati aggiunti TEA (4,3 g, 42,9 mmol, 5,0 equiv) e 2-bromobut-1-ene (1,7 g, 12,9 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2

ore, scaldata fino a 60 °C per 2 ore, e versata in EA (100 ml) e acqua (100 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (50 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante una colonna C18 con H₂O:ACN (50:50) come eluente a procurare 424 mg (11%) di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco.

5. Sintesi di Intermedio 30-6:

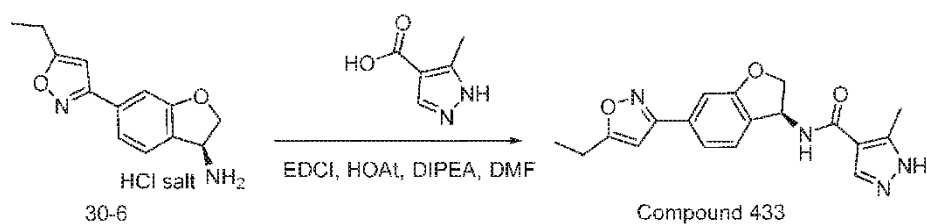


“4M HCl in dioxane” = HCl 4 M in diossano

“r.t.” = t.a.

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (420 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) in DCM (20 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M in diossano, 3,2 ml, 10,0 equiv). La miscela è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente e il solido è stato raccolto mediante filtrazione a procurare 275 mg di (3*S*)-6-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina cloridrato come un solido giallo chiaro, che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

6. Sintesi di Composto 433:



“HCl salt” = sale di HCl

“Compound 433” = Composto 433

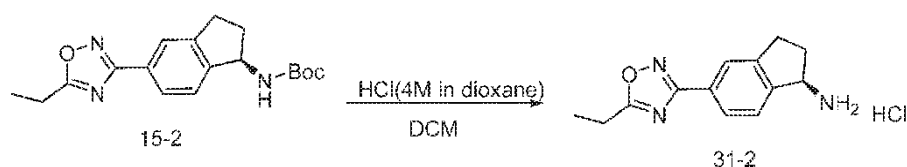
A una soluzione di (3*S*)-6-(5-etil-1,2-ossazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina cloridrato (70 mg, 0,3

mmol, 1,0 equiv) in DMF (2 ml) sono stati aggiunti acido 5-metil-1*H*-pirazol-4-carbossilico (40 mg, 0,3 mmol, 1,2 equiv), EDCI (60 mg, 0,3 mmol, 1,2 equiv), HOAt (43 mg, 0,3 mmol, 1,2 equiv), e DIEA (101 mg, 3,00 equiv). La miscela è stata agitata durante la notte, diluita con acqua (20 ml), ed estratta con EA (20 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, OBD XBridge Prep C18 Column, 5 µm, 19*150 mm; fase mobile, acqua (10 MMOL/L NH₄HCO₃) e ACN (29,0% ACN fino a 43,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 254 nm. La purificazione ha procurato 60,3 mg (68%) di (*S*)-*N*-(6-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 433) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 339 (M+H). ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12,87 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,81 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,38 (s, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Esempio 31

Sintesi di Composto 474

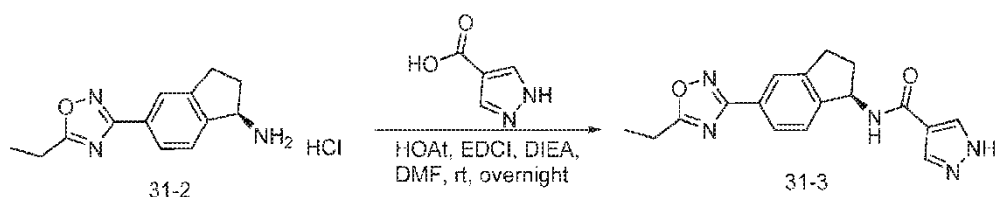
1. Sintesi di Intermedio 31-2:



“HCl (4M in dioxane)” = HCl (4 M in diossano)

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (23 g, 70 mmol, 1 equiv) in DCM è stato aggiunto HCl (4 M in diossano, 174,8 ml, 698,3 mmol, 10 equiv) a t.a. La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte e diluita con EA (500 ml). I solidi precipitati sono stati raccolti mediante filtrazione, lavati con PE (200 ml) due volte, ed essiccati sotto alto vuoto a dare (1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato (16 g, 86%) come un solido bianco.

2. Sintesi di Intermedio 31-3:

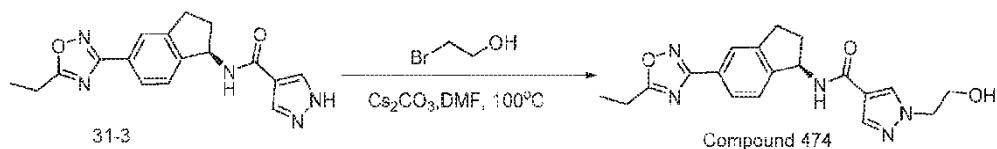


“rt” = *ta*

“overnight” = *durante la notte*

A una soluzione di (1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato (15 g, 56,5 mmol, 1,0 equiv) e acido 1*H*-pirazol-4-carbossilico (6,4 g, 57,1 mmol, 1,0 equiv) in DMF (300 ml) sono stati aggiunti HOAt (11,5 g, 84,5 mmol, 1,5 equiv), DIEA (29,2 g, 225,9 mmol, 4,0 equiv), e EDCI (16,2 g, 84,5 mmol, 1,5 equiv) in porzioni a temperatura ambiente. Dopo agitazione durante la notte a t.a., acqua (450 ml) è stata aggiunta lentamente con agitazione a 0 °C. I solidi precipitati sono stati raccolti mediante filtrazione, lavati con acqua (150 ml) due volte, ed essiccati sotto vuoto a dare (*R*)-*N*-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1*H*-pirazol-4-carbossammide (14 g, 76,7%) come un solido biancastro.

3. Sintesi di Composto 474:



“Compound 474” = *Composto 474*

A una miscela di (*R*)-*N*-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1*H*-pirazol-4-carbossammide (11,2 g, 34,67 mmol, 1 equiv) e Cs₂CO₃ (22,8 g, 70,1 mmol, 2,0 equiv) in DMF (200 ml) è stato aggiunto 2-bromoetan-1-olo (5,2 g, 41,3 mmol, 1,2 equiv) goccia a goccia a t.a. in atmosfera di azoto. Dopo agitazione a 100 °C per 1,5 ore in atmosfera di azoto, la miscela risultante è stata filtrata, diluita con acqua (1 L) ed estratta con EA (600 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (600 ml), essiccati su Na₂SO₄ anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su colonna di gel di silice (PE/EA 10/90) a procurare il prodotto (8,3 g, purezza 92%) come un solido biancastro. Il solido biancastro è stato combinato con un lotto precedente (Composto 474, 1,8 g, purezza 92%) e purificato mediante fase inversa a procurare il prodotto (8,1 g, purezza 98%, 92,4% ee) come un solido bianco. È stato poi agitato in una miscela

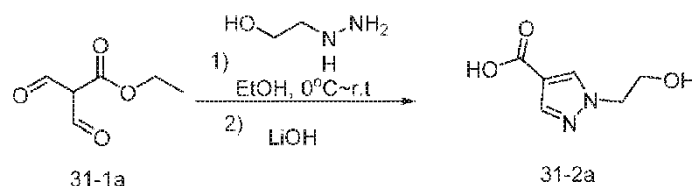
di THF/EA (1/2) e filtrato a dare (*R*)-*N*-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 474) (5,36 g, 99,6% ee) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 368 (M+H). LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 368. ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,56 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,03 (m, 3H), 2,92 (dt, J = 16,4, 8,5 Hz, 1H), 2,57 - 2,34 (m, 1H), 1,99 (dt, J = 12,5, 8,9 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 474:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|-----------------|
| 539 | M+H=398 |
| 540 | M+H=398 |

Sintesi alternativa di Composto 474

1. Sintesi di Intermedio 31-2a:

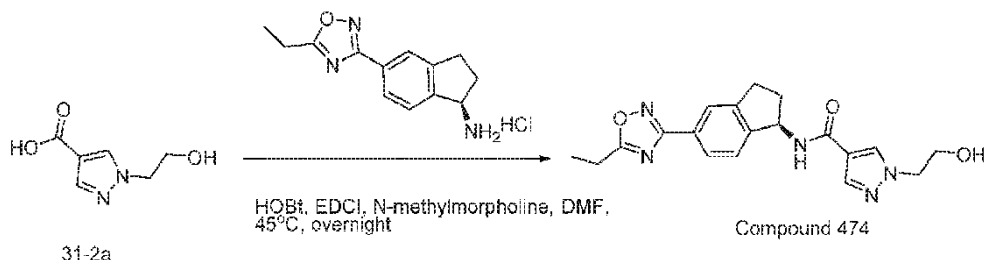


“r.t.” = t.a.

A una soluzione di etil 2-formil-3-ossopropanoato (25,3 g, 144,1 mmol, 1,09 equiv) in EtOH (100 ml) è stato aggiunto 2-idraziniletan-1-olo (puro al 96%, 12,4 g, 156 mmol, 1,00 equiv) in EtOH (50,0 ml) a 0 °C. La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte, è stato aggiunto LiOH (7,5 g, 312,5 mmol), è stata scaldata a riflusso durante la notte, raffreddata fino a t.a. ed è stato aggiunto MTBE (400 ml). Il solido è stato raccolto ed essiccato. Il solido è stato poi trasferito in un a fondo tondo da 500 ml in bagno di ghiaccio. A questa miscela è stato aggiunto HCl (6 N) fino a raggiungere pH 1 e si è continuato ad agitare a 0 °C per 30 minuti prima della filtrazione. Il solido è stato raccolto ed essiccato a dare (18,8 g, 120,4 mmol, 77,1%) di acido 1-(2-idrossietil)-1*H*-pirazol-4-carbossilico come un solido giallo pallido. LRMS (ES) m/z 157,1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,17 (t, J

= 5,5 Hz, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 2H).

2. Sintesi di Composto 474:



“N-methylmorpholine” = N-metilmorfolina

“overnight” = durante la notte

“Compound 474” = Composto 474

A una soluzione di acido 1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossilico (15,0 g, 96,1 mmol, 1,05 equiv), (*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina cloridrato (24,3 g, 91,5 mmol, 1,0 equiv), HOBT (0,62 g, 4,6 mmol, 9,05 mmol), N-metilmorfolina (32,4 g, 320,2 mmol, 3,5 equiv) in EtOH (200 ml) è stato aggiunto EDCI (19,3 g, 100,6 mmol, 1,10 equiv) a t.a. La miscela è stata poi scaldata fino a 45 °C durante la notte, è stata aggiunta acqua (700 ml), ed è stata agitata per 1 ora con calore spento, e filtrata. Il solido è stato lavato con acqua aggiuntiva (200 ml) ed essiccato a dare (*R*)-*N*-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide (Composto 474) (32,9 g, 89,5 mmol) come un solido biancastro. LRMS (ES) *m/z* 368,2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,85 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,56 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,72 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,11 - 2,86 (m, 4H), 2,43-2,51 (m, 1H), 1,98 (dq, *J* = 12,5, 9,0 Hz, 1H), 1,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per la sintesi alternativa di Composto 474:

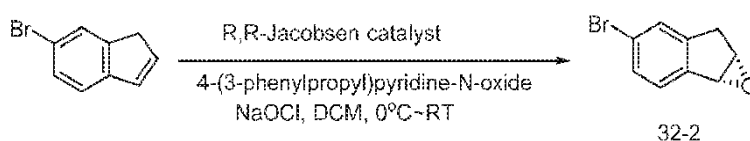
| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> | Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 572 | M+H=382,2 | 653 | M+H=364,2 |
| 576 | M+H=394,1 | 654 | M+H=382,2 |

| | | | |
|-----|-----------|-----|-----------|
| 577 | M+H=365,1 | 659 | M+H=378,2 |
| 649 | M+H=382,2 | 700 | M+H=394,1 |
| 651 | M+H=378,2 | 727 | M+H=381,1 |
| 652 | M+H=365,2 | | |

Esempio 32

Sintesi di Composto 495

1. Sintesi di Intermedio 32-2:



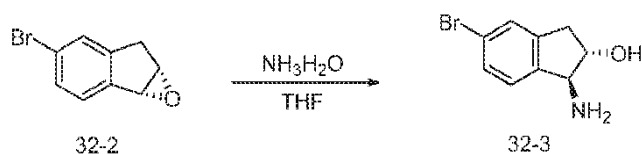
"*R,R*-Jacobsen catalyst" = Catalizzatore *R,R*-Jacobsen

"4-(3-phenylpropyl)pyridine-N-oxide" = 4-(3-fenilpropil)piridina-N-ossido

"RT" = TA

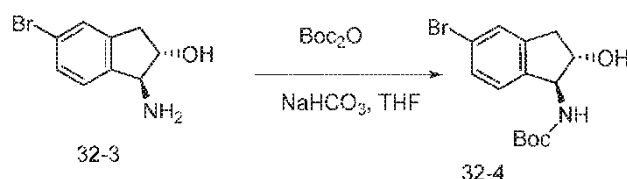
A una soluzione di 4-(3-fenilpropil)piridina-*N*-ossido (230 mg, 0,02 equiv) in DCM (20 ml) raffreddata fino a 0 °C sono stati aggiunti catalizzatore *R,R*-Jacobsen (200 mg, 0,07 equiv) e ipoclorito di sodio (soluzione acquosa a 8%~10%, 21,9 g, 1,7 equiv) goccia a goccia sotto azoto. La miscela è stata agitata a 0 °C per 15 minuti e una soluzione di 6-bromo-1*H*-indene (3,0 g, 15,4 mmol, 1,00 equiv) in DCM (20 ml) è stata aggiunta goccia a goccia a 0 °C, seguita da ipoclorito di sodio (soluzione acquosa a 8%~10%, 21,9 g, 1,7 equiv). La miscela è stata poi agitata a 0 °C per 1 ora e a t.a. per 2,5 ore, versata in acqua (100 ml) e DCM (50 ml), e filtrata per rimuovere i solidi. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (100 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/3) a procurare 700 mg (22%) di una miscela di (1*aS*,6*bR*)-4-bromo-1*aH*,2*H*,6*bH*-indeno[1,2-*b*]ossirene e (1*aR*,6*aS*)-4-bromo-1*a*,6*a*-diidro-6*H*-indeno[1,2-*b*]ossirene.

2. Sintesi di Intermedio 32-3:



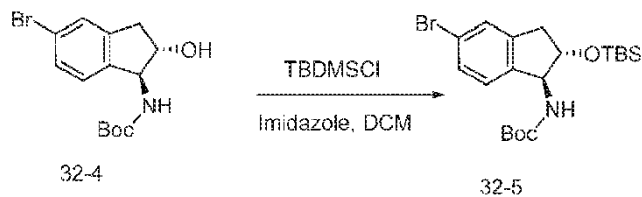
A una soluzione di (1*aR*,6*aS*)-4-bromo-1*a*,6*a*-diidro-6*H*-indeno[1,2-*b*]ossirene (700 mg, 3,32 mmol, 1,0 equiv) in THF (7 ml) è stato aggiunto idrossido di ammonio (25%~28%, 7 ml). La miscela è stata agitata a 80 °C durante la notte e concentrata a pressione ridotta a dare 760 mg di (1*S*,2*S*)-1-ammino-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-2-olo come un solido marrone.

3. Sintesi di Intermedio 32-4:



A una soluzione di (1*S*,2*S*)-1-ammino-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-2-olo (760 mg, 3,3 mmol, 1,0 equiv) in THF (6 ml) sono stati aggiunti sodio bicarbonato (844 mg, 10,0 mmol, 3,0 equiv) e una soluzione di (Boc)₂O (876 mg, 4,01 mmol, 1,2 equiv) THF (4 ml) goccia a goccia. La miscela è stata agitata per 3 ore, versata in acqua (50 ml), ed estratta con EA (80 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (80 ml), essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta a dare 1,1 g di *terz*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-5-bromo-2-idrossi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido giallo.

4. Sintesi di Intermedio 32-5:

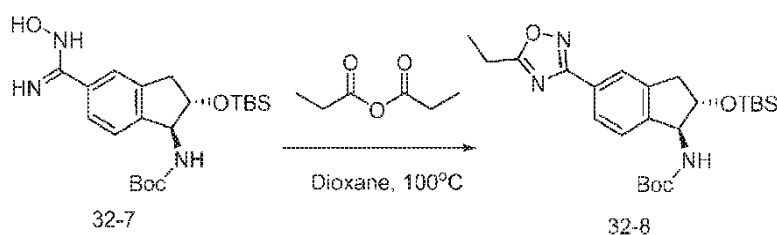


“Imidazole” = Imidazolo

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-5-bromo-2-idrossi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (1,1 g, 3,4 mmol, 1,0 equiv) in DCM (10 ml) sono stati aggiunti imidazolo (0,46 g, 2,0 equiv) e *terz*-butil(cloro)dimetilsilano (530 mg, 3,52 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata per 3 ore, versata in acqua

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(*terz*-butildimetilsilil)ossi]-5-ciano-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (520 mg, 1,34 mmol, 1,0 equiv) in etanolo (10 ml) sono stati aggiunti TEA (271 mg, 2,68 mmol, 2,0 equiv) e idrossilammina cloridrato (139 mg, 2,0 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata a 70 °C per 3 ore, raffreddata fino a t.a., e concentrata a pressione ridotta a procurare 560 mg di *terz*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(*terz*-butildimetilsilil)ossi]-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco.

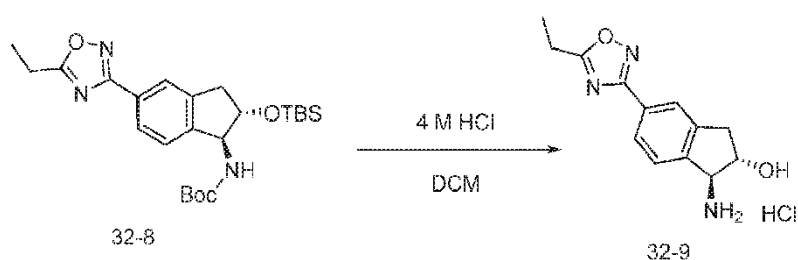
7. Sintesi di Intermedio 32-8:



“Dioxane” = *Diossano*

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(*terz*-butil-dimetilsilil)ossi]-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (560 mg, 1,33 mmol, 1,0 equiv) in diossano (11 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (190 mg, 1,46 mmol, 1,1 equiv). La miscela è stata agitata a 50 °C per 1 ora e a 100 °C durante la notte, raffreddata fino a t.a., concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 9/91) a procurare 460 mg (75%) di *terz*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(*terz*-butildimetilsilil)ossi]-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco.

8. Sintesi di Intermedio 32-9:

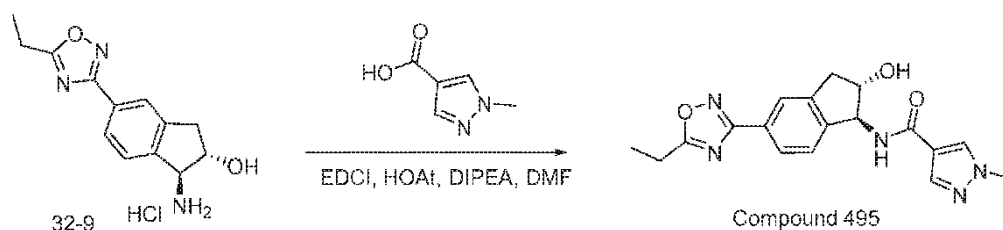


“4 M HCl” = *HCl 4 M*

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(*terz*-butildimetilsilil)ossi]-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (460 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) in DCM (5 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M

in diossano, 10 ml). La miscela è stata agitata durante la notte e concentrata a pressione ridotta a dare 280 mg (99%) di (1*S*,2*S*)-1-ammino-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-2-olo cloridrato come un solido biancastro.

9. Sintesi di Composto 495:



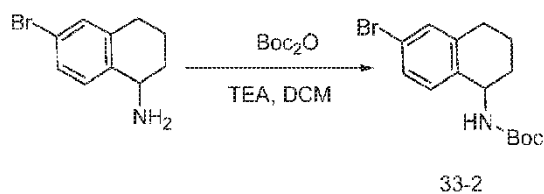
“Compound 495” = Composto 495

A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossilico (60 mg, 0,48 mmol, 1,2 equiv) in DMF (2 ml) sono stati aggiunti EDCI (38 mg, 0,20 mmol, 2,0 equiv), DIEA (64 mg, 0,50 mmol, 5,0 equiv), HOAt (108 mg, 0,79 mmol, 2,00 equiv), e (1*S*,2*S*)-1-ammino-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-2-olo cloridrato (112 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata agitata per 2 ore e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): colonna, XBridge Prep C18 OBD Column, 5 μ m, 19*150 mm; fase mobile, acqua (10 MMOL/L NH₄HCO₃) e ACN (21,0% ACN fino a 33,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 254 nm. Ciò è risultato in 48 mg (34%) di *N*-((1*S*,2*S*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2-idrossi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 495) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 354 (M+H). ¹H-NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 3,27 (dd, *J* = 15,6, 7,3 Hz, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 2H).

Esempio 33

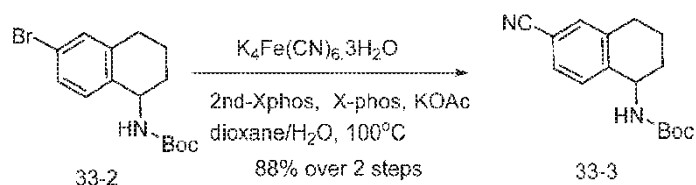
Sintesi di Composto 517

1. Sintesi di Intermedio 33-2:



A una miscela agitata di 6-bromo-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ammina (1 g, 4,44 mmol, 1,0 equiv) e TEA (0,9 g, 8,9 mmol, 2,0 equiv) in DCM (10 ml) raffreddata a 0 °C è stato aggiunto (Boc)₂O (1,4 g, 6,42 mmol, 1,45 equiv) in porzioni in atmosfera di argon. La miscela è stata agitata per 1 ora, diluita con DCM, lavata con salamoia tre volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a dare 1,5 g di *terz*-butil *N*-(6-bromo-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)carbammato come un solido giallo chiaro.

2. Sintesi di Intermedio 33-3:



"2nd-XPhos" = 2a-XPhos

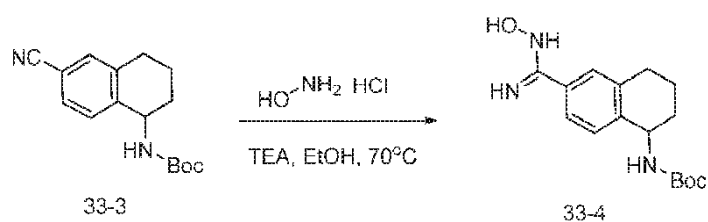
"X-Phos" = X-Phos

"dioxane" = diossano

"88% over 2 steps" = 88% in 2 passaggi

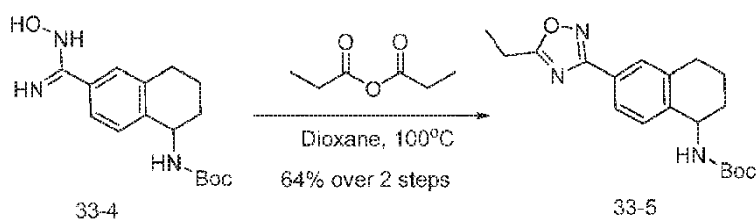
A una soluzione di *terz*-butil *N*-(6-bromo-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)carbammato (1,6 g, 4,92 mmol, 1,00 equiv) in una miscela di diossano e acqua (32 ml, 111) sono stati aggiunti KOAc (962 mg, 9,82 mmol, 2,0 equiv), X-Phos (234 mg, 0,49 mmol, 0,1 equiv), 2a-XPhos (386 mg, 0,49 mmol, 0,1 equiv), e K₄Fe(CN)₆·3H₂O (2,1 g, 4,98 mmol, 1,0 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 80 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., versata in acqua (100 ml), ed estratta con EA (50 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 ml) due volte, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/10) a procurare 1,06 g (79%) di *terz*-butil *N*-(6-ciano-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)carbammato come un solido bianco.

3. Sintesi di Intermedio 33-4:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-(6-ciano-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)carbammato (1,01 g, 3,71 mmol, 1,00 equiv) in etanolo (10 ml) sono stati aggiunti TEA (750 mg, 7,42 mmol, 2,0 equiv) e idrossilammina cloridrato (384 mg, 5,57 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata a 70 °C per 3 ore, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (50 ml), lavata con salamoia (100 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a procurare 1,2 g di *tert*-butil *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]carbammato come un solido giallo chiaro.

4. Sintesi di Intermedio 33-5:

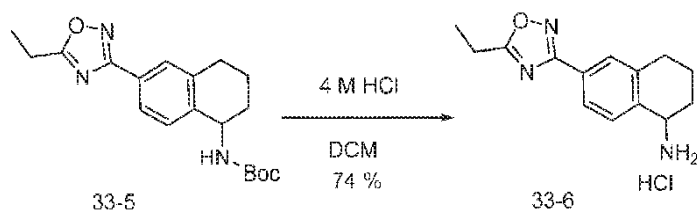


“Dioxane” = *Diossano*

“64% over 2 steps” = 64% in 2 passaggi

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]carbammato (1,1 g, 3,60 mmol, 1,00 equiv) in diossano (30 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (703 mg, 5,40 mmol, 1,5 equiv). La miscela è stata agitata a 50 °C per 1 ora e a 100 °C durante la notte, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (50 ml), lavata con salamoia (100 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/8) a dare 860 mg (70%) di *tert*-butil *N*-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]carbammato come un solido bianco.

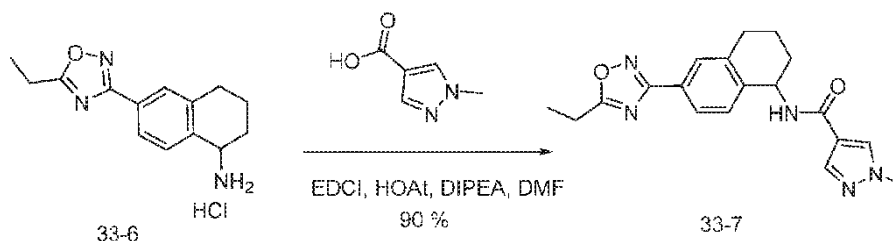
5. Sintesi di Intermedio 33-6:



"4 M HCl" = HCl 4 M

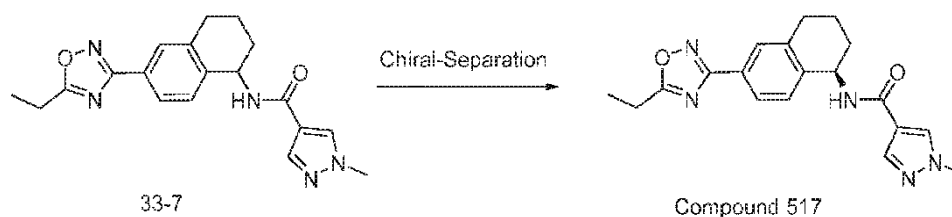
A una soluzione di *terz*-butil *N*-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]carbammato (860 mg, 2,50 mmol, 1,00 equiv) in DCM (5 ml) è stato aggiunto idrogeno cloruro (4 M in diossano, 10 ml). La miscela è stata agitata durante la notte e i solidi sono stati raccolti ed essiccati a dare 520 mg (74%) di 6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ammina idrogeno cloruro come un solido bianco.

6. Sintesi di Intermedio 33-7:



A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossilico (93 mg, 0,74 mmol, 1,38 equiv) in DMF (3,5 ml) sono stati aggiunti DIEA (398 mg, 3,08 mmol, 5,7 equiv), HOAt (168 mg, 1,23 mmol, 2,3 equiv), e EDCI (237 mg, 1,23 mmol, 2,28 equiv). La miscela è stata agitata per 5 minuti ed è stato aggiunto 6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ammina idrogeno cloruro (150 mg, 0,54 mmol, 1,0 equiv) e la miscela è stata agitata per 1,5 ore e successivamente purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Prep C18 OBD Column, 5 μ m, 19*150 mm; fase mobile, acqua (10 MMOL/L NH_4HCO_3) e ACN (25,0% ACN fino a 55,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 220 nm. Questa purificazione è risultata in 170 mg (90%) di *N*-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 352 (M+H). $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,01 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

7. Sintesi di Composto 517:



“Chiral-Separation” = Separazione chirale

“Compound 517” = Composto 517

La miscela racemica (90 mg) è stata purificata mediante HPLC preparativa chirale con le seguenti condizioni: (Prep-HPLC-009): colonna, Chiralpak ID-2, 2*25 cm, 5 µm; fase mobile, esano ed etanolo (mantenimento di etanolo al 25,0% in 20 minuti); rivelatore, UV 220/254 nm. Questa purificazione ha procurato 33,3 mg (37%) di (*R*)-*N*-(6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 517) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 352 (M+H). ¹H-NMR: (CD₃OD, 400 MHz, ppm): δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,06-2,85 (m, 4H), 2,16 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,93 (q, *J* = 9,1, 8,4 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

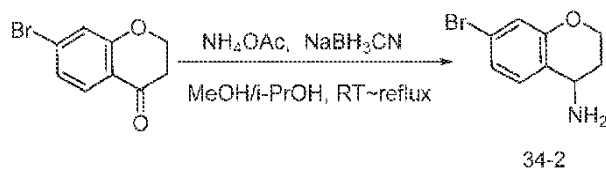
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 517:

| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|
| 516 | M+H=352 |
| 525 | M+H=352 |
| 526 | M+H=352 |

Esempio 34

Composto 538

1. Sintesi di Intermedio 34-2:

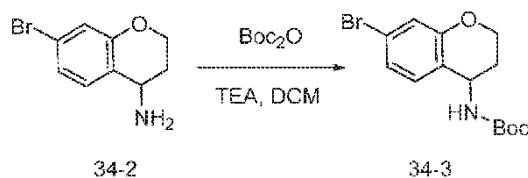


"RT" = TA

"reflux" = *riflusso*

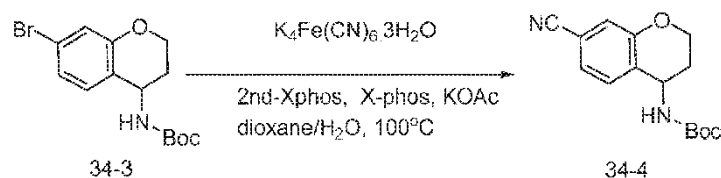
A una soluzione di 7-bromo-3,4-diidro-2*H*-1-benzopirano-4-one (4,0 g, 17,6 mmol, 1,0 equiv) e NH₄OAc (27,2 g, 353 mmol, 20,0 equiv) in una miscela di MeOH (40 ml) e *i*-PrOH (50 ml) è stato aggiunto NaBH₃CN (5,5 g, 87,5 mmol, 5,0 equiv). La miscela è stata agitata a t.a. per 4 ore e a 80 °C per 12 ore, e concentrato fino a ~10 ml. Il pH della miscela è stato poi regolato a 8-9 con soluzione satura di NaHCO₃ ed è stata miscelata con EA (100 ml) e acqua (100 ml). La soluzione risultante è stata separata e la fase acquosa è stata estratta con EA (100 ml) quattro volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 ml), essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta a dare 5,2 g di 7-bromo-3,4-diidro-2*H*-1-benzopirano-4-ammina come un olio giallo chiaro.

2. Sintesi di Intermedio 34-3:



A una soluzione di 7-bromo-3,4-diidro-2*H*-1-benzopirano-4-ammina (4,0 g, 17,5 mmol, 1,0 equiv) in DCM (30 ml) raffreddata a -5 °C sono stati aggiunti TEA (3,5 g, 35,1 mmol, 2,0 equiv) e una soluzione di (Boc)₂O (4,6 g, 21,1 mmol, 1,2 equiv) in DCM (10 ml) goccia a goccia nell'arco di un periodo di 45 minuti. La miscela è stata agitata a t.a. per 2 ore, diluita con DCM (50 ml), lavata con acqua (50 ml) e salamoia (30 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e triturata con esano a procurare (7,2 g, 99%) di *tert*-butil *N*-(7-bromo-3,4-diidro-2*H*-1-benzopirano-4-il)carbammato come un solido bianco.

3. Sintesi di Intermedio 34-4:



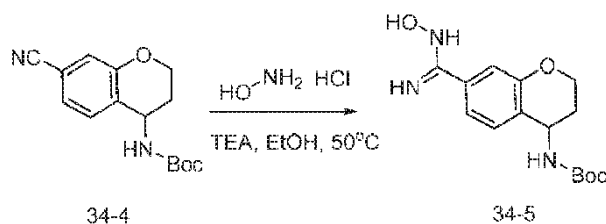
"2nd-XPhos" = *2a-XPhos*

“X-Phos” = X-Phos

“dioxane” = diossano

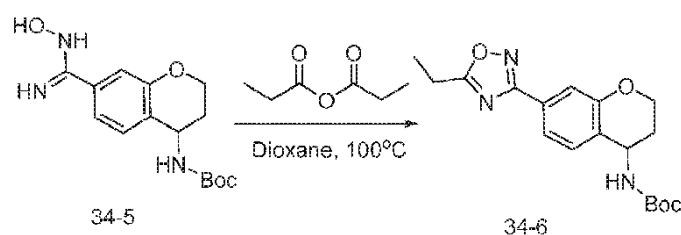
A una soluzione di *terz*-butil *N*-(7-bromo-3,4-diidro-2*H*-1-benzopiran-4-il)carbammato (7,2 g, 21,9 mol, 1,0 equiv) in una miscela di diossano e acqua (20 ml, 1/1) sono stati aggiunti $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$ (0,7 g, 1,63 mmol, 0,3 equiv), X-Phos (0,1 g, 0,11 mmol, 0,02 equiv), precatalizzatore X-Phos di 2a generazione (0,1 g, 0,11 mmol, 0,02 equiv) e potassio acetato (4,4 g, 44,8 mol, 2,04 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 100 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., filtrata per rimuovere i solidi, versata in acqua (100 ml), ed estratta con EA (50 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 ml) due volte, essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/10) a procurare 3,0 g (50%) di *terz*-butil *N*-(7-ciano-3,4-diidro-2*H*-1-benzopiran-4-il)carbammato come un solido bianco.

4. Sintesi di Intermedio 34-5:



A una soluzione di *terz*-butil *N*-(7-ciano-3,4-diidro-2*H*-1-benzopiran-4-il)carbammato (2,0 g, 7,29 mmol, 1,0 equiv) in etanolo (20 ml) sono stati aggiunti TEA (1,5 g, 14,6 mmol, 2,0 equiv) e idrossilammina cloridrato (1,0 g, 14,6 mmol, 2,0 equiv). La miscela è stata agitata a 50 °C per 4 ore, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (120 ml), lavata con salamoia (10 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta a procurare 2,15 g di *terz*-butil *N*-[7-(*N*-idrossicarbamimidoil)-3,4-diidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]carbammato come un olio giallo chiaro.

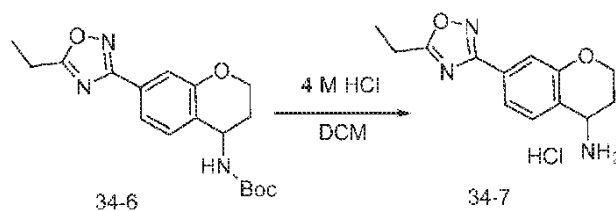
5. Sintesi di Intermedio 34-6:



“Dioxane” = Diossano

A una soluzione di *tert*-butil *N*-[7-(*N*-idrossicarbamimidoil)-3,4-diidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]carbammato (1,0 g, 3,3 mmol, 1 equiv) in diossano (10 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (466 mg, 3,8 mmol, 1,1 equiv). La miscela è stata agitata a 50 °C per 1 ora e a 100 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., diluita con EA (100 ml), lavata con salamoia, essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/3) a dare 630 mg (56%) di *tert*-butil *N*-[7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-3,4-diidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]carbammato come un solido bianco.

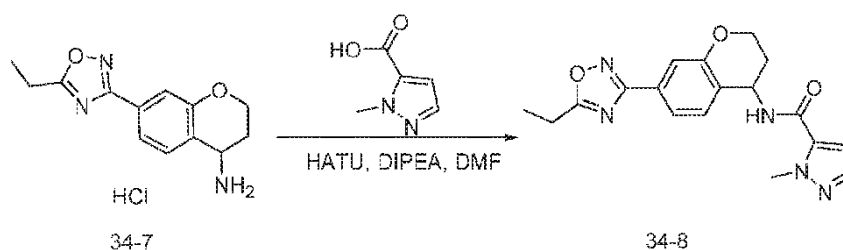
6. Sintesi di Intermedio 34-7:



“4 M HCl” = HCl 4 M

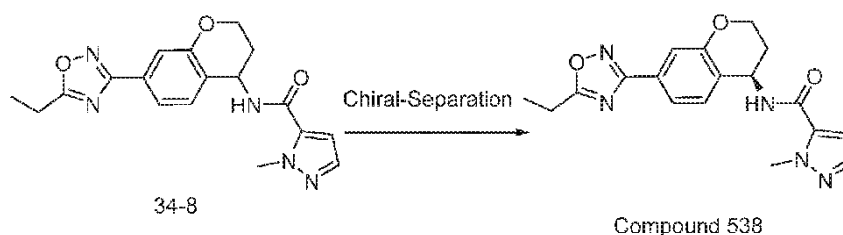
A una soluzione di *tert*-butil *N*-[7-(*N*-idrossicarbamimidoil)-3,4-diidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]carbammato (350 mg, 1,14 mmol, 1,0 equiv) in DCM (3 ml, 47,2 mmol, 41,4 equiv) è stato aggiunto HCl (4 M in diossano, 1 ml). La miscela è stata agitata per 5 ore a temperatura ambiente, diluita con EA, e agitata per 20 minuti. Il prodotto solido è stato raccolto mediante filtrazione ed essiccato sotto alto vuoto a dare 400 mg di 7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-3,4-diidro-2*H*-1-benzopiran-4-ammina come un solido bianco.

7. Sintesi di Intermedio 34-8:



A una soluzione di acido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossilico (46,6 mg, 0,37 mmol, 1,3 equiv) in DMF (1 ml) sono stati aggiunti HATU (140 mg, 0,37 mmol, 1,3 equiv), DIEA (147 mg, 1,14 mmol, 4,0 equiv), e 7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-3,4-diidro-2*H*-1-benzopirano-4-ammina cloridrato (80 mg, 0,28 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata agitata durante la notte e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni: (2#-Analisi HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): colonna, XBridge Prep C18 OBD Column, 5 μm , 19*150 mm; fase mobile, acqua (10 MMOL/L NH_4HCO_3) e ACN (34,0% ACN fino a 47,0% in 8 minuti); rivelatore, UV 220 nm. Questa purificazione è risultata in 170 mg (90%) di *N*-[6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 354 (M+H).

8. Sintesi di Composto 538:



“Chiral-Separation” = Separazione chirale

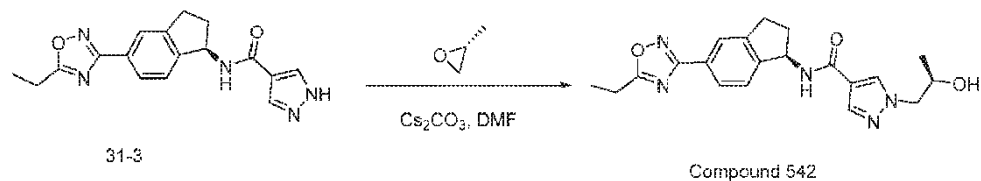
“Compound 538” = Composto 538

La miscela racemica di *N*-[7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-3,4-diidro-2*H*-1-benzopirano-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (40 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv) è stata purificata mediante HPLC chirale con le seguenti condizioni: (colonna: Repaired Chiral IC; dimensione della colonna: (R,R) WHELK-014 0,46*10 cm; 3,5 μm ; fase mobile: esano (0,1% DEA): EtOH=80:20; strumento: LC-79; rivelatore: UV 254 nm). Questa purificazione ha fornito (*R*)-*N*-[7-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)cromano-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Composto 538) (15,1 mg, 38%) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 354 (M+H). $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, Cloroformio- d ,

ppm) δ 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,37 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,37 (ddd, $J = 10,4, 6,7, 3,2$ Hz, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 2,99 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,20 (dtd, $J = 13,9, 6,5, 3,0$ Hz, 1H), 1,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Esempio 35

Sintesi di Composto 542



“Compound 542” = Composto 542

A una soluzione agitata di *N*-[(1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-pirazol-4-carbossammide (1,5 g, 4,6 mmol, 1 equiv) e Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,2 mmol, 2 eq) in DMF (20 ml) è stato aggiunto (2*R*)-2-metilossirano (0,469 mmol, 1,5 equiv; J&K Scientific, lotto n. 352062) a t.a. in atmosfera di argon. La miscela risultante è stata agitata per 2 ore a 80 °C in atmosfera di argon. La miscela risultante è stata diluita con etil acetato (100 ml) e lavata con NH_4Cl (sat) (100 ml \times 3). La fase organica è stata concentrata a pressione ridotta a procurare un prodotto (1,48 g, 47,3% ee). Questo prodotto è stato combinato con un lotto precedente realizzato usando la stessa procedura (680 mg). È stato purificato mediante agitazione in una miscela di ACN/EtOH (60 ml, 2/1) e filtrato a procurare *N*-[(1*R*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1-[(2*R*)-2-idrossipropil]-1*H*-pirazol-4-carbossammide (1,2 g, 97% ee) come un solido biancastro. LRMS (ES) m/z 382 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J = 8,1, 16,2$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,46 (m, 1H), 2,09-1,89 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

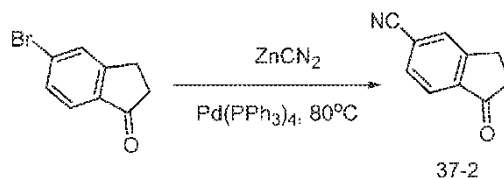
Esempio 36

Sintesi di Composto 541

Il composto 541 è stato preparato mediante un metodo analogo al metodo descritto per il composto 541, usando (2*S*)-2-metilossirano al posto di (2*R*)-2-metilossirano. LRMS (ES) m/z 382 (M+H).

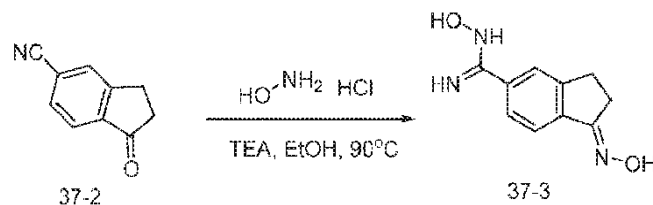
Esempio 37**Intermedio I**

1. Sintesi di Intermedio 37-2:



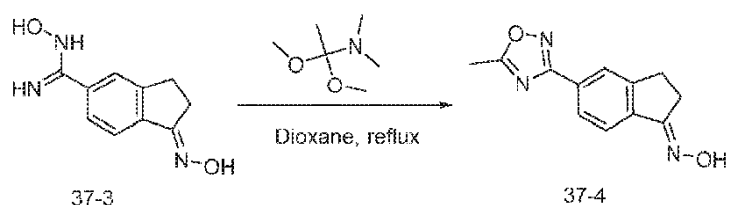
A una soluzione di 5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-one (80 g, 381 mmol, 1,00 equiv) in DMF (500 ml) sono stati aggiunti Zn(CN)_2 (27,8 g, 237,61 mmol, 0,63 equiv) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (15,8 g, 13,67 mmol, 0,036 g equiv). Dopo agitazione durante la notte a 80 °C in un bagno di olio, la miscela è stata raffreddata e i solidi sono stati rimossi per filtrazione. Il filtrato è stato diluito con una miscela di etil acetato e acqua (800 ml, 1/1). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto due volte con etil acetato (400 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE) a dare un prodotto. Questo prodotto è stato triturato con una miscela di PE/EA (80 ml, 10/1) a procurare 48,3 g (81%) di 1-osso-2,3-diidro-1*H*-inden-5-carbonitrile come un solido giallo.

2. Sintesi di Intermedio 37-3:



A una soluzione di 1-osso-2,3-diidro-1*H*-inden-5-carbonitrile (61,5 g, 392 mmol, 1,00 equiv) in etanolo (1,5 L) sono stati aggiunti $\text{HO-NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (81,1 g, 1,2 mol, 3,00 equiv) e TEA (158,3 g, 1,6 mol, 4,00 equiv). Dopo agitazione per 2,5 ore a 85 °C, la miscela risultante è stata raffreddata fino a TA e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (DCM/MeOH) a dare 80 g (99%) di (1*Z*)-*N*-idrossi-1-(idrossiimmino)-2,3-diidro-1*H*-inden-5-carbossimidammide come un solido giallo.

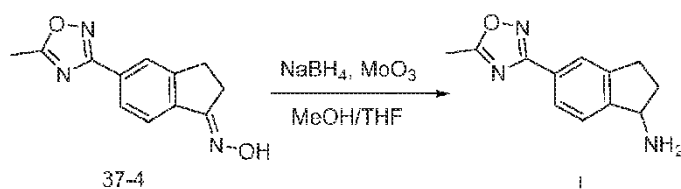
3. Sintesi di Intermedio 37-4:



“Dioxane, reflux” = Diossano, riflusso

A una soluzione di (1Z)-N-idrossi-1-(idrossiimino)-2,3-diidro-1H-inden-5-carbossimidamide (30 g, 146 mmol, 1,00 equiv) in diossano (60 ml) è stata aggiunta (1,1-dimetossietil)dimetilammina (20 g, 150 mmol, 1,00 equiv). Dopo agitazione durante la notte a 90 °C, la miscela risultante è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE) a dare 22 g (66%) di N-[(1Z)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-iliden]idrossilammina come un solido marrone.

4. Sintesi di Intermedio I:

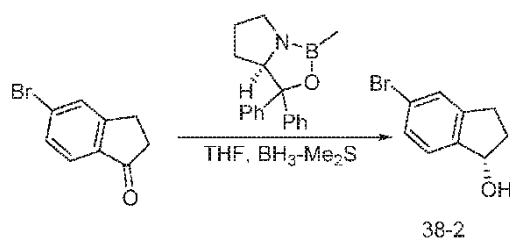


A una soluzione di N-[(1E)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-iliden]idrossilammina (15,6 g, 68,1 mmol, 1,00 equiv) in una miscela di MeOH e THF (300/300 ml) sono stati aggiunti MoO₃ (19,8 g, 138 mmol, 2,00 equiv) e NaBH₄ (10,4 g, 273,68 mmol, 4,00 equiv) in porzioni. Dopo agitazione durante la notte a TA, la reazione è stata sottoposta a quenching mediante aggiunta di NH₄Cl (acq.) (50 ml) e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (DCM/MeOH) a dare un prodotto. Questo prodotto è stato triturato con EA:PE (1/10) a dare 11 g (75%) di 5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina (Intermedio I) come un solido biancastro. LRMS (ES) m/z 199 (M-17). ¹H-NMR:(DMSO, 300 MHz, ppm): δ 7,99 (2H, s), 7,66 (1H, m), 6,49 (2H, s), 4,56-4,51 (1H, t, J = 7,2), 3,16-3,00 (1H, m), 2,92-2,82 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,44-2,43 (1H, m), 1,99-1,80 (1H, m)

Esempio 38

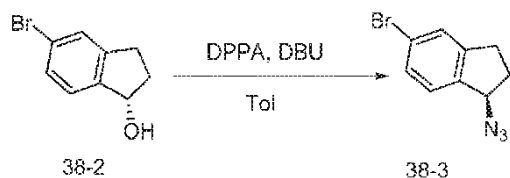
Intermedio II

1. Sintesi di Intermedio 38-2:



A una soluzione di 5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-one (50 g, 237 mmol, 1,00 equiv) in THF (400 ml) è stato aggiunto (3*R*)-1-metil-3,3-difenil-esaidropirrololo[1,2-*c*][1,3,2]ossazaborolo (1 M in PhMe) (37 ml, 0,15 equiv) sotto azoto. A ciò ha fatto seguito l'aggiunta di borano-metilsolfuro (10 M in THF) (32,2 g, 1,4 equiv) goccia a goccia con agitazione a -10 °C nell'arco di 1 ora. Dopo agitazione per 3 ore a -10 °C, la reazione è stata sottoposta a quenching mediante aggiunta lenta di acqua (200 ml). La soluzione risultante è stata estratta con EA (200 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (300 ml), essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (impaccato con 1% TEA in PE) (EA/PE, 1/3) a dare un prodotto. Questo prodotto è stato triturato con esano (300 ml) a procurare 38 g (75%) di (1*S*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-olo come un solido giallo chiaro. LRMS (ES) *m/z* 339 (M-17).

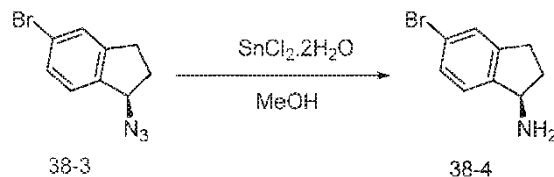
2. Sintesi di Intermedio 38-3:



A una soluzione di (1*S*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-olo (42 g, 197 mmol, 1,00 equiv) in toluene (500 ml) è stato aggiunto DPPA (74,29 g, 269,95 mmol, 1,37 equiv) sotto azoto. A questa miscela è stato aggiunto DBU (45 g, 295 mmol, 1,50 equiv) goccia a goccia con agitazione a 0 °C per 1 ora. Dopo agitazione per 3 ore da 0 a 15 °C, la miscela è stata diluita con EA (400 ml), lavata con acqua (400 ml) tre volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (impaccato con 1% TEA in PE) (PE) a dare 44,4 g (95%) di (1*R*)-1-azido-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-indene come un olio marrone scuro. L'olio marrone scuro è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore

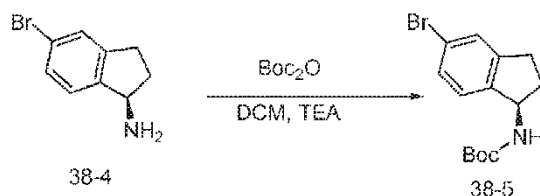
purificazione. LRMS (ES) m/z 195, 197 (M-42).

3. Sintesi di Intermedio 38-4:



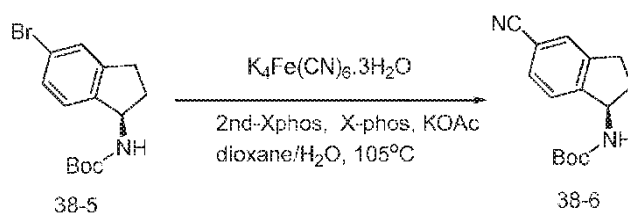
A una soluzione di (1*R*)-1-azido-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-indano (44,3 g, 186 mmol, 1,00 equiv) in MeOH (600 ml) è stato aggiunto attentamente SnCl₂·2H₂O (76 g, 337 mmol, 1,81 equiv). Dopo agitazione durante la notte a temperatura ambiente, la miscela è stata diluita con EA (500 ml) e NaOH (2 N, 700 ml), agitata a temperatura ambiente per 1 ora, e filtrata. Il filtrato è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con EA (300 ml). Gli strati organici combinati sono stati estratti con HCl (1 N, 500 ml) due volte e gli strati acquosi sono stati combinati. Il pH degli strati acquosi è stato regolato a 11 con idrossido di sodio (sat.) e sono stati estratti con EA (300 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro e concentrati a pressione ridotta a dare 31,8 g (80%) di (1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina come un olio giallo. LRMS (ES) m/z 195, 197 (M-16).

4. Sintesi di Intermedio 38-5:



A una soluzione di (1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina (31,8 g, 150 mmol, 1,00 equiv) in DCM (500 ml) è stata aggiunta TEA (22,7 g, 224,76 mmol, 1,5 equiv) e una soluzione di (Boc)₂O (39,2 g, 180 mmol, 1,20 equiv) in DCM (150 ml) goccia a goccia a -5 °C nell'arco di un periodo di 45 minuti. La miscela è stata poi riscaldata fino a t.a., agitata a t.a. per 2 ore, diluita con DCM (200 ml), lavata con acqua (500 ml) e salamoia (200 ml) due volte, essiccata su sodio solfato anidro, e concentrata a pressione ridotta. Il prodotto è stato triturato con esani (300 ml) a dare 38,7 g (83%) di *tert*-butil *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 256, 258 (M+H-56).

5. Sintesi di Intermedio 38-6:



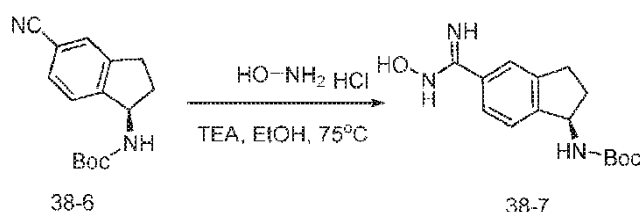
"2nd-XPhos" = 2a-XPhos

"X-Phos" = X-Phos

"dioxane" = diossano

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (25,5 g, 81,7 mmol, 1,00 equiv) in diossano (270 ml) sono stati aggiunti $\text{K}_4\text{Fe(CN)}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (17,3 g, 41 mmol, 0,50 equiv), precatalizzatore XPhos di 2a generazione (965 mg, 1,23 mmol, 0,02 equiv), X-Phos (584 mg, 1,22 mmol, 0,01 equiv), e una soluzione di KOAc (16,0 g, 163 mmol, 2,00 equiv) in acqua (270 ml) sotto azoto. Dopo agitazione a 105 °C per 5 ore, la soluzione risultante è stata diluita con EA (500 ml). I solidi sono stati rimossi mediante filtrazione. Il filtrato è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con EA (300 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (300 ml), essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 15/85) a dare 20 g (94%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-ciano-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 259 (M+H).

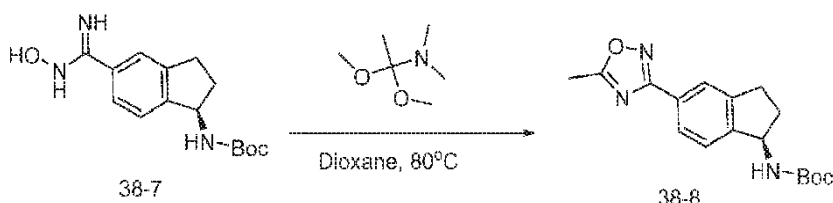
6. Sintesi di Intermedio 38-7:



A una soluzione di idrossilammina cloridrato (18,7 g, 269 mmol, 2,0 equiv) in EtOH (600 g, 13,0 mol, 96 equiv) sono stati aggiunti TEA (27,4 g, 271 mmol, 2,00 equiv) e *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-ciano-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (35 g, 135,5 mmol, 1,00 equiv) sotto N_2 . Dopo agitazione a 75 °C per 2 ore, la miscela risultante

è stata concentrata a pressione ridotta a dare 45 g di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido biancastro. Il solido biancastro è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LRMS (ES) *m/z* 292 (M+H).

7. Sintesi di Intermedio 38-8:



“Dioxane” = Diossano

A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (5 g, 17,2 mmol, 1,00 equiv) in diossano (30 ml) è stata aggiunta (1,1-dimetossietil)dimetilammina (4,6 g, 34,2 mmol, 2,00 equiv) sotto azoto. Dopo agitazione a 80 °C per 2 ore, la miscela è stata diluita con acqua (30 ml) ed estratta con EA (50 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (30 ml) tre volte, essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta. Il prodotto è stato triturato con una miscela di EA ed esani a procurare 2,8 g (52%) di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato come un solido giallo chiaro. LRMS (ES) *m/z* 316 (M+H).

8. Sintesi di Intermedio II:



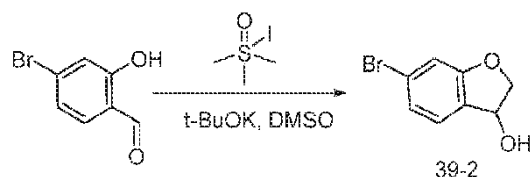
A una soluzione di *terz*-butil *N*-[(1*R*)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (2,8 g, 9,0 mmol, 1,00 equiv) in DCM (30 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (5 ml). Dopo agitazione per 4 ore a temperatura ambiente, la miscela risultante è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in una miscela di EA (20 ml) e acqua (5 ml). Il pH della soluzione è stato regolato a 10 con sodio carbonato (sat.) ed è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante una colonna di gel di silice con DCM/MeOH (10/1) come eluente a procurare 1,1 g (56%) di (1*R*)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-

il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ammina (Intermedio II) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 199 (M-16). $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,91 (ddd, $J = 16,0, 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 2,75 (dt, $J = 16,4, 8,7$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (dtd, $J = 12,3, 7,5, 2,8$ Hz, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,62 (ddt, $J = 12,3, 9,4, 8,6$ Hz, 1H).

Esempio 39

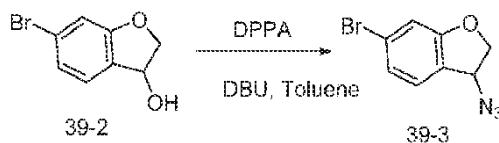
Intermedio III

1. Sintesi di Intermedio 39-2:



A una soluzione di 4-bromo-2-idrossibenzaldeide (31,5 g, 156 mmol, 1,00 equiv) in DMSO (500 ml) è stato aggiunto *S,S*-dimetilmetansolfinil ioduro (41,3 g, 188 mmol, 1,20 equiv). La miscela è stata raffreddata fino a 0 °C e *t*-BuOK (21,0 g, 187 mmol, 1,20 equiv) è stato aggiunto in porzioni a 0 °C nell'arco di un periodo di 15 minuti. La miscela è stata poi riscaldata fino a t.a. Dopo agitazione per 1,5 ore a temperatura ambiente, la soluzione risultante è stata diluita con acqua (500 ml) ed estratta con EA (400 ml) quattro volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (400 ml), essiccati su sodio solfato anidro, e concentrati a pressione ridotta a dare un materiale. Questo materiale è stato combinato con un lotto precedente (stessa scala) e purificato mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/4) a dare 51,7 g di 6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-olo come un solido bianco. Il prodotto è stato tenuto sotto N_2 .

2. Sintesi di Intermedio 39-3:

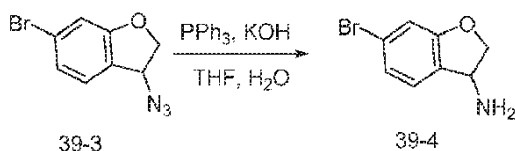


"Toluene" = Toluene

A una soluzione di 6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-olo (30 g, 140 mmol, 1,00 equiv) in toluene (480 ml) sotto N_2 sono stati aggiunti DPPA (42,2 g, 153 mmol, 1,10 equiv) e una soluzione di DBU (23,3 g, 153 mmol,

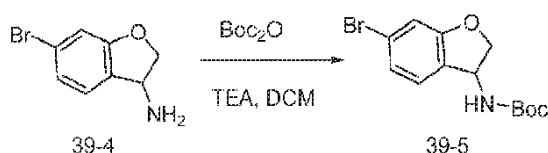
1,10 equiv) in toluene (20 ml) goccia a goccia 0 °C nell'arco di un periodo di 30 minuti. Dopo agitazione a 15 °C per 3,5 ore, la soluzione risultante è stata diluita con EA (500 ml), lavata con salamoia (300 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/9) a dare 30 g (90%) di 3-azido-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofurano come un olio giallo chiaro.

3. Sintesi di Intermedio 39-4:



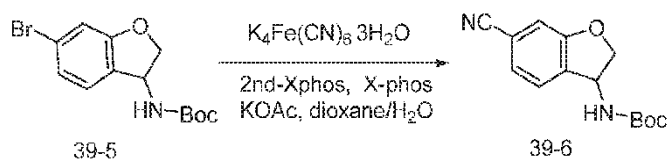
A una soluzione di 3-azido-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofurano (28 g, 117 mmol, 1,00 equiv) in THF (400 ml) è stato aggiunto PPh₃ (45,8 g, 175 mmol, 1,50 equiv) a t.a. Dopo agitazione per 1 ora, la miscela è stata versata in una soluzione di idrossido di potassio (16,3 g, 291 mmol, 2,49 equiv) in acqua (100 ml) e agitata per altre 3 ore. La miscela è stata poi scaldata fino a 55 °C per 2 ore, raffreddata fino a TA, e diluita con EA (500 ml) e salamoia (200 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con EA (300 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (300 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (MeOH/EA, 1/9) a dare 18 g di 6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina come un olio giallo.

4. Sintesi di Intermedio 39-5:



A una soluzione di 6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina (18,1 g, 84,6 mmol, 1,00 equiv) in DCM (200 ml) raffreddata fino a 0 °C sotto N₂ sono stati aggiunti TEA (17,1 g, 169 mmol, 2,00 equiv) e una soluzione di (Boc)₂O (18,4 g, 84,3 mmol, 1,00 equiv) in DCM (200 ml) goccia a goccia. La miscela è stata poi agitata a t.a. per 4 ore, diluita con DCM (400 ml), lavata con acqua (400 ml) e salamoia (400 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 6/94) a dare 18,4 g (69%) di *terz*-butil *N*-(6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)carbamato come un solido biancastro.

5. Sintesi di Intermedio 39-6:



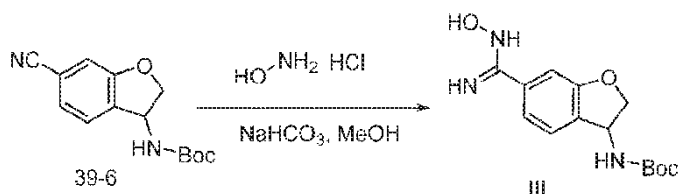
"2nd-XPhos" = 2a-XPhos

"X-Phos" = X-Phos

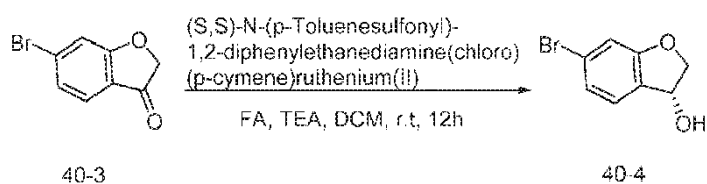
"dioxane" = diossano

A una soluzione di *tert*-butil *N*-(6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)carbammato (17,4 g, 55,3 mmol, 1,00 equiv) in diossano (260 ml) sono stati aggiunti $\text{FeK}_4(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (11,7 g, 27,7 mmol, 0,50 equiv), X-Phos (400 mg, 0,84 mmol, 0,02 equiv), precatalizzatore 2G-XPhos (650 mg, 0,83 mmol, 0,01 equiv), e una soluzione di KOAc (11 g, 112 mmol, 2,03 equiv) in acqua (260 ml) sotto azoto. Dopo agitazione a 80 °C per 4 ore, la soluzione risultante è stata diluita con EA (500 ml) ed è stata filtrata per rimuovere i solidi. Lo strato acquoso è stato estratto con EA (300 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (300 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 19/81) a dare 14,3 g (99%) di *tert*-butil *N*-(6-ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)carbammato come un solido biancastro.

6. Sintesi di Intermedio III:



A una soluzione di *tert*-butil *N*-(6-ciano-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)carbammato (13,3 g, 51,1 mmol, 1,00 equiv) in MeOH (270 ml) sono stati aggiunti $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (7,06 g, 102 mmol, 2,00 equiv) e sodio bicarbonato (13 g, 155 mmol, 3,03 equiv). Dopo agitazione per 80 °C per 4 ore, i solidi sono stati rimossi per filtrazione e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta a dare 14,3 g (95%) di *tert*-butil *N*-[6-(*N*-idrossicarbamimidoil)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (Intermedio III) come un solido bianco.

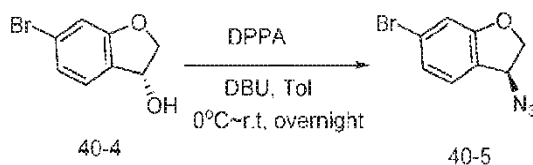


“(S,S)-N-(p-Toluenesulfonyl)-1,2-diphenylethanediamine(chloro) (p-cymene)ruthenium(II)” = (S,S)-N-(p-toluensolfonil)-1,2-difeniletandiammina(cloro) (p-cimene)rutenio(II)

“r.t.” = t.a.

A FA (14,6 g, 318 mmol, 3,5 equiv) raffreddato a 0 °C è stato aggiunto TEA (27,5 g, 272 mmol, 3,0 equiv) goccia a goccia con agitazione sotto azoto. A questa miscela sono stati aggiunti una soluzione di 6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-one (19,4 g, 90,9 mmol, 1,0 equiv) in DCM (500 ml) e (S,S)-N-(p-toluensolfonil)-1,2-difeniletandiammina(cloro)(p-cimene)rutenio(II) (1,65 g, 2,6 mmol, 0,03 equiv). La miscela è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente e versata in acqua (500 ml). La soluzione risultante è stata estratta con DCM (500 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (500 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 1/9) a procurare 13,4 g (69%) di (3R)-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-olo come un solido giallo con 96% ee. (Chiral_SFC, CHIRALPAK AD-H 4,6*100 mm, 5 µm).

4. Sintesi di Intermedio 40-5:



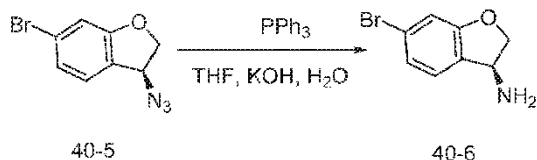
“r.t.” = t.a.

“overnight” = durante la notte

A una soluzione di (3R)-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-olo (13,4 g, 62,3 mmol, 1,0 equiv) in toluene (250 ml) raffreddata fino a 0 °C sono stati aggiunti DPPA (20,6 g, 74,8 mmol, 1,2 equiv) e una soluzione di DBU (14,2 g, 93,3 mmol, 1,50 equiv) in toluene (50 ml) goccia a goccia. La miscela è stata agitata durante la notte, versata in EA (500 ml), lavata con acqua (250 ml) due volte e salamoia (250 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 5/95) a dare

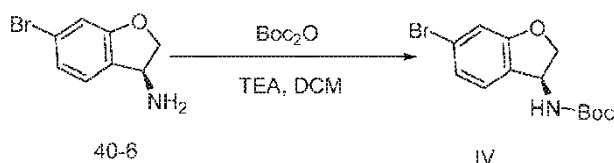
10,4 g di (3*S*)-3-azido-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofurano come un olio giallo.

5. Sintesi di Intermedio 40-6:

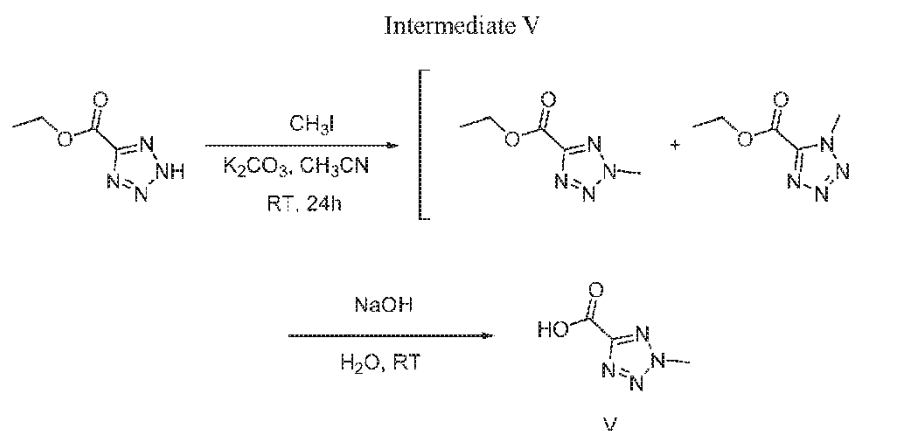


A una soluzione di (3*S*)-3-azido-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofurano (10,4 g, 43,5 mmol, 1,0 equiv) in THF (150 ml) sono stati aggiunti PPh₃ (22,8 g, 86,8 mmol, 2,0 equiv) e una soluzione di idrossido di potassio (6,1 g, 108 mmol, 2,5 equiv) in acqua (40 ml). La miscela è stata agitata a 50 °C per 1 ora e a t.a. durante la notte. Lo strato acquoso è stato estratto con EA (100 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA) a dare 10,6 g di (3*S*)-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina come un olio giallo.

6. Sintesi di Intermedio IV:



A una soluzione di (3*S*)-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina (10,6 g, 49,7 mmol, 1,0 equiv) in DCM (200 ml) raffreddata fino a 0 °C sono stati aggiunti TEA (10,0 g, 99,2 mmol, 2,0 equiv) e una soluzione di Boc₂O (11,9 g, 54,6 mmol, 1,1 equiv) in DCM (50 ml) goccia a goccia per un periodo di 30 minuti. La miscela è stata agitata a t.a. durante la notte, versata in acqua (300 ml), ed estratta con DCM (300 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (500 ml), essiccati su sodio solfato anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 60/40) a dare un prodotto intermedio, che è stato triturato da etanolo/acqua (5/4) a procurare 9,2 g (97% ee) di *terz*-butil *N*-[(3*S*)-6-bromo-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (Intermedio IV) come un solido bianco. LRMS (ES) *m/z* 258, 260 (*M*+*H*-56). ¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

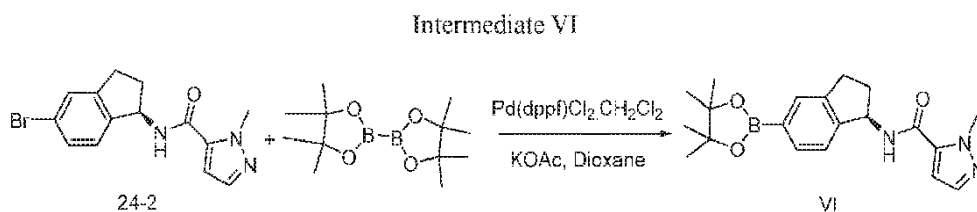
Esempio 41

“Intermediate V” = Intermedio V

“RT” = TA

A una soluzione agitata di etil 2H-1,2,3,4-tetrazol-5-carbossilato (100 g, 704 mmol, 1,0 equiv) in ACN (750 ml) è stato aggiunto K₂CO₃ (214 g, 1,5 mol, 2,2 equiv). Dopo che la miscela è stata agitata per 15 minuti, è stato aggiunto MeI (210 g, 1,47 mol, 2,1 equiv) e la miscela è stata agitata per 14 ore. La miscela è stata poi filtrata e il pannello di filtrazione è stato lavato con ACN (300 ml) tre volte. Il filtrato combinato è stato combinato con NaOH acquoso (4 N, 220 ml, 845 mmol, 1,2 equiv) a t.a. e agitato per 1 ora. L'ACN è stato poi rimosso mediante evaporazione rotativa e il pH della soluzione acquosa è stato regolato a 1-2 con HCl (6 N). A questa miscela è stato aggiunto abbastanza EA per disciogliere il precipitato. Le fasi sono state separate e lo strato acquoso è stato estratto con EA (1 L) quattro volte. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄ anidro e concentrati a pressione ridotta. Il materiale è stato sospeso in DCM (165 ml) e agitato per 1 ora. I solidi sono stati raccolti mediante filtrazione, lavati con DCM (30 ml) tre volte, ed essiccati sotto vuoto a procurare acido 2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazolo-5-carbossilico (27 g, 30%) (Intermedio V) come un solido bianco.

Esempio 41



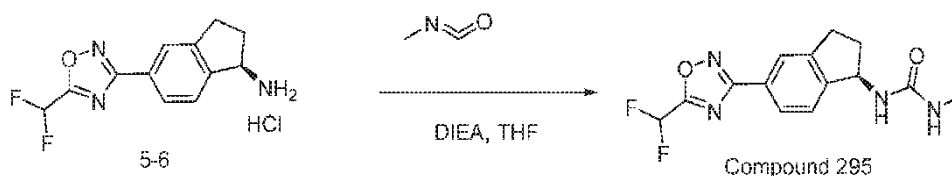
"Intermediate VI" = Intermedio VI

"Dioxane" = Diossano

A una soluzione di *N*-[(1*R*)-5-bromo-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbossammide (1,6 g, 5,00 mmol, 1,00 equiv) in diossano (40 ml) sono stati aggiunti Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (200 mg, 0,61 mmol, 0,05 equiv), KOAc (1,2 g, 12,2 mmol, 2,50 equiv), e 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1,3,2-diossaborolano (1,52 g, 5,99 mmol, 1,20 equiv) sotto azoto. La miscela è stata agitata a 70 °C per 2 ore, raffreddata fino a t.a., filtrata per rimuovere solidi, diluita con EA (50 ml), lavata con acqua (50 ml), essiccata su sodio solfato anidro, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su gel di silice (EA/PE, 13/87) a dare 2,05 g di 1-metil-*N*-[(1*R*)-5-(tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-pirazol-5-carbossammide (Intermedio VI) come un solido biancastro.

Esempio 42

Sintesi di Composto 295



"Compound 295" = Composto 295

A una sospensione di intermedio **5-6** (40 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) in THF (1,0 ml) è stato aggiunto DIEA (46 µl, 0,28 mmol, 2,0 equiv.) e isocianometano (15,9 mg, 0,28 mmol, 2,0 equiv.) a ta. La miscela è stata agitata a 40 °C per 3 ore, concentrata e triturata con MeOH a procurare 14,4 mg di (*R*)-1-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-3-metilurea (Composto 295) come un solido. LRMS (ES) *m/z* 309,1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,55 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 6,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,18 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, *J* = 16,4,

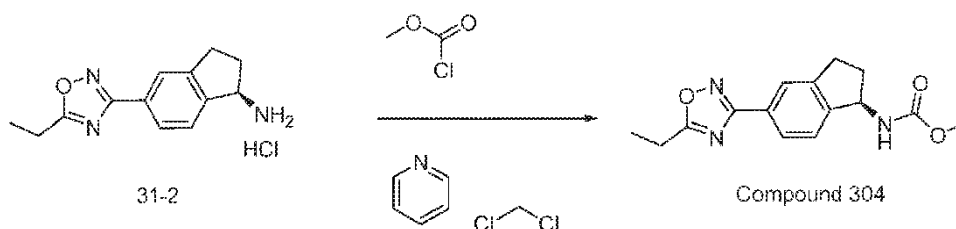
1H), 2,62 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 295:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|
| 289 | M+H=335,1 |
| 292 | M+H=337,1 |
| 295 | M+H=309,1 |
| 296 | M+H=323,1 |
| 297 | M+H=349,1 |
| 298 | M+H=363,1 |

Esempio 43

Sintesi di Composto 304



“Compound 304” = Composto 304

A una sospensione di intermedio **31-2** (1,04 g, 3,9 mmol, 1,0 equiv.) in DCM (10,0 ml) si è aggiunto piridina (6,2 g, 78,3 mmol, 20,0 equiv.) e metil cloroformiato (0,44 g, 4,7 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La miscela è stata agitata a ta per 3 ore, diluita con EA, lavata con acqua, soluzione acquosa di NH_4Cl , e salamoia, essiccata su Na_2SO_4 , concentrata, e purificata su gel di silice usando EA/HE (20-100%) come eluente a dare un solido. Il solido è stato tritato con acetonitrile a dare 1,03 g di metil (*R*)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato (Composto 304) come un solido. LRMS (ES) m/z 288,2 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, Metilene cloruro- d_2) δ 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,33 - 5,24 (m, 1H), 5,03 (br, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,13 - 2,88 (m, 4H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

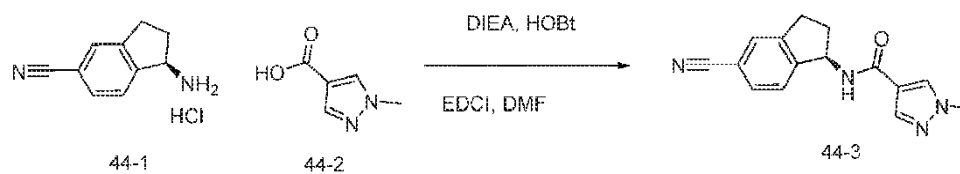
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 305:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|-------------|---------------|
| 278 | M+H=324 | 325 | M+H=342,2 |
| 279 | M+H=338,1 | 326 | M+H=340,2 |
| 280 | M+H=352,1 | 327 | M+H=344,2 |
| 282 | M+H=310,1 | 328 | M+H=354,2 |
| 291 | M+H=351,1 | 333 | M+H=338,1 |
| 303 | M+H=274,1 | 334 | M+H=350,1 |
| 304 | M+H=288,1 | 345 | M+H=341,1 |
| 305 | M+H=300,1 | 348 | M+H=302 |
| 306 | M+H=304,1 | 349 | M+H=290 |
| 307 | M+H=302,1 | 350 | M+H=300 |
| 319 | M+H=314,1 | 358 | M+H=344,1 |
| 320 | M+H=316,1 | 359 | M+H=360,2 |
| 321 | M+H=328,1 | 360 | M+H=385,2 |
| 322 | M+H=330,1 | 361 | M+H=401,1 |
| 323 | M+H=328,2 | 362 | M+H=386,1 |
| 324 | M+H=332,1 | 363 | M+H=400,1 |

Esempio 44

Sintesi di Composto 551

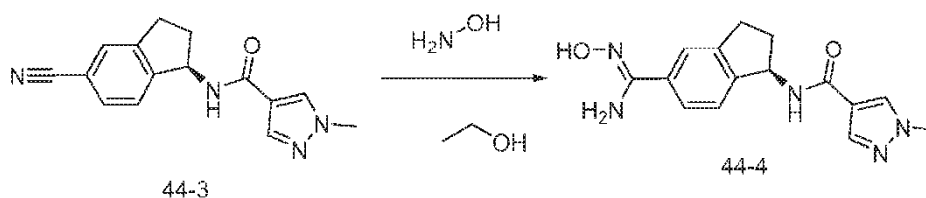
1. Sintesi di Intermedio 44-3:



A una miscela di acido 1-metil-1H-pirazol-4-carbossilico (2,3 g, 18,2 mmol, 1,2 equiv), HOBt (2,1 g, 15,1 mmol, 1,0 equiv), e EDCI (5,8 g, 30,3 mmol, 2,0 equiv) in DMF (10 ml) è stato aggiunto DIEA (7,5 ml, 45,4

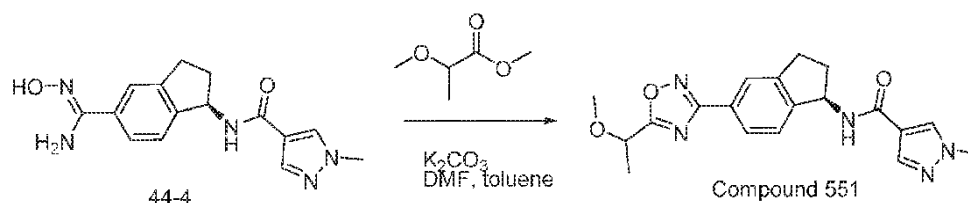
mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata agitata per 10 minuti, cui ha fatto seguito l'aggiunta di (*R*)-1-ammino-2,3-diidro-1H-inden-5-carbonitrile 4-metilbenzensolfonato (5,0 g, 15,1 mmol, 1,0 equiv), e si è continuato ad agitare durante la notte. A questa soluzione è stata aggiunta acqua (60,0 ml). Il solido è stato raccolto, lavato con altra acqua (20,0 ml), ed essiccato a dare 3,5 g (86%) di (*R*)-*N*-(5-ciano-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide (44-3) come un solido biancastro. LRMS (ES) 267,1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, Metilene cloruro-*d*₂) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,69 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,15 - 2,90 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H).

2. Sintesi di Intermedio 44-4:



A una sospensione di (*R*)-*N*-(5-ciano-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide (3,0 g, 11,3 mmol, 1,0 equiv) in EtOH (20,0 ml) è stata aggiunta idrossilammina (50% p/p, 4,0 ml). La miscela è stata scaldata a 80 °C per 3 ore e concentrata fino a essiccazione a procurare 3,3 g (98%) di (*R,Z*)-*N*-(5-(*N'*-idrossicarbamimidoyl)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide (44-4) come un solido biancastro. LRMS (ES) *m/z* 300,1 (M+H).

3. Sintesi di Composto 551:



“toluene” = toluene

“Compound 551” = Composto 551

A una sospensione di (*R,Z*)-*N*-(5-(*N'*-idrossicarbamimidoyl)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide (140 mg, 0,47 mmol, 1,0 equiv) in una miscela di toluene e DMF (5,0 ml, 9/1) è stato aggiunto

metil 2-metossipropanoato (165,8 mg, 1,4 mmol, 3,0 equiv). La miscela è stata sigillata, scaldata fino a 120 °C durante la notte e raffreddata fino a ta, e il solido è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato e purificato con HPLC preparativa con le seguenti condizioni: colonna (Agilent 1100 series), Phenomenex Gemini, 5 µm, 21,5*150 mm; fase mobile, acqua (0,1 HCOOH) e ACN (35,0% ACN fino a 55,0% in 8 minuti). Questa purificazione ha procurato 85 mg (49%) di *N*-((1*R*)-5-(5-(1-metossietil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbossammide (Composto 551). LRMS (ES) *m/z* 368,1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, Metilene cloruro-*d*₂) δ 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,68 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,73 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

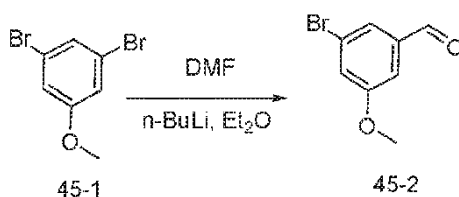
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 551:

| Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> | Composto n. | LRMS (ES) <i>m/z</i> |
|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 543 | M+H= 396,1 | 548 | M+H= 396,1 |
| 544 | M+H= 382,1 | 549 | M+H= 354,1 |
| 545 | M+H= 352,1 | 550 | M+H= 354,1 |
| 546 | M+H= 368,1 | 551 | M+H= 368,1 |
| 547 | M+H= 336,1 | 552 | M+H= 354,1 |

Esempio 45

Sintesi di Composto 609

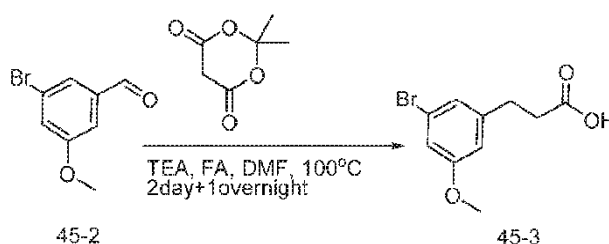
1. Sintesi di Intermedio 45-2:



A una soluzione di 1,3-dibromo-5-metossibenzene (24,5 g, 92,13 mmol, 1 equiv) in Et₂O (400 ml) sotto azoto, raffreddata fino a -78 °C e agitata per 20 minuti, è stato aggiunto n-BuLi (2,5 mol/L in THF, 44 ml, 1,20 equiv) goccia a goccia a -78 °C. Si è continuato ad agitare la miscela di reazione per 1 ora a -78 °C, cui ha fatto seguito

l'aggiunta di DMF (8,1 g, 110,55 mmol, 1,2 equiv) goccia a goccia. Dopo agitazione per 45 minuti a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reazione è stata sottoposta a quenching con acqua (200 ml) con cura ed estratta con EtOAc (500 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati concentrati a pressione ridotta a dare una miscela, che è stata ulteriormente triturrata con esano (200 ml) a procurare 3-bromo-5-metossibenzaldeide (45-2) (14,5 g, 73,2%) come un solido bianco.

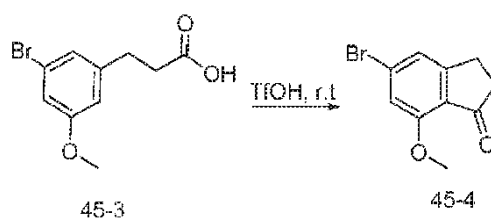
2. Sintesi di Intermedio 45-3:



“2day+1overnight” = 2 giorni+1 volta durante la notte

Ad acido formico (10,8 g, 233,95 mmol, 3 equiv) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ è stato aggiunto TEA (9,5 g, 93,58 mmol, 1,2 equiv) goccia a goccia. Dopo agitazione per 30 minuti a ta, a questa miscela sono stati aggiunti 3-bromo-5-metossibenzaldeide (16,77 g, 77,98 mmol, 1 equiv) e 2,2-dimetil-1,3-diossan-4,6-dione (11,2 g, 77,71 mmol, 1,00 equiv) in DMF (75 ml) goccia a goccia. La miscela di reazione è stata agitata a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ per 50 ore, raffreddata fino a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, sottoposta a quenching con HCl conc. (20 ml), e diluita con acqua (500 ml). La miscela è stata estratta con DCM (300 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con NaOH (1 N, 500 ml) due volte. La fase acquosa è stata combinata, acidificata a pH 2 con HCl conc., ed estratta con EtOAc (300 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (500 ml) due volte, essiccati su Na_2SO_4 anidro e concentrati a pressione ridotta a dare acido 3-(3-bromo-5-metossifenil)propanoico (45-3) (13 g, 64,34%) come un olio giallo.

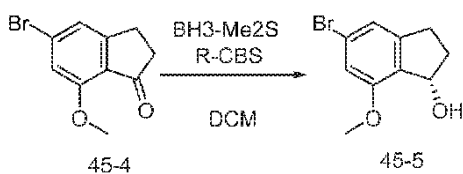
3. Sintesi di Intermedio 45-4:



“r.t.” = t.a.

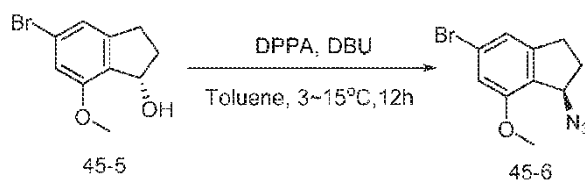
Una soluzione di acido 3-(3-bromo-5-metossifenil)propanoico (30 g, 115,79 mmol, 1 equiv) in acido triflico (90 ml) è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente. La reazione è stata sottoposta a quenching mediante l'aggiunta di acqua ghiacciata (1000 ml) a 0 °C, ed estratta con EtOAc (500 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con NaHCO₃ (500 ml) due volte, essiccati su Na₂SO₄ anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia flash inversa con le seguenti condizioni: colonna, gel di silice C18; fase mobile, ACN in acqua, gradiente da 35% a 65% in 40 minuti; rivelatore, UV 254 nm a dare 1,6 g di 5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-one (45-4) come un solido bianco.

4. Sintesi di Intermedio 45-5:



A una soluzione di 5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-one (1,68 g, 6,97 mmol, 1 equiv) in THF (60 ml) a -10 °C è stato aggiunto R-CBS (1 mol/L in toluene, 1,185 ml, 1,19 mmol, 0,17 equiv). A questa soluzione agitata 10 minuti a -10 °C è stato aggiunto H₃-Me₂S (10 mol/L, 1,18 ml, 11,8 mmol, 1,70 equiv). La miscela è stata agitata a ta per 1 ora, spenta con acqua ghiacciata (10 ml), ed estratta con EA (100 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 ml) essiccati su Na₂SO₄, concentrati a pressione ridotta e purificati mediante cromatografia flash a fase inversa usando ACN e acqua come eluente a procurare 680 mg (40%) di (1S)-5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-olo (45-5) come un solido bianco.

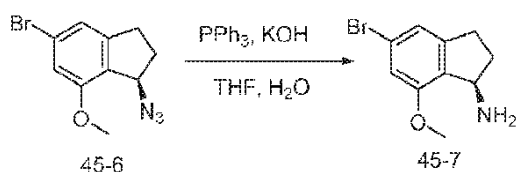
5. Sintesi di Intermedio 45-6:



"Toluene" = Toluene

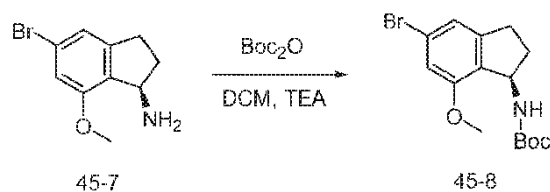
A una soluzione di (*1S*)-5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-olo (650 mg, 2,67 mmol, 1,0 equiv) in toluene (10 ml) a 0 °C sono stati aggiunti DBU (1221,2 mg, 8,02 mmol, 3 equiv) e DPPA (1471,7 mg, 5,35 mmol, 2,0 equiv) goccia a goccia. Dopo agitazione per 10 ore, la reazione è stata sottoposta a quenching con acqua (10 ml) ed estratta con EtOAc (30 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (20 ml), essiccati su Na₂SO₄ anidro, concentrati a pressione ridotta, e purificati mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con PE/EtOAc (3:1) a procurare 530 mg (74%) di (*1R*)-1-azido-5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1H-indene (45-6) come un olio giallo pallido.

6. Sintesi di Intermedio 45-7:



A una soluzione di (*1R*)-1-azido-5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1H-indene (550 mg, 2,05 mmol, 1,0 equiv) in THF (6 ml) sono stati aggiunti PPh₃ (645,7 mg, 1,2 eq) e KOH (287,7 mg, 5,13 mmol, 2,5 equiv) in acqua (1,5 ml) goccia a goccia. La miscela è stata agitata a ta per 1 ora e a 50 °C durante la notte. La miscela risultante è stata concentrata a pressione ridotta a dare 1,5 g di miscela contenente (*1R*)-5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina (45-7).

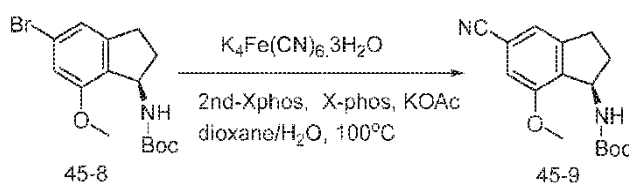
7. Sintesi di Intermedio 45-8:



A una soluzione di (*1R*)-5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-ammina (miscela di 1,5 g dal passaggio

precedente) in DCM (6 ml) è stato aggiunto TEA (601,8 mg, 5,95 mmol, 3,0 equiv) e Boc_2O (649,0 mg, 2,97 mmol, 1,50 equiv). Dopo agitazione a ta per 2 ore, la miscela è stata concentrata a pressione ridotta e purificata mediante cromatografia flash inversa con le seguenti condizioni: colonna, gel di silice C18; fase mobile, ACN in acqua, gradiente da 30% a 70% in 30 minuti; rivelatore, UV 254 nm a procurare 330 mg di *tert*-butil N-[(1*R*)-5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (45-8) come un solido biancastro.

8. Sintesi di Intermedio 45-9:



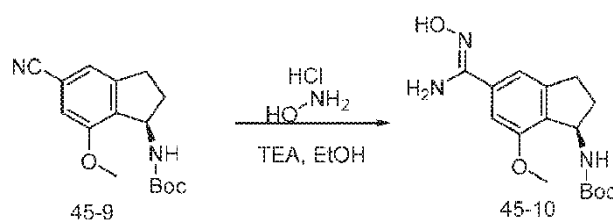
"2nd-XPhos" = 2*a*-XPhos

"X-Phos" = X-Phos

"dioxane" = diossano

A una soluzione di *tert*-butil N-[(1*R*)-5-bromo-7-metossi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (320 mg, 0,94 mmol, 1 equiv) in diossano (4 ml) e acqua (1 ml) sono stati aggiunti $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (197,5 mg, 0,47 mmol, 0,50 equiv) e 2*a*-X-Phos (14,7 mg, 0,02 mmol, 0,02 equiv), e X-Phos (8,9 mg, 0,02 mmol, 0,02 equiv) in atmosfera di azoto. La miscela è stata agitata a 100 °C per 8 ore, raffreddata fino a ta, diluita con acqua (20 ml), ed estratta con EA (20 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (20 ml) essiccati su sodio solfato, concentrati e purificati mediante gel di silice eluendo con PE/EA (10/1) a procurare 190 mg (74%) di *tert*-butil N-[(1*R*)-5-ciano-7-metossi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (45-9) come un solido bianco.

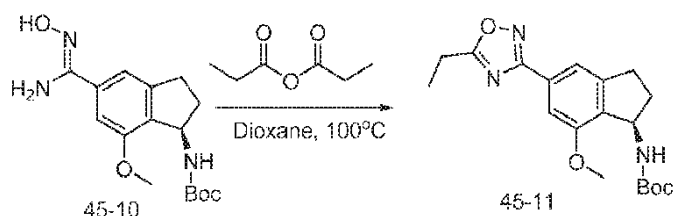
9. Sintesi di Intermedio 45-10:



A una soluzione di *tert*-butil N-[(1*R*)-5-ciano-7-metossi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbammato (180 mg, 0,62 mmol, 1,0 equiv) in EtOH (3 ml) si è aggiunto TEA (126,3 mg, 1,25 mmol, 2,0 equiv) e idrossilammina

cloridrato (86,3 mg, 1,24 mmol, 2,0 equiv). La miscela è stata agitata a 60 °C durante la notte e concentrata a pressione ridotta a dare 300 mg di *tert*-butil N-[(*IR*)-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato (45-10) come un solido biancastro.

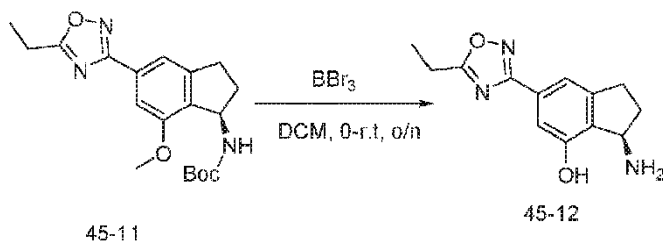
10. Sintesi di Intermedio 45-11:



“Dioxane” = Diossano

A una soluzione di *tert*-butil N-[(*IR*)-5-(*N*-idrossicarbamimidoil)-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato (270 mg, 0,84 mmol, 1,0 equiv) in diossano (3 ml) è stato aggiunto propanoil propanoato (108,2 mg, 0,83 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata agitata a 50 °C per 1 ora e a 100 °C per 7 ore, raffreddata fino a ta, concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con PE/EtOAc (9:1) a procurare 170 mg (56%) di *tert*-butil N-[(*IR*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato (45-11) come un solido bianco.

11. Sintesi di Intermedio 45-12:



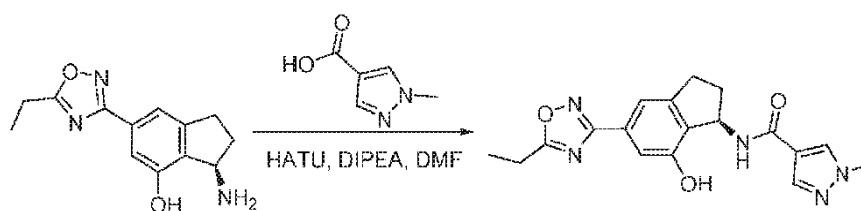
“r.t.” = t.a.

“o/n” = “durante la notte”

A una soluzione di *tert*-butil N-[(*IR*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-7-metossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato (160 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv) in DCM (3,0 ml) a 0 °C è stato aggiunto tribromoborano (2,23 ml, 2,23 mmol, 5,01 equiv) goccia a goccia. La miscela è stata agitata a ta per 80 ore, raffreddata fino a 0 °C,

sottoposta a quenching con MeOH (1 ml), concentrata a pressione ridotta, e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni (2#SHIMADZU (HPLC-01)): colonna, colonna XBridge Prep OBD C-18 Column, 30*150 mm 5 μ m; fase mobile, acqua (10 MMOL/L NH_4HCO_3) e ACN (34% fase B fino a 52% in 8 minuti); rilevatore 254 nm, a procurare 30 mg (20%) di *terz*-butil N-[(*IR*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-7-idrossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato (45-12) come un solido bianco.

12. Sintesi di Composto 609:



A una soluzione di acido 1-metil-1H-pirazol-4-carbossilico (21,9 mg, 0,17 mmol, 2,0 equiv) in DCM (0,5 ml) sono stati aggiunti HOAt (13,0 mg, 0,10 mmol, 1,1 equiv), EDCI (18,3 mg, 0,10 mmol, 1,1 equiv), e DIEA (22,5 mg, 0,17 mmol, 2 equiv). La miscela è stata agitata a ta per 5 minuti, cui ha fatto seguito l'aggiunta di *terz*-butil N-[(*IR*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-7-idrossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbammato (30 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv). La miscela è stata agitata a ta per 2 ore e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni (2#SHIMADZU (HPLC-01)): colonna, colonna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm 5 μ m; fase mobile, acqua (10 MMOL/L NH_4HCO_3) e ACN (26% fase B fino a 45% in 8 minuti); rilevatore, UV. Sono stati ottenuti 25 mg di prodotto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa chirale con le seguenti condizioni (Prep-HPLC): colonna, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μ m; fase mobile, esano: DCM=3:1 (10 mM NH_3 in MeOH) ed EtOH (mantenimento di EtOH/HE al 50% per 16 minuti) a dare 11,1 mg (36%) di N-[(*IR*)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-7-idrossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carbossamide (Composto 609) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 354 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, Cloroformio-d) δ 9,62 (br, 1H), 7,90 (br, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,50 (br, 2H), 6,30 (br, 1H), 5,49 br, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,46 (br, 3H).

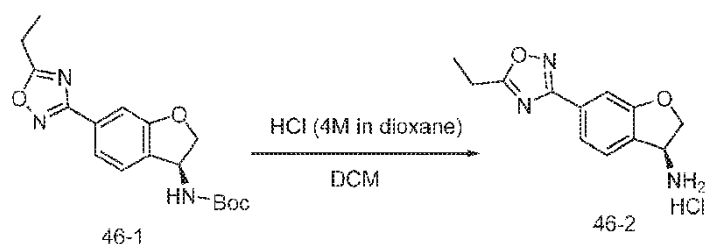
I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 609:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|
| 562 | M+H=356 |
| 588 | M+H=372 |
| 699 | M+H=356 |

Esempio 46

Sintesi di Composto 744

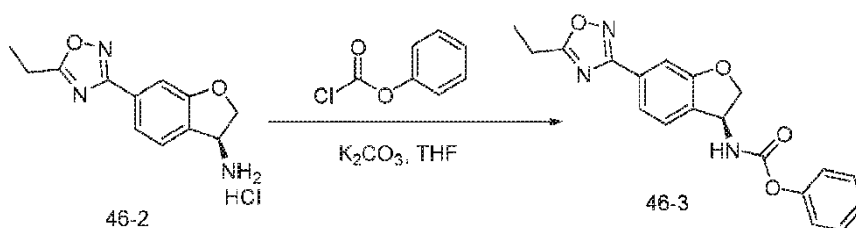
1. Sintesi di Intermedio 46-2:



“HCl (4M in dioxane)” = HCl (4 M in diossano)

A una soluzione agitata di *terz*-butil N-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (900 mg, 2,716 mmol, 1 equiv) in DCM (10 ml) a t.a. è stato aggiunto HCl (4 M in diossano, 10 ml, 329,119 mmol, 121,2 equiv) goccia a goccia. La miscela è stata agitata per 1 ora a ta e concentrata a pressione ridotta a procurare 739 mg di (3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina cloridrato come un solido biancastro.

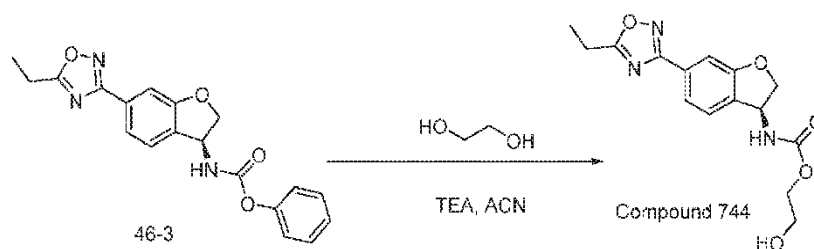
2. Sintesi di Intermedio 46-3:



A una soluzione agitata di (3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-ammina cloridrato (700,0 mg, 2,62 mmol, 1,0 equiv) in THF (50,0 ml) a 0 °C sono stati aggiunti K₂CO₃ (722,8 mg, 5,2 mmol, 2,0 equiv) e fenil cloroformiato (450,33 mg, 2,876 mmol, 1,10 equiv) goccia a goccia. La miscela risultante è stata

agitata a ta per 4 ore e diluita con acqua. I precipitati sono stati rimossi per filtrazione, lavati con EtOAc (10 ml) tre volte. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (50 ml) due volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, (50 ml), essiccati su Na₂SO₄ anidro, concentrati e purificati su gel di silice eluendo con PE/EA (4/1) a procurare 0,88 g (96%) di fenil N-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 352 (M+H).

3. Sintesi di Composto 744:



“Compound 744” = Composto 744

A una soluzione agitata di fenil N-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (80,0 mg, 0,23 mmol, 1,0 equiv) in ACN (4,0 ml) a t.a. sono stati aggiunti glicole di etilene (17,0 mg, 0,27 mmol, 1,2 equiv) e TEA (46,1 mg, 0,456 mmol, 2,0 equiv) goccia a goccia. La miscela risultante è stata agitata a 65 °C per 4 ore, raffreddata fino a t.a., e purificata mediante HPLC preparativa con le seguenti condizioni (colonna: Xselect CSH OBD Column 30*150 mm 5 μm, n; fase mobile A: acqua (10 MMOL/L NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), fase mobile B: ACN; portata: 60 ml/min; gradiente: da 18 B a 38 B in 9 minuti) a procurare 2-idrossietile 26,5 mg (36%) di N-[(3*S*)-6-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]carbammato (Composto 744) (26,5 mg, 36,45%) come un solido bianco. LRMS (ES) m/z 320 (M+H). ¹H NMR ((300 MHz, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,38 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,31 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,00 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante metodi analoghi al metodo descritto per il Composto 744:

| Composto n. | LRMS (ES) m/z | Composto n. | LRMS (ES) m/z |
|-------------|---------------|-------------|---------------|
| 299 | M+H=323,1 | 740 | M+H=345 |

| | | | |
|-----|-----------|-----|---------|
| 300 | M+H=349,1 | 741 | M+H=331 |
| 301 | M+H=365,1 | 742 | M+H=347 |
| 302 | M+H=378,1 | 743 | M+H=347 |
| 723 | M+H=343,1 | 744 | M+H=320 |
| 724 | M+H=343,1 | 745 | M+H=319 |
| 739 | M+H=345 | 746 | M+H=333 |

Esempio biologico B-1

Saggi di miofibrille

Per valutare l'effetto dei composti sull'attività di ATPasi della miosina cardiaca a lunghezza intera nel contesto del sarcomero nativo, sono stati eseguiti saggi di miofibrille private della membrana. Miofibrille cardiache bovine sono state ottenute omogeneizzando tessuto ventricolare sinistro cardiaco bovino in presenza di un detergente come Triton X-100. Tale trattamento rimuove le membrane e la maggior parte delle proteine citoplasmatiche solubili ma lascia intatto l'apparato acto-miosinico sarcomerico cardiaco. Le preparazioni di miofibrille mantengono la capacità di idrolizzare ATP in un modo regolato da Ca^{2+} . Le attività di ATPasi di tali preparazioni di miofibrille in presenza e assenza di composti sono state saggiate a concentrazioni di Ca^{2+} che si attivano a una frazione definita del tasso massimo (ossia, 25%, 75%). Agenti a piccola molecola sono stati giudicati per la loro capacità di inibire l'attività di ATPasi allo stato stazionario di miofibrille cardiache bovine usando un sistema enzimatico accoppiato piruvato chinasi e lattato deidrogenasi (PK/LDH). Questo saggio rigenera ADP prodotta da miosina in ATP ossidando NADH, producendo un cambiamento di assorbanza a 340 nm. Prima di testare agenti a piccola molecola, le miofibrille cardiache bovine sono state giudicate per la loro capacità di risposta al calcio e la concentrazione di calcio che consegue un'attivazione del 50% ($pCa_{50\%}$) o del 75 (pCa_{75}) del sistema di miofibrille è stata scelta come condizione finale per giudicare l'attività inibitoria degli agenti a piccola molecola. Tutta l'attività enzimatica è stata misurata in una soluzione tamponata contenente 12 mM PIPES (acido piperazin-N,N'-bis(2-etansolfonico), 2 mM magnesio cloruro a pH 6,8 (tampone PM 12). Le condizioni di saggio finali erano 1 mg/ml miofibrille cardiache bovine, 4 U/ml piruvato chinasi, 6 U/ml lattato

deidrogenasi, 50 μM ATP, 0,1 mg/ml BSA (albumina sierica bovina), 10 ppm antischiumogeno, 1 mM DTT, 0,5 mM NADH, 1,5 mM PEP, 0,6 mM EGTA, e una quantità di CaCl_2 sufficiente a conseguire il 50 o il 75 di attivazione dell'attività di ATPasi delle miofibrille. I risultati per i composti testati sono forniti nella Tabella A. I composti testati sono stati preparati secondo le procedure di sintesi descritte nella presente.

Tabella A

| Composto n. | IC₁₅ di CDMF75 (μM) | IC₅₀ di CDMF75 (μM) | Composto n. | IC₁₅ di CDMF75 (μM) | IC₅₀ di CDMF75 (μM) |
|------------------------|---|---|------------------------|---|---|
| 1 | 4,5 | 21,7 | 374 | 1,7 | 6,4 |
| 2 | 0,6 | 2,0 | 375 | 10,6 | >39,2 |
| 3 | 1,8 | 7,0 | 376 | 3,9 | 18,5 |
| 4 | 0,43 | 1,6 | 377 | 4,5 | 17,8 |
| 5 | 1,14 | 5,1 | 378 | 2,1 | 12,2 |
| 6 | 0,7 | 3,4 | 379 | 39,2 | >39,2 |
| 7 | 1,1 | 4,8 | 380 | 2,2 | 10,3 |
| 8 | 0,4 | 1,4 | 381 | 39,2 | >39,2 |
| 9 | 1,4 | 6,7 | 382 | 2,7 | 10,1 |
| 10 | 1,0 | 3,4 | 383 | 3,4 | 11,6 |
| 11 | 0,8 | 3,4 | 384 | 39,2 | >39,2 |
| 12 | 0,6 | 2,0 | 385 | 0,5 | 1,7 |
| 13 | 0,5 | 22,1 | 386 | 0,3 | 0,8 |
| 14 | 39,2 | >39,2 | 387 | 0,5 | 1,3 |
| 15 | 0,6 | 2,0 | 388 | 0,9 | 2,8 |
| 16 | 8,9 | >39,2 | 389 | 0,6 | 1,9 |
| 17 | 2,3 | 11,3 | 390 | 0,4 | 1 |
| 18 | 1,1 | 6,8 | 391 | 1,3 | 4,6 |

| | | | | | |
|----|------|-------|-----|-----|------|
| 19 | 1,3 | 4,6 | 392 | 0,9 | 2,7 |
| 20 | 2,3 | >39,2 | 393 | 0,4 | 1,2 |
| 21 | 0,7 | 2,9 | 394 | 1,2 | 4,1 |
| 22 | 5,5 | 28,2 | 395 | 3,1 | 13,5 |
| 23 | 5,8 | 31,4 | 396 | 0,4 | 1,6 |
| 24 | 2,1 | 8,0 | 397 | 0,9 | 3,2 |
| 25 | 3,9 | 16,5 | 398 | 0,4 | 1,2 |
| 26 | 7,8 | 30,5 | 399 | 0,3 | 1 |
| 27 | 0,8 | 3,3 | 400 | 0,8 | 2,8 |
| 28 | 0,8 | 3,4 | 401 | 0,9 | 3,0 |
| 29 | 1,2 | 5,3 | 402 | 1 | 3,8 |
| 30 | 0,8 | 2,3 | 403 | 0,4 | 1,2 |
| 31 | 1,0 | 3,6 | 404 | 0,4 | 1,2 |
| 32 | 0,6 | 2,3 | 405 | 0,6 | 2,3 |
| 33 | 1,3 | 4,3 | 406 | 1,9 | 7,7 |
| 34 | 2,1 | 8,1 | 407 | 3,2 | 13,8 |
| 35 | 0,5 | 1,6 | 408 | 2,8 | 12,8 |
| 36 | 0,9 | 4,7 | 409 | 0,2 | 0,7 |
| 37 | 2,1 | 9,7 | 410 | 0,9 | 3,5 |
| 38 | 2,2 | 9,5 | 411 | 0,7 | 3,2 |
| 39 | 31,0 | >39,2 | 412 | 0,5 | 1,8 |
| 40 | 3,9 | 16,2 | 413 | 0,4 | 1,5 |
| 41 | 6,6 | >39,2 | 414 | 0,2 | 0,6 |
| 42 | 7,2 | 31,6 | 415 | 0,5 | 1,7 |
| 43 | 4,3 | 14,1 | 416 | 1,2 | 4,2 |

| | | | | | |
|----|-----|-------|-----|-----|------|
| 44 | 3,3 | 12,3 | 417 | 0,2 | 0,6 |
| 45 | 2,1 | 7,6 | 418 | 0,3 | 1,2 |
| 46 | 1,2 | 4,2 | 419 | 1,2 | 4,7 |
| 47 | 1,4 | 5,0 | 420 | 0,4 | 1,4 |
| 48 | 1,4 | 4,9 | 421 | 0,3 | 0,8 |
| 49 | 9,8 | >39,2 | 422 | 0,4 | 1,5 |
| 50 | 1,5 | 5,2 | 423 | 0,3 | 1,2 |
| 51 | 1,2 | 3,6 | 424 | 0,2 | 0,6 |
| 52 | 1,6 | 4,9 | 425 | 0,3 | 1,2 |
| 53 | 2,5 | 8,8 | 426 | 0,8 | 2,6 |
| 54 | 2,2 | 7,8 | 427 | 0,5 | 1,6 |
| 55 | 2,0 | 6,8 | 428 | 1,0 | 3,4 |
| 56 | 2,5 | 8,5 | 429 | 0,5 | 1,5 |
| 57 | 2,8 | 8,9 | 430 | 1,0 | 3,2 |
| 58 | 4,8 | 21,0 | 431 | 0,3 | 0,9 |
| 59 | 5,7 | 28,2 | 432 | 0,8 | 2,5 |
| 60 | 2,3 | 8,3 | 433 | 0,3 | 0,9 |
| 61 | 1,1 | 3,5 | 434 | 0,7 | 2,4 |
| 62 | 1,5 | 8,7 | 435 | 2,6 | 11,3 |
| 63 | 2,3 | 10,1 | 436 | 0,6 | 2,1 |
| 64 | 1,2 | 5,1 | 437 | 8,8 | 34,4 |
| 65 | 0,8 | 3,0 | 438 | 3,7 | 15,8 |
| 66 | 1,2 | 4,5 | 439 | 1,1 | 4,8 |
| 67 | 0,9 | 4,7 | 440 | 2,7 | 10,7 |
| 68 | 1,6 | 6,1 | 441 | 3,4 | 13,9 |

| | | | | | |
|----|------|-------|-----|-----|------|
| 69 | 0,6 | 2,3 | 442 | 2,5 | 12,6 |
| 70 | 1,4 | 4,8 | 443 | 0,7 | 2,6 |
| 71 | 0,4 | 1,2 | 444 | 1,6 | 7,9 |
| 72 | 0,3 | 1,0 | 445 | 0,8 | 3,0 |
| 73 | 0,7 | 2,5 | 446 | 0,7 | 2,6 |
| 74 | 22,3 | >39,2 | 447 | 1,8 | 9,3 |
| 75 | 0,9 | 3,1 | 448 | 0,3 | 0,9 |
| 76 | 1,7 | 6,1 | 449 | 0,5 | 1,5 |
| 77 | 4,9 | 26,0 | 450 | 3,2 | 12,4 |
| 78 | 2,6 | 13,6 | 451 | 2,3 | 7,7 |
| 79 | 4,6 | 22,7 | 452 | 4,3 | 20,3 |
| 80 | 27,5 | >39,2 | 453 | 0,2 | 0,7 |
| 81 | 1,1 | 3,7 | 454 | 0,5 | 1,8 |
| 82 | 0,5 | 2,0 | 455 | 0,2 | 0,7 |
| 83 | 1,9 | 7,8 | 456 | 0,3 | 1,1 |
| 84 | 2,7 | 10,8 | 457 | 1,2 | 5,3 |
| 85 | 5,5 | 24,1 | 458 | 2,0 | 9,2 |
| 86 | 4,1 | 14,9 | 459 | 0,4 | 1,2 |
| 87 | 3,7 | 15,7 | 460 | 1,3 | 5,5 |
| 88 | 0,7 | 2,5 | 461 | 1,3 | 6,5 |
| 89 | 1,0 | 3,3 | 462 | 0,4 | 1,4 |
| 90 | 0,4 | 1,9 | 463 | 0,7 | 2,4 |
| 91 | 0,5 | 1,8 | 464 | 0,4 | 1,4 |
| 92 | 0,3 | 0,8 | 465 | 0,7 | 2,6 |
| 93 | 0,2 | 0,9 | 466 | 0,8 | 2,9 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|------|------|
| 94 | 5,2 | 26,6 | 467 | 2,1 | 8,4 |
| 95 | 1,9 | 8,0 | 468 | 6,6 | 39,2 |
| 96 | 3,0 | 13,4 | 469 | 0,3 | 1,1 |
| 97 | 2,0 | 7,8 | 470 | 4,4 | 16,8 |
| 98 | 13,1 | >39,2 | 471 | 1,9 | 7,1 |
| 99 | 0,6 | 2,6 | 472 | 0,8 | 3,1 |
| 100 | 0,7 | 3,0 | 473 | 1,1 | 3,8 |
| 101 | 0,3 | 1,1 | 474 | 0,6 | 2,2 |
| 102 | 1,6 | 5,8 | 475 | 0,9 | 3,8 |
| 103 | 0,7 | 2,2 | 476 | 4,2 | 19,5 |
| 104 | 1,7 | 6,3 | 477 | 8,5 | 39,2 |
| 105 | 2,2 | 8,9 | 478 | 2,9 | 11,9 |
| 106 | 0,8 | 2,8 | 479 | 4,5 | 23,1 |
| 107 | 0,5 | 1,7 | 480 | 6,6 | 39,2 |
| 108 | 5,2 | 24 | 481 | 1,9 | 7,8 |
| 109 | 1,9 | 7,1 | 482 | 3,9 | 15,9 |
| 110 | 39,2 | >39,2 | 483 | 2,0 | 6,8 |
| 111 | 1,1 | 3,7 | 484 | 39,2 | 39,2 |
| 112 | 1,5 | 5,2 | 485 | 1,2 | 4,1 |
| 113 | 0,3 | 1,3 | 486 | 4,1 | 24,3 |
| 114 | 0,5 | 2,0 | 487 | 0,9 | 3,4 |
| 115 | 0,3 | 0,9 | 488 | 1,1 | 4,3 |
| 116 | 0,3 | 1,5 | 489 | 0,6 | 2,2 |
| 117 | 1,9 | 10,1 | 490 | 1,6 | 6,9 |
| 118 | 19,3 | >39,2 | 491 | 1,0 | 3,7 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|------|------|
| 119 | 39,2 | >39,2 | 492 | 1,1 | 4,0 |
| 120 | 2,4 | 9,8 | 493 | 5,6 | 21,4 |
| 121 | 1,0 | 3,1 | 494 | 2,4 | 10,0 |
| 122 | 0,5 | 1,8 | 495 | 10,0 | 39,2 |
| 123 | 0,5 | 1,7 | 496 | 7,1 | 34,3 |
| 124 | 0,3 | 0,9 | 497 | 7,4 | 39,2 |
| 125 | 1,6 | 6,2 | 498 | 7,9 | 34,7 |
| 126 | 1,6 | 5,7 | 499 | 2,4 | 39,2 |
| 127 | 1,7 | 7,7 | 500 | 1,0 | 6,5 |
| 128 | 2,6 | 12,2 | 501 | 0,3 | 1,1 |
| 129 | 0,5 | 1,5 | 502 | 2,0 | 8,0 |
| 130 | 2,5 | 10,3 | 503 | 0,8 | 3,4 |
| 131 | 1,4 | 5,4 | 504 | 4,4 | 16,6 |
| 132 | 4,3 | 17,7 | 505 | 6,5 | 29,2 |
| 133 | 1,5 | 5,7 | 506 | 4,5 | 20,0 |
| 134 | 39,2 | >39,2 | 507 | 32,6 | 39,2 |
| 135 | 39,2 | >39,2 | 508 | 2,6 | 11,3 |
| 136 | 0,8 | 2,8 | 509 | 3,2 | 12,8 |
| 137 | 1,2 | 4,9 | 510 | 1,9 | 7,9 |
| 138 | 0,8 | 2,9 | 511 | 3,0 | 14,0 |
| 139 | 3,6 | 17,3 | 512 | 4,5 | 18,2 |
| 140 | 7,6 | >39,2 | 513 | 2,2 | 10,9 |
| 141 | 0,3 | 0,9 | 514 | 2,7 | 11,0 |
| 142 | 0,5 | 2,4 | 515 | 4,3 | 19,5 |
| 143 | 0,3 | 1,0 | 516 | 39,2 | 39,2 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|------|------|
| 144 | 0,6 | 2,3 | 517 | 2,2 | 9,7 |
| 145 | 39,2 | >39,2 | 518 | 27,8 | 39,2 |
| 146 | 21,2 | >39,2 | 519 | 1,9 | 8,7 |
| 147 | 1,3 | 6,2 | 520 | 1,8 | 8,1 |
| 148 | 2,9 | 13,5 | 521 | 1,2 | 5,0 |
| 149 | 39,2 | >39,2 | 522 | 2,0 | 9,1 |
| 150 | 0,3 | 1,2 | 523 | 2,9 | 13,3 |
| 151 | 0,5 | 2,0 | 524 | 1,7 | 7,3 |
| 152 | 0,6 | 2,2 | 525 | 0,7 | 2,5 |
| 153 | 0,5 | 1,9 | 526 | 0,4 | 1,3 |
| 154 | 0,4 | 1,5 | 527 | 0,3 | 1,1 |
| 155 | 1,0 | 4,1 | 528 | 1,1 | 4,9 |
| 156 | 1,1 | 4,7 | 529 | 1,8 | 6,8 |
| 157 | 1,4 | 5,9 | 530 | 2,6 | 8,9 |
| 158 | 0,7 | 2,8 | 531 | 4,1 | 25,1 |
| 159 | 1,9 | 8,4 | 532 | 1,1 | 5,5 |
| 160 | 6,5 | 31,3 | 533 | 1,5 | 8,7 |
| 161 | 1,1 | 4,4 | 534 | 2,2 | 13,5 |
| 162 | 1,6 | 6,4 | 535 | 1,0 | 5,8 |
| 163 | 0,8 | 3,1 | 536 | 1,1 | 3,5 |
| 164 | 8,2 | >39,2 | 537 | 0,4 | 1,8 |
| 165 | 4,6 | 23,5 | 538 | 0,7 | 3,3 |
| 166 | 2,0 | 7,0 | 539 | 1,3 | 6,0 |
| 167 | 1,0 | 3,8 | 540 | 0,7 | 2,9 |
| 168 | 1,1 | 3,8 | 541 | 1,2 | 5,2 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|------|------|
| 169 | 0,5 | 1,8 | 542 | 0,9 | 3,5 |
| 170 | 3,8 | 15,9 | 543 | 4,6 | 17,3 |
| 171 | 1,7 | 6,9 | 544 | 34,9 | 39,2 |
| 172 | 8,1 | >39,2 | 545 | 3,2 | 13,1 |
| 173 | 39,2 | >39,2 | 546 | 15,5 | 39,2 |
| 174 | 1,1 | 3,8 | 547 | 0,4 | 1,5 |
| 175 | 0,4 | 1,4 | 548 | 11,8 | 39,2 |
| 176 | 1,2 | 4,5 | 549 | 39,2 | 39,2 |
| 177 | 0,5 | 1,8 | 550 | 13,1 | 39,2 |
| 178 | 1,9 | 6,8 | 551 | 3,6 | 14,6 |
| 179 | 0,7 | 2,2 | 552 | 13,7 | 39,2 |
| 180 | 1,7 | 5,8 | 553 | 1,2 | 5,1 |
| 181 | 1,1 | 4,0 | 554 | 0,4 | 1,5 |
| 182 | 1,0 | 4,1 | 555 | 1,0 | 3,5 |
| 183 | 0,3 | 0,9 | 556 | 1,4 | 7,6 |
| 184 | 0,4 | 1,4 | 557 | 0,4 | 1,4 |
| 185 | 0,8 | 2,7 | 558 | 2,0 | 8,3 |
| 186 | 0,7 | 2,4 | 559 | 1,4 | 5,7 |
| 187 | 11,5 | >39,2 | 560 | 1,3 | 4,7 |
| 188 | 5,3 | 23,6 | 561 | 1,4 | 7,0 |
| 189 | 1,4 | 5,1 | 562 | 0,3 | 1,0 |
| 190 | 0,6 | 2,0 | 563 | 0,4 | 1,2 |
| 191 | 0,3 | 0,9 | 564 | 0,2 | 0,6 |
| 192 | 1,0 | 3,8 | 565 | 0,3 | 1,1 |
| 193 | 0,5 | 2,1 | 566 | 0,2 | 0,8 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 194 | 0,7 | 2,6 | 567 | 0,3 | 1,0 |
| 195 | 10,1 | >39,2 | 568 | 0,4 | 1,6 |
| 196 | 4,5 | 17,4 | 569 | 0,7 | 2,8 |
| 197 | 3,2 | 12,4 | 570 | 0,4 | 1,4 |
| 198 | 2,0 | 7,2 | 571 | 0,4 | 1,3 |
| 199 | 6,0 | 24,1 | 572 | 0,5 | 1,8 |
| 200 | 2,6 | 11,3 | 573 | 0,9 | 4,1 |
| 201 | 1,4 | 5,4 | 574 | 1,0 | 4,2 |
| 202 | 2,6 | 10,5 | 575 | 1,1 | 4,2 |
| 203 | 1,0 | 3,6 | 576 | 3,5 | 15,2 |
| 204 | 0,5 | 1,8 | 577 | 0,4 | 1,3 |
| 205 | 1,1 | 4,0 | 578 | 0,4 | 1,2 |
| 206 | 0,7 | 2,3 | 579 | 1,2 | 5,1 |
| 207 | 1,0 | 3,6 | 580 | 3,1 | 17,6 |
| 208 | 0,5 | 1,6 | 581 | 0,4 | 1,4 |
| 209 | 0,9 | 3,3 | 582 | 0,4 | 1,3 |
| 210 | 0,5 | 1,6 | 583 | 0,4 | 1,3 |
| 211 | 0,8 | 2,8 | 584 | 0,3 | 1,2 |
| 212 | 1,7 | 6,0 | 585 | 0,5 | 2,5 |
| 213 | 1,2 | 4,7 | 586 | 0,5 | 2,3 |
| 214 | 1,3 | 4,9 | 587 | 2,5 | 12,9 |
| 215 | 3,0 | 12,4 | 588 | 1,2 | 4,3 |
| 216 | 1,3 | 4,9 | 589 | 0,7 | 2,3 |
| 217 | 0,6 | 1,9 | 590 | 1,4 | 6,8 |
| 218 | 0,5 | 1,6 | 591 | 4,4 | 9,8 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 219 | 0,7 | 2,5 | 592 | 2,7 | 10,9 |
| 220 | 38,3 | >39,2 | 593 | 0,5 | 2,1 |
| 221 | 0,6 | 2,0 | 594 | 1,4 | 5,8 |
| 222 | 0,3 | 1,0 | 595 | 0,3 | 1,0 |
| 223 | 1,3 | 4,2 | 596 | 0,8 | 2,5 |
| 224 | 0,6 | 2,1 | 597 | 0,5 | 1,9 |
| 225 | 39,2 | 39,2 | 598 | 3,9 | 15,7 |
| 226 | 1,2 | 4,0 | 599 | 0,9 | 3,2 |
| 227 | 0,7 | 2,2 | 600 | 3,5 | 16,5 |
| 228 | 0,3 | 0,8 | 601 | 1,6 | 7,3 |
| 229 | 0,5 | 1,4 | 602 | 4,1 | 16,9 |
| 230 | 0,6 | 1,8 | 603 | 0,3 | 1,0 |
| 231 | 0,3 | 1,0 | 604 | 0,3 | 0,9 |
| 232 | 0,7 | 2,4 | 605 | 0,8 | 3,4 |
| 233 | 0,3 | 1,1 | 606 | 4,6 | 22,6 |
| 234 | 1,9 | 8,0 | 607 | 2,9 | 15,4 |
| 235 | 1,2 | 4,8 | 608 | 1,2 | 4,6 |
| 236 | 0,5 | 1,8 | 609 | 0,3 | 0,9 |
| 237 | 1,1 | 3,6 | 610 | 2,0 | 8,6 |
| 238 | 0,3 | 1,0 | 611 | 0,7 | 2,5 |
| 239 | 0,7 | 2,1 | 612 | 0,7 | 2,1 |
| 240 | 0,3 | 0,8 | 613 | 0,4 | 1,4 |
| 241 | 0,2 | 0,8 | 614 | 3,4 | 14,7 |
| 242 | 0,5 | 1,5 | 615 | 0,4 | 1,4 |
| 243 | 1,3 | 4,7 | 616 | 4,5 | 22,9 |

| | | | | | |
|-----|-----|------|-----|-----|------|
| 244 | 1,6 | 5,4 | 617 | 0,3 | 1,2 |
| 245 | 1,0 | 3,4 | 618 | 0,3 | 1,1 |
| 246 | 1,1 | 3,5 | 619 | 0,6 | 2,5 |
| 247 | 0,8 | 2,6 | 620 | 0,2 | 0,6 |
| 248 | 0,4 | 1,5 | 621 | 1,6 | 6,1 |
| 249 | 1,4 | 5,2 | 622 | 0,9 | 3,6 |
| 250 | 1,0 | 3,6 | 623 | 0,4 | 1,6 |
| 251 | 0,5 | 1,5 | 624 | 0,4 | 1,5 |
| 252 | 0,4 | 1,5 | 625 | 0,8 | 3,0 |
| 253 | 0,3 | 0,8 | 626 | 0,5 | 1,6 |
| 254 | 1,3 | 4,9 | 627 | 3,5 | 15,0 |
| 255 | 0,8 | 2,6 | 628 | 0,3 | 1,0 |
| 256 | 0,5 | 1,7 | 629 | 2,1 | 9,4 |
| 257 | 0,4 | 1,0 | 630 | 0,5 | 1,8 |
| 258 | 1,5 | 5,7 | 631 | 0,5 | 1,8 |
| 259 | 0,8 | 3,0 | 632 | 0,5 | 1,5 |
| 260 | 0,4 | 1,4 | 633 | 0,2 | 0,8 |
| 261 | 0,4 | 1,2 | 634 | 0,5 | 2,1 |
| 262 | 0,7 | 1,9 | 635 | 0,3 | 1,1 |
| 263 | 2,8 | 10,5 | 636 | 0,6 | 2,2 |
| 264 | 1,8 | 6,6 | 637 | 3,1 | 11,6 |
| 265 | 1,0 | 3,4 | 638 | 1,0 | 3,9 |
| 266 | 0,9 | 2,7 | 639 | 0,3 | 1,1 |
| 267 | 1,2 | 4,4 | 640 | 0,5 | 2,1 |
| 268 | 1,9 | 5,1 | 641 | 1,4 | 5,7 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 269 | 1,1 | 3,5 | 642 | 1,4 | 5,8 |
| 270 | 0,9 | 3,1 | 643 | 0,6 | 2,1 |
| 271 | 4,3 | 17,1 | 644 | 1,5 | 5,9 |
| 272 | 1,2 | 4,3 | 645 | 1,6 | 7,0 |
| 273 | 0,7 | 2,4 | 646 | 2,2 | 9,0 |
| 274 | 4,0 | 15,0 | 647 | 0,3 | 0,9 |
| 275 | 0,8 | 2,9 | 648 | 0,4 | 1,3 |
| 276 | 2,6 | 10,1 | 649 | 0,9 | 3,4 |
| 277 | 1,4 | 5,4 | 650 | 0,6 | 2,2 |
| 278 | 1,3 | 5,2 | 651 | 4,6 | 22,6 |
| 279 | 22,4 | >39,2 | 652 | 0,5 | 1,5 |
| 280 | 0,7 | 2,7 | 653 | 0,2 | 0,7 |
| 281 | 0,9 | >39,2 | 654 | 0,6 | 2,2 |
| 282 | 0,5 | 1,9 | 655 | 0,6 | 1,9 |
| 283 | 9,6 | >39,2 | 656 | 1,9 | 8,1 |
| 284 | 38,5 | >39,2 | 657 | 0,3 | 0,7 |
| 285 | 9,3 | >39,2 | 658 | 0,3 | 0,9 |
| 286 | 2,1 | 10,2 | 659 | 0,5 | 1,7 |
| 287 | 39,2 | >39,2 | 660 | 0,6 | 2,0 |
| 288 | 10,6 | >39,2 | 661 | 0,3 | 1,1 |
| 289 | 39,2 | >39,2 | 662 | 1,6 | 7,2 |
| 290 | 39,2 | >39,2 | 663 | 2,3 | 19,6 |
| 291 | 17,3 | >39,2 | 664 | 0,5 | 1,9 |
| 292 | 39,2 | >39,2 | 665 | 0,4 | 1,8 |
| 293 | 20,4 | >39,2 | 666 | 0,8 | 3,4 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 294 | 15,6 | >39,2 | 667 | 0,9 | 3,7 |
| 295 | 4,9 | >39,2 | 668 | 0,6 | 2,2 |
| 296 | 5,8 | >39,2 | 669 | 0,5 | 2,3 |
| 297 | 39,2 | >39,2 | 670 | 5,8 | 26,6 |
| 298 | 39,2 | >39,2 | 671 | 6,5 | 30,2 |
| 299 | 6,7 | 30,9 | 672 | 3,2 | 13,7 |
| 300 | 12,3 | >39,2 | 673 | 2,8 | 13,0 |
| 301 | 9,5 | >39,2 | 674 | 1,9 | 7,4 |
| 302 | 39,2 | >39,2 | 675 | 0,8 | 2,7 |
| 303 | 0,6 | 2,7 | 676 | 0,5 | 1,8 |
| 304 | 0,2 | 0,7 | 677 | 0,3 | 0,9 |
| 305 | 0,3 | 1,2 | 678 | 0,7 | 2,3 |
| 306 | 0,9 | 3,7 | 679 | 0,8 | 3,0 |
| 307 | 0,6 | 2,9 | 680 | 0,5 | 1,7 |
| 308 | 0,7 | 2,8 | 681 | 1,3 | 5,9 |
| 309 | 39,2 | >39,2 | 682 | 0,4 | 1,6 |
| 310 | 2,9 | 11,3 | 683 | 1,1 | 4,6 |
| 311 | 1,8 | 6,3 | 684 | 1,1 | 5,0 |
| 312 | 0,7 | 2,4 | 685 | 0,7 | 2,6 |
| 313 | 1,6 | 6,5 | 686 | 0,9 | 3,1 |
| 314 | 0,7 | 2,4 | 687 | 1,0 | 4,4 |
| 315 | 6,1 | 26,4 | 688 | 1,7 | 6,8 |
| 316 | 15,6 | >39,2 | 689 | 0,6 | 2,1 |
| 317 | 2,7 | 12,1 | 690 | 4,4 | 21,3 |
| 318 | 2,2 | 9,3 | 691 | 1,5 | 5,8 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 319 | 1,3 | 5,3 | 692 | 1,0 | 4,6 |
| 320 | 0,7 | 3,1 | 693 | 0,9 | 3,7 |
| 321 | 0,4 | 1,3 | 694 | 1,8 | 7,0 |
| 322 | 0,3 | 0,9 | 695 | 2,1 | 7,8 |
| 323 | 0,3 | 0,9 | 696 | 1,1 | 4,2 |
| 324 | 0,8 | 3,2 | 697 | 0,9 | 3,7 |
| 325 | 0,5 | 1,9 | 698 | 0,9 | 3,5 |
| 326 | 0,6 | 2,4 | 699 | 1,7 | 7,5 |
| 327 | 1,8 | 8,2 | 700 | 0,7 | 2,6 |
| 328 | 1,2 | >39,2 | 701 | 0,3 | 1,1 |
| 329 | 1,7 | 7,0 | 702 | 2,6 | 11,7 |
| 330 | 3,8 | 17,7 | 703 | 1,7 | 6,2 |
| 331 | 20,0 | >39,2 | 704 | 2,6 | 11,4 |
| 332 | 39,2 | >39,2 | 705 | 4,9 | 28,1 |
| 333 | 0,3 | 0,9 | 706 | 0,6 | 2,5 |
| 334 | 0,6 | 1,9 | 707 | 0,9 | 3,6 |
| 335 | 19,1 | >39,2 | 708 | 0,6 | 2,8 |
| 336 | 30,9 | >39,2 | 709 | 0,6 | 2,3 |
| 337 | 24,7 | >39,2 | 710 | 0,4 | 1,9 |
| 338 | 39,2 | >39,2 | 711 | 0,8 | 2,8 |
| 339 | 0,4 | 1,2 | 712 | 0,5 | 2,4 |
| 340 | 0,3 | 0,7 | 713 | 2,7 | 11,0 |
| 341 | 1,9 | 7,3 | 714 | 1,4 | 5,5 |
| 342 | 8,0 | >39,2 | 715 | 0,4 | 1,5 |
| 343 | 1,8 | 6,6 | 716 | 1,4 | 5,9 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 344 | 8,6 | >39,2 | 717 | 0,4 | 1,8 |
| 345 | 0,2 | 0,8 | 718 | 1,1 | 5,2 |
| 346 | 0,9 | 3,2 | 719 | 0,8 | 3,7 |
| 347 | 0,5 | 1,6 | 720 | 2,3 | 10,4 |
| 348 | 0,5 | 1,8 | 721 | 1,5 | 6,7 |
| 349 | 0,3 | 0,9 | 722 | 1,4 | 5,6 |
| 350 | 0,5 | 2,1 | 723 | 4,4 | 20,3 |
| 351 | 18,8 | >39,2 | 724 | 1,7 | 6,8 |
| 352 | 13,0 | >39,2 | 725 | 0,6 | 2,9 |
| 353 | 29,0 | >39,2 | 726 | 1,2 | 6,0 |
| 354 | 34,1 | >39,2 | 727 | 1,2 | 4,1 |
| 355 | 2,9 | 10,9 | 728 | 0,8 | 3,8 |
| 356 | 13,4 | >39,2 | 729 | 2,6 | 13,2 |
| 357 | 0,5 | 1,7 | 730 | 0,7 | 3,2 |
| 358 | 0,6 | 2,2 | 731 | 1,1 | 5,3 |
| 359 | 2,3 | 9,5 | 732 | 0,7 | 3,4 |
| 360 | 21,6 | >39,2 | 733 | 1,5 | 8,9 |
| 361 | 23,7 | >39,2 | 734 | 0,8 | 4,1 |
| 362 | 1,9 | 6,6 | 735 | 1,6 | 8,5 |
| 363 | 4,7 | 21,1 | 736 | 1,2 | 5,4 |
| 364 | 1,6 | 6,8 | 737 | 2,4 | 14,9 |
| 365 | 0,6 | 2,2 | 738 | 2,1 | 9,5 |
| 366 | 8,6 | >39,2 | 739 | 5,4 | 24,2 |
| 367 | 13,9 | >39,2 | 740 | 1,9 | 6,9 |
| 368 | 17,6 | >39,2 | 741 | 1,9 | 10,5 |

| | | | | | |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 369 | 39,2 | >39,2 | 742 | 3,4 | 16,6 |
| 370 | 3,8 | 19,1 | 743 | 7,4 | 36,7 |
| 371 | 0,7 | 2,9 | 744 | 0,3 | 1,3 |
| 372 | 3,5 | 15,7 | 745 | 0,8 | 3,8 |
| 373 | 0,9 | 3,2 | 746 | 4,6 | 21,3 |

Esempio biologico B-2

Saggi di miociti

(i) PREPARAZIONE DI MIOCITI VENTRICOLARI CARDIACI ADULTI DI RATTO.

Ratti maschi adulti Sprague-Dawley sono stati anestetizzati e i cuori sono stati rapidamente asportati e sciacquati, e l'aorta ascendente è stata incannulata. La perfusione retrograda continua è stata avviata sui cuori a una pressione di perfusione di 60 cm H₂O. I cuori sono stati dapprima perfusi con una soluzione di Krebs modificata nominalmente priva di Ca²⁺ della seguente composizione: 113 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 0,6 mM KH₂PO₄, 0,6 mM Na₂HPO₄, 1,2 mM MgSO₄, 12 mM NaHCO₃, 10 mM KHCO₃, 30 mM taurina, 5,5 mM glucosio e 10 mM Hepes (tutti di Sigma). Questo terreno non viene fatto ricircolare ed è continuamente aerato con una miscela di O₂ al 95%/CO₂ al 5%. Dopo circa 3 minuti il cuore è stato perfuso con un tampone di Krebs modificato integrato con collagenasi (Worthington) e concentrazione finale di calcio 12,5 µM. Il cuore è stato rimosso dalle cannule dopo che il cuore è apparso sbiancato e di aspetto morbido. Gli atri e i vasi sono stati rimossi e i ventricoli sono stati delicatamente dissezionati in pezzi più piccoli con pinze. Il tessuto è stato omogeneizzato mediante triturazione ripetuta con pipetta e la reazione della collagenasi è stata arrestata mediante siero bovino di vitello (BCS) al 10%, sedimentazione e nuova sospensione in tampone di perfusione contenente BCS al 5% e 12,5 µM CaCl₂. I miociti sono stati resi tolleranti al calcio mediante aggiunta graduale di una soluzione di CaCl₂ a una concentrazione finale di 1,2 mM. Le cellule sono state poi lavate e nuovamente sospese in tampone di Tyrode (137 mM NaCl, 3,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl, 11 mM glucosio, 4 mM Hepes, e 1,2 mM CaCl₂, pH 7,4). Le cellule sono state mantenute per 60 minuti a 37 °C prima di iniziare gli esperimenti e usate entro 5 ore dall'isolamento. Le preparazioni di cellule sono state usate solo se le cellule avevano prima

superato i criteri QC dimostrando una risposta contrattile al trattamento con standard (>150% rispetto al basale) e isoproterenolo (ISO; > 250% rispetto al basale). In aggiunta, solo le cellule la cui contrattilità al basale era tra 3 e 8% sono state usate in esperimenti successivi con composti.

(ii) ESPERIMENTI DI CONTRATTILITÀ DI MIOCITI VENTRICOLARI ADULTI.

Aliquote di miociti nel tampone di Tyrode sono state poste in camere di perfusione (serie 20 RC-27NE; Warner Instruments) completa di piattaforme di riscaldamento. I miociti sono stati lasciati attaccare, le camere sono state scaldate a 37 °C, e le cellule sono state perfuse con tampone di Tyrode a 37 °C. I miociti sono stati stimolati in campo a 1 Hz con elettrodi di platino (20% al di sopra della soglia). Solo le cellule che avevano striature chiare ed erano quiescenti prima del pacing sono state usate per esperimenti di contrattilità. Per determinare la contrattilità al basale, i miociti sono stati sottoposti a imaging attraverso un obiettivo 40x. Usando una fotocamera con dispositivo ad accoppiamento di carica con frequenza dei fotogrammi variabile (60-240 Hz), le immagini sono state digitalizzate e visualizzate su uno schermo di computer a una velocità di campionamento di 240 Hz (IonOptix Milton, MA). Una volta che la contrazione cellulare era stabile nel tempo, i composti di test (0,01 - 15 µM) sono stati perfusi nelle camere sui miociti per 5 minuti. La contrattilità dei miociti e le velocità di contrazione e rilassamento sono state poi registrate usando il rilevamento dei contorni.

(iii) ANALISI DI CONTRATTILITÀ.

Cinque o più miociti individuali sono stati testati per ogni composto da due o più preparazioni di miociti differenti. Per ciascuna cellula, venti o più transienti di contrattilità al basale (definito come 1 minuto prima dell'infusione del composto) e dopo l'aggiunta del composto (definito come 5 minuti dopo l'inizio della perfusione del composto) sono stati mediati e confrontati. Questi transienti medi sono stati analizzati usando il software IonWizard (IonOptix) per determinare cambiamenti di lunghezza diastolica e accorciamento frazionale. L'accorciamento frazionale è stato calcolato come: $((\text{lunghezza a riposo} - \text{lunghezza alla contrazione di picco}) / \text{lunghezza a riposo})$. Il cambiamento percentuale di accorciamento frazionale dal basale è stato calcolato come: $((\text{accorciamento frazionale dopo la dose} / \text{accorciamento frazionale al basale}) * 100)$. La riduzione percentuale di accorciamento frazionale dal basale è stata calcolata come: $(100 - \text{cambiamento percentuale di})$

accorciamento frazionale dal basale). Sono state determinate anche le velocità di contrazione e rilassamento massime ($\mu\text{m}/\text{sec}$). I risultati delle cellule individuali sono mediati e il SEM è stato calcolato.

L'effetto dei composti sull'accorciamento frazionale (FS) dei miociti è mostrato nella Tabella B.

Tabella B

| Composto n. | Concentrazione (μM) | % FS (% di riduzione dal basale) \pm SEM | n. di cellule testate |
|-------------|----------------------------------|--|-----------------------|
| 5 | 10 | 73,2 \pm 7,1 | 5 |
| 31 | 10 | 23,3 \pm 18,9 | 15 |
| 82 | 10 | 89,6 \pm 5,7 | 5 |
| 100 | 5 | 54,7 \pm 9,8 | 5 |
| 116 | 10 | 72,5 \pm 9,5 | 8 |
| 124 | 10 | 84,6 \pm 9,8 | 6 |
| 142 | 5 | 67,8 \pm 5,4 | 5 |
| 184 | 5 | 67,4 \pm 5,8 | 5 |
| 474 | 10 | 75,2 \pm 3,7 | 5 |
| 542 | 10 | 68,4 \pm 8,5 | 5 |

%FS = Media di ciascuna cellula (altezza di picco percentuale dopo il basale / altezza di picco percentuale prima del basale) \times 100

Esempio biologico B-3

Valutazione ecocardiografica dell'effetto farmacodinamico acuto nella contrattilità cardiaca del ratto

Un giudizio sulla funzione cardiaca in vivo mediante ecocardiografia è stato formulato in ratti maschi Sprague Dawley sotto anestesia con isoflurano (1-3%). Immagini in modalità M 2-D del ventricolo sinistro sono state acquisite nella vista parasternale in asse lungo prima, durante e dopo la somministrazione di composti mediante infusione EV continua o sonda gastrica orale. L'accorciamento frazionale *in vivo* è stato determinato mediante analisi di immagini in modalità M con il seguente calcolo: ((Diametro diastolico terminale - diametro sistolico terminale) / Diametro diastolico terminale \times 100). Per esperimenti di infusione EV continua, tre immagini prima

della dose in modalità M al basale sono state acquisite a intervalli di 1 minuto prima dell'infusione del composto. I composti sono stati formulati in glicole di propilene (PG) al 50%: Captisol al 16%: dimetilacetammide (DMA) al 10% e somministrati tramite catetere venoso giugulare al tasso di 1 ml/kg/ora. Durante l'infusione, le immagini in modalità M sono state acquisite a intervalli di 5 minuti. L'infusione si è interrotta quando l'accorciamento frazionale ha raggiunto una riduzione del 60% dal basale. Campioni di sangue sono stati prelevati per determinare la concentrazione plasmatica dei composti. I dati sono stati riportati come valore IC_{50} stimato, che è la concentrazione alla quale l'accorciamento frazionale è il 50% della contrattilità al basale prima della dose. I risultati di IC_{50} sono riassunti nella Tabella C.

Tabella C

| Composto n. | IC_{50} (media \pm D.S., μM) |
|--------------------|--|
| 124 | $0,7 \pm 0,02$ |
| 141 | $1,5 \pm 0,05$ |
| 144 | $3,4 \pm 0,12$ |
| 142 | $2,7 \pm 0,12$ |
| 238 | $5,7 \pm 0,31$ |
| 184 | $7,2 \pm 0,20$ |
| 183 | $1,2 \pm 0,02$ |
| 253 | $1,7 \pm 0,08$ |
| 304 | $1,7 \pm 0,06$ |
| 222 | $1,1 \pm 0,03$ |
| 236 | $11,4 \pm 0,6$ |
| 211 | $5,4 \pm 0,25$ |
| 365 | $4,6 \pm 0,17$ |
| 387 | $2,4 \pm 0,08$ |
| 100 | $8,1 \pm 0,26$ |

| | |
|-----|-------------|
| 420 | 2,1 ± 0,05 |
| 388 | 5,4 ± 0,10 |
| 434 | 9,3 ± 0,15 |
| 433 | 4,3 ± 0,11 |
| 158 | 1,1 ± 0,03 |
| 538 | 10,9 ± 0,37 |

Per gli studi di dosaggio orale, tre immagini in modalità M al basale prima della dose sono state acquisite a intervalli di 1 minuto prima della somministrazione del composto. I composti sono stati formulati in una sospensione di idrossipropilmetilcellulosa 2910 (HPMC 2910) allo 0,5%: Tween 80 allo 0,1% e somministrati come dose singola (5 ml/kg) mediante sonda gastrica orale. I ratti sono stati leggermente anestetizzati per misurazioni ecocardiografiche in modalità M in punti temporali selezionati nell'arco di un periodo di 24 ore. Sono stati valutati differenti livelli di dose per ciascun composto. L'effetto del composto sull'accorciamento frazionale cardiaco alla dose più alta valutata è presentato nella Tabella D come riduzione percentuale dell'accorciamento frazionale al basale (=100%).

Tabella D

| Composto n. | Dose (mg/kg) | FS (% di riduzione dal basale) a 1-2 ore dopo la dose (media ± D.S.) | FS (% di riduzione dal basale) a 4 ore dopo la dose (media ± D.S.) |
|------------------------|-------------------------|---|---|
| 238 | 2 | 52 ± 10 | 59 ± 6 |
| 183 | 2 | 42 ± 16 | 15 ± 13 |
| 184 | 2 | 43 ± 9 | 31 ± 9 |
| 253 | 6 | 56 ± 9 | 33 ± 7 |
| 142 | 6 | 40 ± 9 | 18 ± 11 |
| 100 | 6 | 60 ± 4 | 40 ± 3 |
| 387 | 6 | 59 ± 24 | 50 ± 18 |
| 82 | 10 | 65 ± 6 | 55 ± 8 |

| | | | |
|-----|-----|---------|---------|
| 474 | 6 | 64 ± 8 | 27 ± 6 |
| 542 | 4,5 | 71 ± 1 | 54 ± 7 |
| 489 | 6 | 65 ± 6 | 35 ± 6 |
| 565 | 8 | 55 ± 13 | 43 ± 13 |
| 577 | 4 | 67 ± 6 | 34 ± 11 |
| 589 | 6 | 73 ± 12 | 46 ± 3 |
| 617 | 6 | 64 ± 4 | 37 ± 7 |
| 664 | 6 | 65 ± 4 | 38 ± 5 |
| 697 | 10 | 70 ± 2 | 45 ± 3 |
| 709 | 8 | 68 ± 2 | 31 ± 3 |
| 727 | 8 | 63 ± 1 | 33 ± 1 |

Contemporaneamente alle misurazioni ecocardiografiche, sono stati prelevati campioni di sangue per determinare la corrispondente concentrazione plasmatica del composto. I dati nella Tabella E riassumono i valori stimati di IC₅₀ e IC₁₀, che è la concentrazione alla quale l'accorciamento frazionale è rispettivamente il 50% e il 10% della contrattilità al basale prima della dose.

Tabella E

| Composto n. | IC₅₀ (µM) | IC₁₀ (µM) |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 238 | 4,9 | 0,9 |
| 183 | 0,9 | 0,2 |
| 184 | 7,9 | 0,8 |
| 253 | 1,3 | 0,3 |
| 142 | 2,9 | 0,7 |
| 100 | 9,1 | 2,3 |
| 387 | 1,6 | 0,4 |
| 82 | 4,9 | 1,5 |

| | | |
|-----|-----|-----|
| 474 | 1,4 | 0,2 |
| 542 | 3,5 | 0,9 |
| 489 | 2,4 | 0,7 |
| 565 | 37 | 11 |
| 577 | 0,7 | 0,1 |
| 589 | 1,6 | 0,3 |
| 617 | 1,2 | 0,3 |
| 664 | 3,3 | 1,2 |
| 697 | 8,3 | 3,3 |
| 709 | 4,3 | 1,5 |
| 727 | 4,7 | 1,2 |

Esempio biologico B-4

Giudizio ecocardiografico longitudinale del modello murino di HCM

Il giudizio nel tempo sulla funzione cardiaca in vivo mediante ecocardiografia è stato eseguito usando un modello murino precedentemente riportato di cardiomiopatia ipertrofica familiare, che è stata generata mediante una mutazione da arginina a glutammina nel residuo 403 (R403Q) del gene della catena pesante della miosina (MHC) cardiaca alfa (Geisterfer-Lowrance et al., Science. 3 maggio 1996;272(5262):731-4). Disfunzione cardiaca, fibrosi e misure di ipertrofia cardiaca (incluso lo spessore della parete ventricolare) aumentano con l'età in questo modello murino (Geisterfer-Lowrance, sopra; Jiang et al., Science. 2013, 342(6154):1114).

Topi R403Q hanno ricevuto veicolo o Composto 142 formulato in mangime per 24 settimane. Misurazioni ecocardiografiche longitudinali sono state eseguite ogni 4 settimane. Le misurazioni ecocardiografiche sono state effettuate con topi in anestesia con isoflurano (1-3%). Immagini in modalità M 2-D del ventricolo sinistro sono state acquisite in vista in asse corto. L'accorciamento frazionale *in vivo* è stato determinato mediante analisi di immagini in modalità M con il seguente calcolo: $((\text{Diametro diastolico terminale} - \text{diametro sistolico terminale}) / \text{diametro diastolico terminale} \times 100)$. Il trattamento con Composto 142 ha attenuato gli aumenti dello

spessore della parete posteriore ventricolare settale e sinistra che sono stati osservati con l'età in topi R403Q non trattati.

Esempio biologico B-5

Riduzione della fibrosi in un modello di ratto di ipertrofia cardiaca

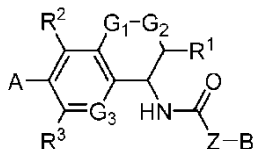
Un giudizio sulla riduzione della fibrosi è stato formulato usando ratti Dahl Salt Sensitive (DSS), un modello di ratto di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata indotta da ipertensione precedentemente riportato (Fillmore et al., Mol Med. 2018, 24(1):3; Dahl et al., J Exp Med. 1962, 115:1173-90). Ratti DSS alimentati con dieta ad alto contenuto di sale dimostrano una disfunzione cardiovascolare progressiva, tra cui aumentata pressione sanguigna sistolica, disfunzione diastolica, ipertrofia cardiaca e fibrosi cardiaca (Fillmore, sopra; Dahl, sopra, Sakata et al., J Am Coll Cardiol. gennaio 2001;37(1):293-9; Kim-Mitsuyama et al., Hypertens Res. ottobre 2004;27(10):771-9).

Ratti DSS hanno ricevuto veicolo o Composto 142 formulato in mangime a basso o alto contenuto di sale per 6 settimane. Campioni di tessuto cardiaco perivascolare e interstiziale sono stati sottoposti a imaging e saggiati per la % di fibrosi cardiaca. Il trattamento con Composto 142 ha attenuato gli aumenti di fibrosi in ratti DSS alimentati con dieta ad alto contenuto di sale.

Sebbene la precedente descrizione scritta dei composti, degli usi e dei metodi descritti nella presente consenta a un tecnico del ramo di ordinaria competenza di realizzare e usare i composti, gli usi e i metodi descritti nella presente, i tecnici del ramo di ordinaria competenza comprenderanno e apprezzeranno l'esistenza di variazioni e combinazioni della forma di realizzazione, del metodo e degli esempi specifici nella presente. I composti, gli usi e i metodi forniti nella presente non devono pertanto essere limitati dalle forme di realizzazione, dai metodi o dagli esempi descritti sopra, ma piuttosto racchiudere tutte le forme di realizzazione e i metodi che rientrano nella portata dei composti, degli usi e dei metodi definiti nelle rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile:



in cui:

G_1 è $-CR^4R^5-$;

G_2 è un legame;

G_3 è $-CR^8-$ o $-N-$;

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^8 sono ciascuno indipendentemente H, C_1-C_6 alchile, alo, o idrossile;

R^2 è H, C_2-C_6 alchile, alo, o idrossile;

Z è selezionato dal gruppo costituito da un legame, C_1-C_6 alchile, $-O-$, $-R^xO-$, e $-OR^y-$;

A è selezionato dal gruppo costituito da fenile non sostituito, ed eteroarile a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, in cui l'eteroarile a 5 o 6 membri è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{10} ;

ciascun R^{10} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da $-C(O)OCH_3$, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, e ossetanile, in cui ciascun metile, etile e isopropile di R^{10} è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-OCH_3$, $-OH$, e $-OC(O)CH_3$;

B è selezionato dal gruppo costituito da H, C_1-C_6 alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C_1-C_6 alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ;

ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, C_1-C_6 alchile non sostituito, C_1-C_6 alchile sostituito con uno o più sostituenti R^{12} , C_2-C_6 alchenile sostituito o non

sostituito, C₂-C₆ alchilile sostituito o non sostituito, alo, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f;

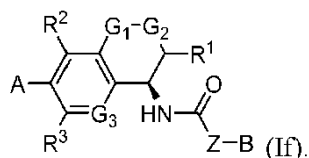
ciascun R¹² è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, -OR^b, -C(O)R^g, -C(O)OR^h, e -C(O)NRⁱR^j;

ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, e R^j è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile; e

R^x e R^y sono ciascuno C₁-C₆ alchile,

in cui, quando A è fenile non sostituito, la porzione funzionale -Z-B non è -OC(CH₃)₃ o 1-etil-3-idrossi-1,5-diidro-2H-pirrol-2-onile.

2. Composto della rivendicazione 1, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il composto di Formula (I) è un composto di Formula (If):



3. Composto della rivendicazione 1 o della rivendicazione 2, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁸ sono ciascuno H.

4. Composto della rivendicazione 1 o della rivendicazione 2, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui G₁ è -CH₂-.

5. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui G₃ è -CR⁸-, ad esempio in cui G₃ è -CH-.

6. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1, 2, 4, o 5, in cui R¹, R², e R³ sono ciascuno H.

7. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui Z è un legame.

8. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui Z è -O-.

9. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui A è selezionato tra

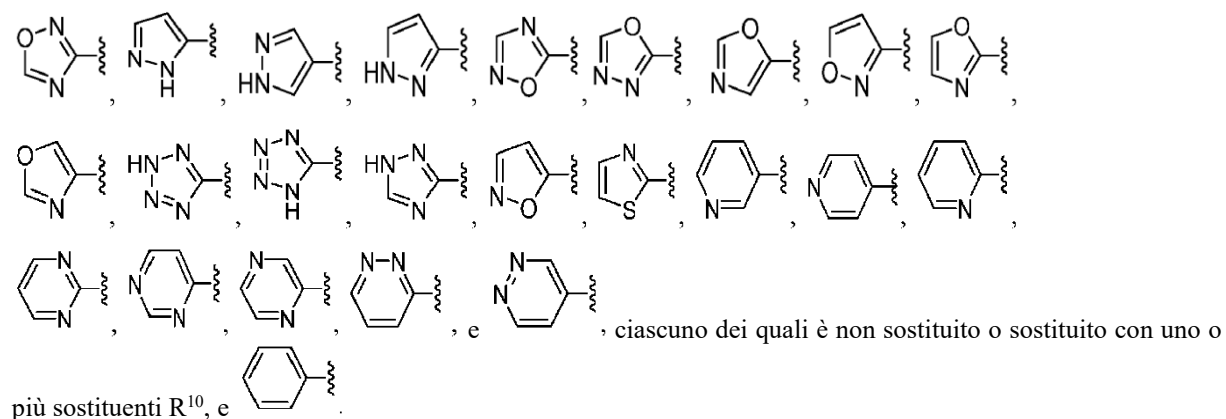
(a) il gruppo costituito da pirazolile, ossazolile, ossadiazolile, isossazolile, tetrazolile, triazolile, tiazolile,

pirimidinile, piridinile, pirazinile, e piridazinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰, e fenile non sostituito,

facoltativamente

in cui A è ossadiazolile o isossazolile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹⁰, o

(b) il gruppo costituito da:



10. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

(a) A è ossadiazolile, che è non sostituito o sostituito con un sostituito selezionato dal gruppo costituito da metile, metile sostituito con -OCH₃, -OH, o -OC(O)CH₃, etile, etile sostituito con -OCH₃, -OH, o -OC(O)CH₃, isopropile, isopropile sostituito con -OCH₃, -OH, o -OC(O)CH₃, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, ossetanile, e -C(O)OCH₃, o

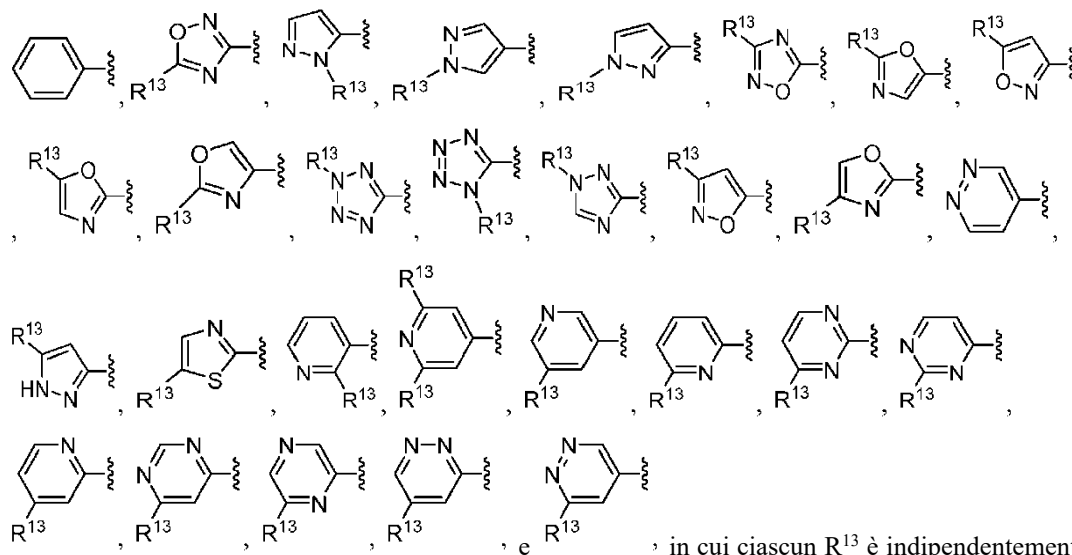
(b) A è ossadiazolile, che è non sostituito o sostituito con un sostituito selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, e ciclobutile.

11. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

(a) A è isossazolile, che è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da metile, etile, e difluorometile, o

(b) A è isossazolile, che è non sostituito o sostituito con un sostituito selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, e difluorometile.

12. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui A è selezionato dal gruppo costituito da:



in cui ciascun R¹³ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da H, -C(O)OCH₃, metile, etile, isopropile, difluorometile, ciclopropile, ciclobutile, e ossetanile,

in cui ciascun metile, etile e isopropile di R¹³ è indipendentemente non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da -OCH₃, -OH, e -OC(O)CH₃.

13. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui B è selezionato dal gruppo costituito da

(a) H, C₁-C₆ alchile, cicloalchile, arile, eterocicloalchile, ed eteroarile, in cui il C₁-C₆ alchile, il cicloalchile, l'arile, l'eterocicloalchile, o l'eteroarile di B è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹;

ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C₁-C₆ alchile, alo, fluoroalchile, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R¹¹ è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C₁-C₆ alchile, -C(O)Rⁿ, -C(O)OR^p, e -C(O)NR^qR^r; e

ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, Rⁿ, R^p, R^q, e R^r è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile, o

(b) C₁-C₄ alchile, C₃-C₅ cicloalchile, arile da 6 a 10 membri, eterocicloalchile da 4 a 6 membri comprendente

almeno un atomo di N od O anulare, eteroarile monociclico a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, ed eteroarile biciclico a 8 o 9 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, ciascuno dei quali è sostituito o non sostituito, o

(c) C₁-C₄ alchile, C₃-C₅ cicloalchile, arile da 6 a 10 membri, eterocicloalchile da 4 a 6 membri comprendente almeno un atomo di N od O anulare, eteroarile monociclico a 5 o 6 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, o eteroarile biciclico a 8 o 9 membri comprendente almeno un atomo di N anulare, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹;

ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C₁-C₆ alchile, alo, fluoroalchile, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R¹¹ è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C₁-C₆ alchile, -C(O)Rⁿ, -C(O)OR^p, e -C(O)NR^qR^r, e in cui ciascun C₁-C₆ alchile di R¹¹ è non sostituito o sostituito con -OR^b; e

ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, Rⁿ, R^p, R^q, e R^r è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile, o

(d) metile, etile, isopropile, isobutile, terz-butile, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, fenile, indanile, azetidinite, ossetanile, pirrolidinile, tetraidrofuranile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tiazolile, triazolile, imidazolile, pirazolile, tetrazolile, ossazolile, isossazolile, ossadiazolile, pirazinile, piridazinile, pirimidinile, piridinile, indanile, pirrolopirazolile e benzoimidazolile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R¹¹;

ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, arile, C₁-C₆ alchile, alo, fluoroalchile, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, osso, e -NR^eR^f, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R¹¹ è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C₁-C₆ alchile, -C(O)Rⁿ, -C(O)OR^p, e -C(O)NR^qR^r, e in cui ciascun C₁-C₆ alchile di R¹¹ è non sostituito o sostituito con -OR^b; e

ciascun R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, Rⁿ, R^p, R^q, e R^r è indipendentemente H o C₁-C₆ alchile.

14. Composto di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da metile, etile, isopropile, ciclopropile, difluorometile, trifluorometile, osso, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OtBu$, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-Cl$, ossetanile, ossadiazolile, e azetidinite, in cui ciascun ossadiazolile e azetidinite di R^{11} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da etile, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OtBu$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NH_2$, e $-OCH_3$, e in cui ciascun metile, etile, e isopropile di R^{11} è non sostituito o sostituito con $-OH$.

15. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

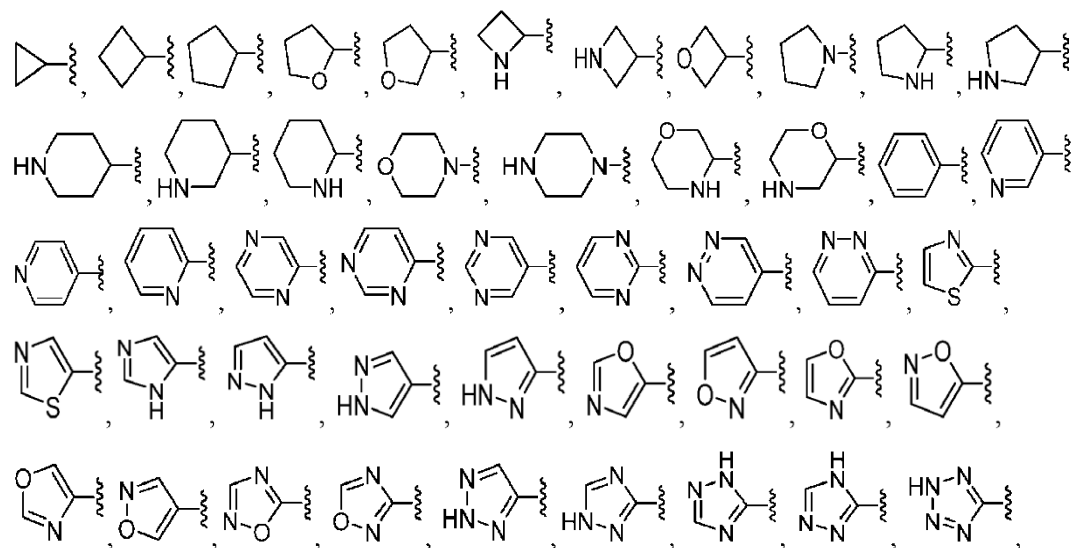
(a) B è metile, pirazolile, ossazolile, tetrazolile, isossazolile, tiazolile, imidazolile, o piridinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ;

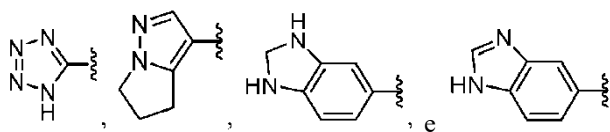
ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, alo, C_1-C_6 alchile, C_1-C_6 alchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , cicloalchile, cicloalchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$;

ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^h$, e $-C(O)NR^iR^j$; e

ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , e R^f , R^g , R^h , R^i , e R^j è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile, o

(b) B è selezionato dal gruppo costituito da:





, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ;

ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, alo, C_1-C_6 alchile, C_1-C_6 alchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , cicloalchile, cicloalchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$;

ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^h$, e $-C(O)NR^iR^j$; e

ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , e R^f , R^g , R^h , R^i e R^j è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile.

16. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui B è pirazolile, ossazolile, tetrazolile, isossazolile, tiazolile, imidazolile, o piridinile, ciascuno dei quali è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti R^{11} ;

ciascun R^{11} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, alo, C_1-C_6 alchile, C_1-C_6 alchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , cicloalchile, cicloalchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , fluoroalchile, $-OR^b$, osso, e $-NR^eR^f$;

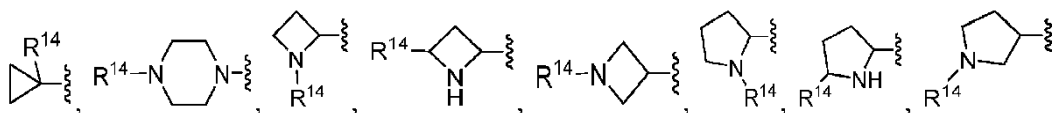
ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, e $-C(O)NR^iR^j$; e

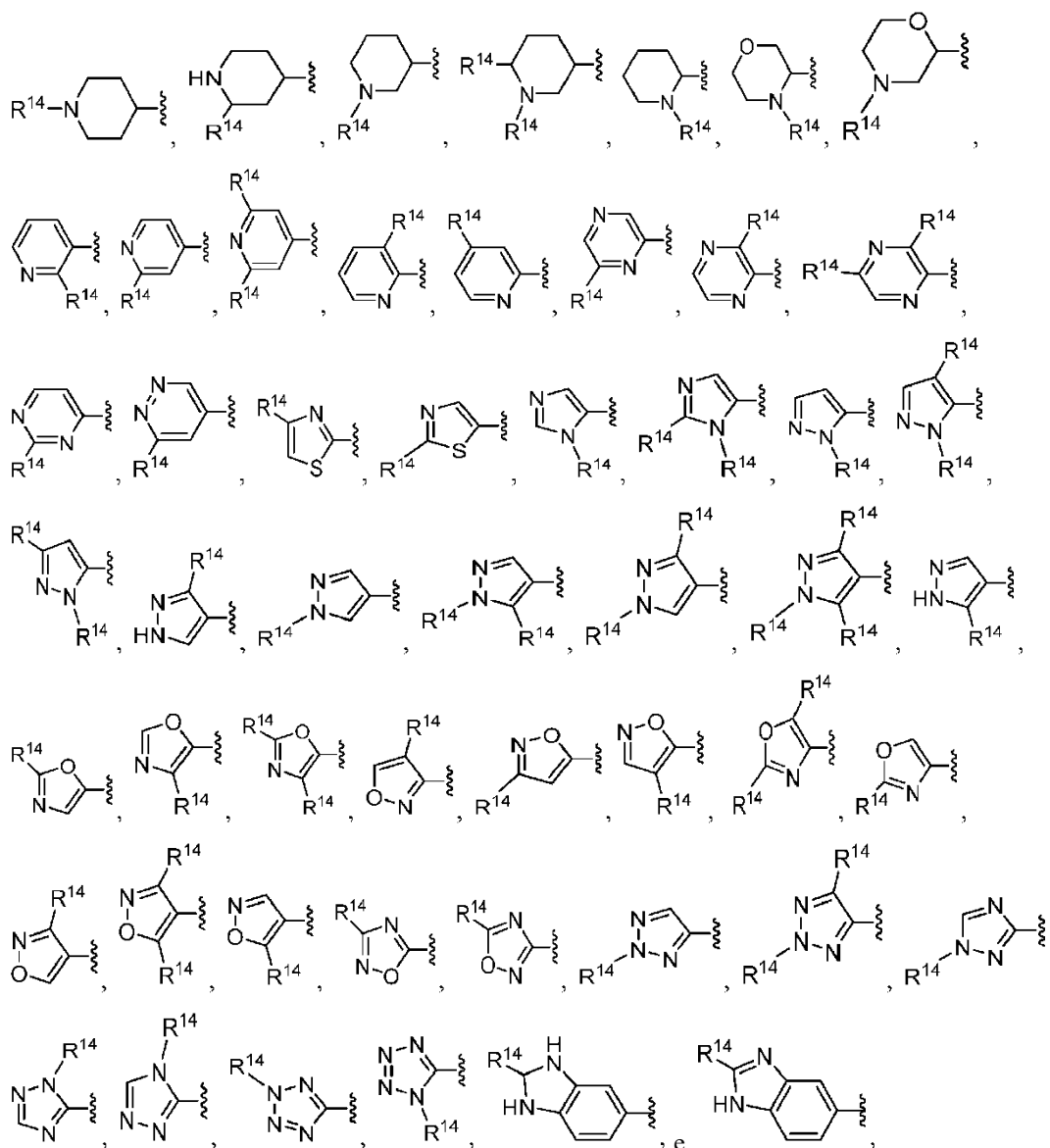
ciascun R^b , R^c , R^f , e R^j è indipendentemente H o C_1-C_6 alchile,

facoltativamente

in cui R^b è H.

17. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui B è selezionato dal gruppo costituito da:





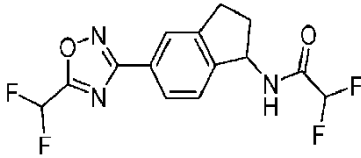
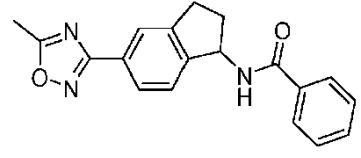
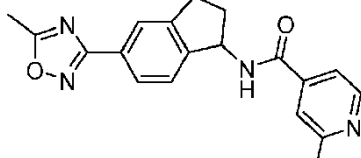
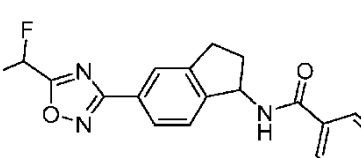
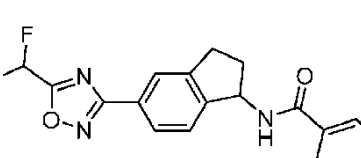
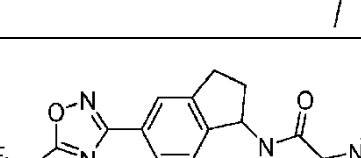
in cui ciascun R^{14} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da eterocicloalchile, eteroarile, cicloalchile, cicloalchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , arile, C_1 - C_6 alchile, C_1 - C_6 alchile sostituito con uno o due sostituenti R^{12} , alo, fluoroalchile, $-OR^b$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, osso, e $-NR^eR^f$, in cui ciascun eterocicloalchile ed eteroarile di R^{14} è non sostituito o sostituito con uno o più sostituenti selezionati dal gruppo costituito da C_1 - C_6 alchile, $-C(O)R^n$, $-C(O)OR^p$, e $-C(O)NR^qR^r$;

ciascun R^{12} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da alo, $-OR^b$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^h$, e -

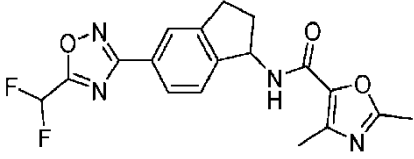
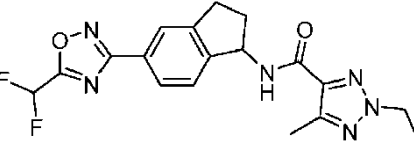
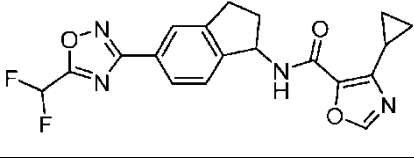
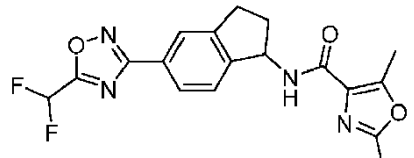
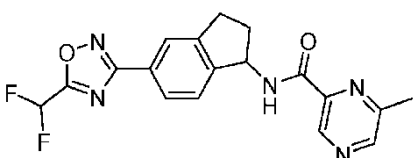
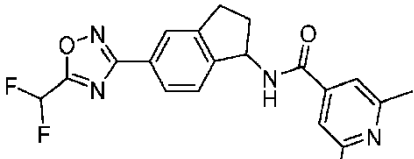
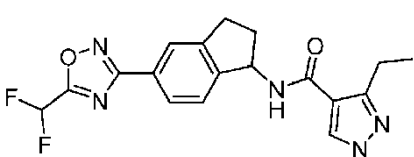
$C(O)NR^iR^j$; e

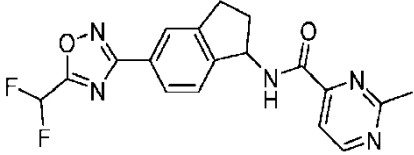
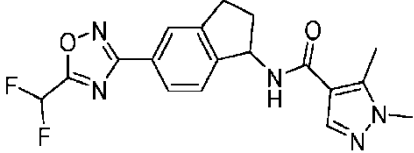
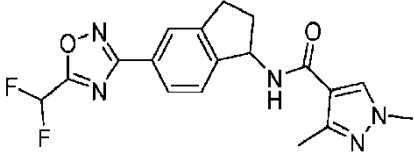
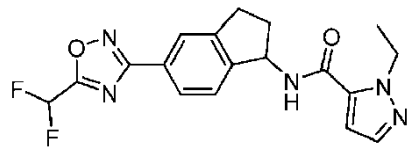
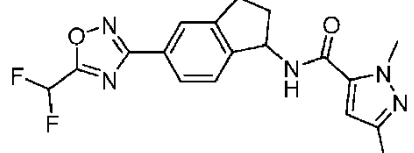
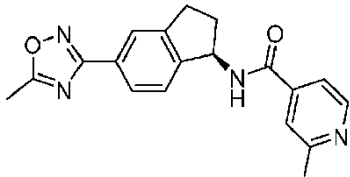
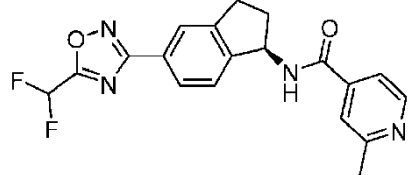
ciascun R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i e R^j , R^n , R^p , R^q , e R^r è indipendentemente H o C_1 - C_6 alchile.

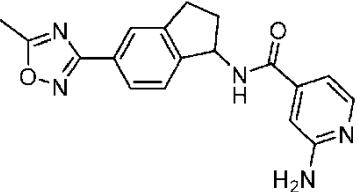
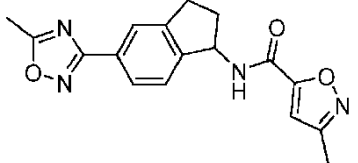
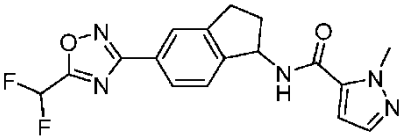
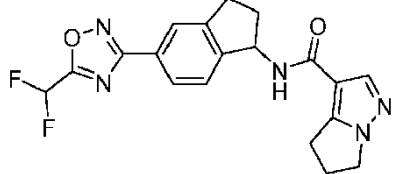
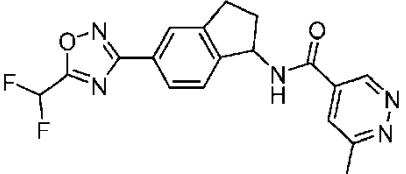
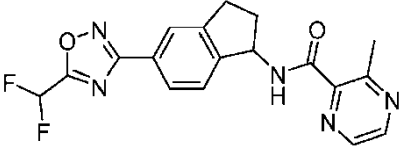
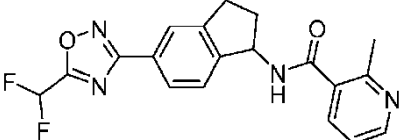
18. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da

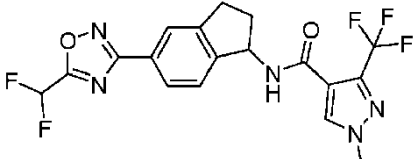
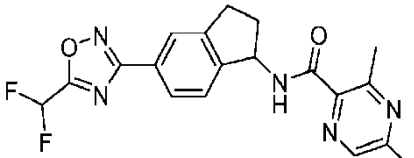
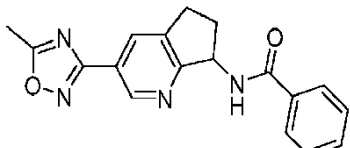
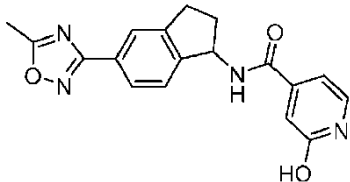
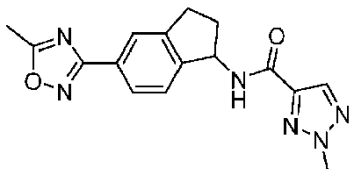
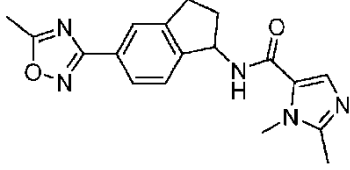
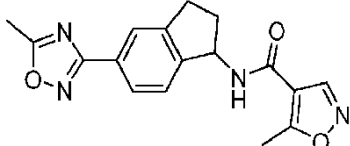
| Composto n. | Struttura | Nome |
|-------------|---|--|
| 1 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,2-difluoroacetammide |
| 2 |  | N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 3 |  | 2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 4 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)benzammide |
| 5 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 6 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carbossammide |

| | | |
|----|--|---|
| 7 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 8 | | 2-cloro-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carbossammide |
| 9 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 10 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metiltiazol-5-carbossammide |
| 11 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carbossammide |
| 12 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 16 | | terz-butil (5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 17 | | N-(3-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)benzammide |

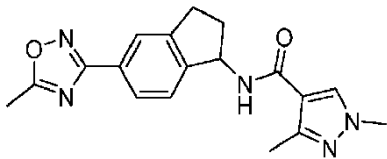
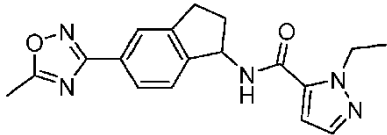
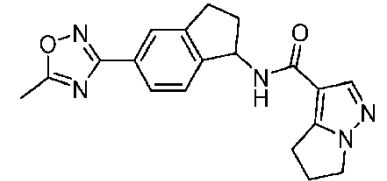
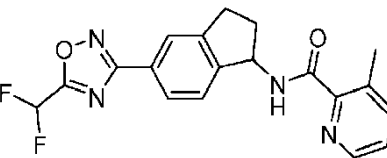
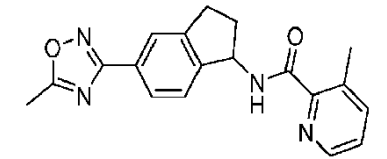
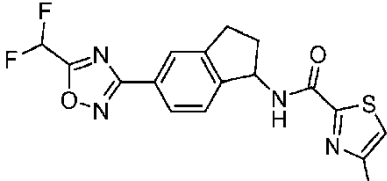
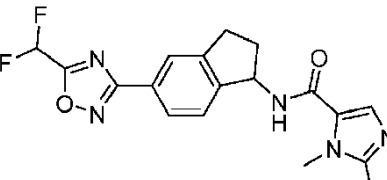
| | | |
|----|---|--|
| 19 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,4-dimetilossazol-5-carbossammide |
| 20 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-etil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carbossammide |
| 21 |  | 4-ciclopropil-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 22 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,5-dimetilossazol-4-carbossammide |
| 23 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpirazin-2-carbossammide |
| 24 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,6-dimetilisonicotinammide |
| 25 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

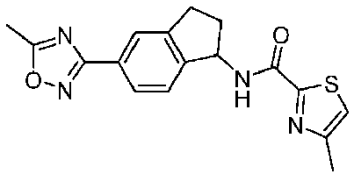
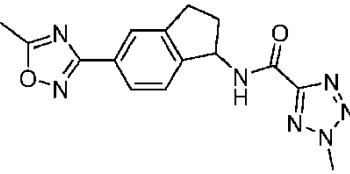
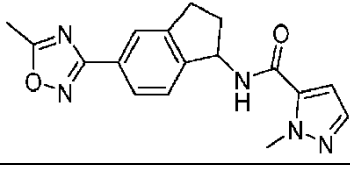
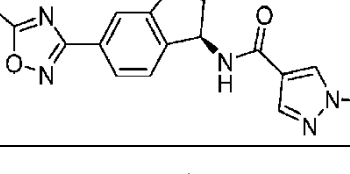
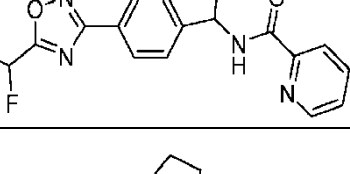
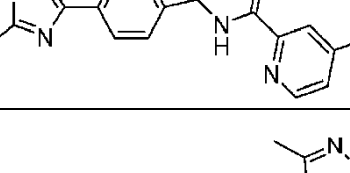
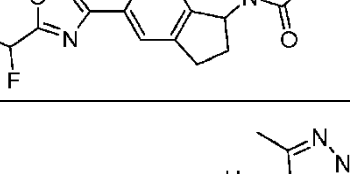
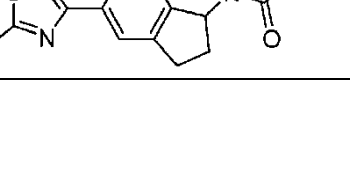
| | | |
|----|---|---|
| 26 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilpirimidin-4-carbossammide |
| 27 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 28 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 29 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 30 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 31 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 32 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |

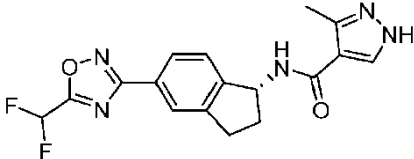
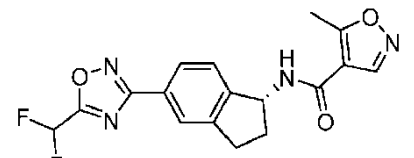
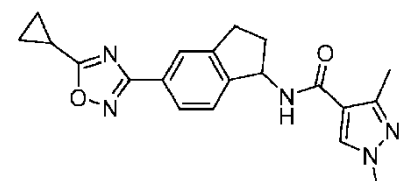
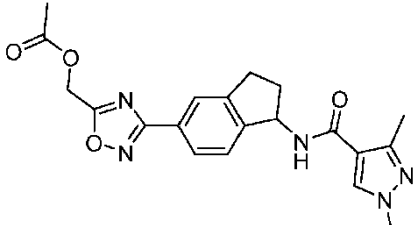
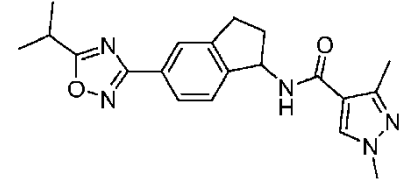
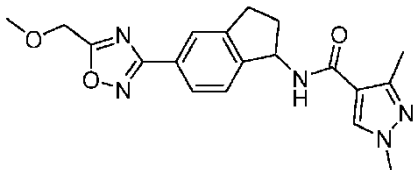
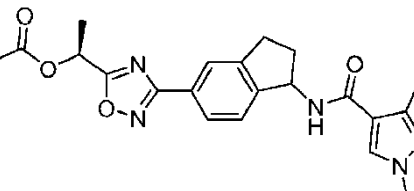
| | | |
|----|---|--|
| 33 |  | 2-ammino-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 34 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 35 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 36 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5,6-diidro-4H-pirrololo[1,2-b]pirazol-3-carbossammide |
| 37 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-metilpiridazin-4-carbossammide |
| 38 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilpirazin-2-carbossammide |
| 39 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilnicotinammide |

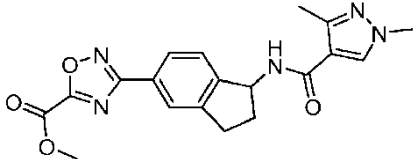
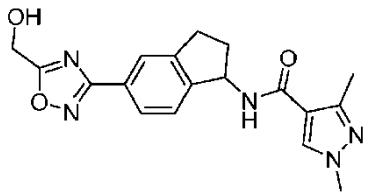
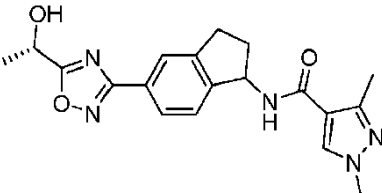
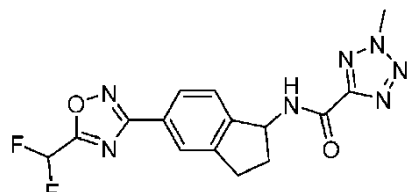
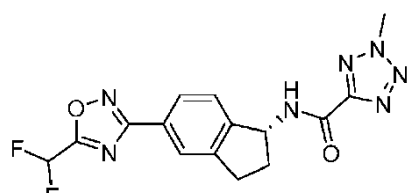
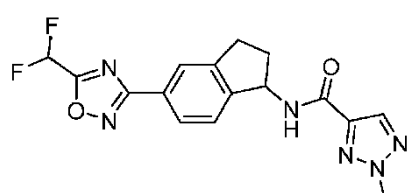
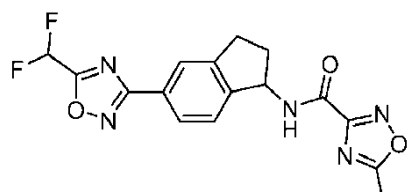
| | | |
|----|---|--|
| 40 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 41 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3,5-dimetilpirazin-2-carbossammide |
| 42 |  | N-(3-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)benzammide |
| 43 |  | 2-idrossi-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 44 |  | 2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbossammide |
| 45 |  | 1,2-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carbossammide |
| 46 |  | 5-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-4-carbossammide |

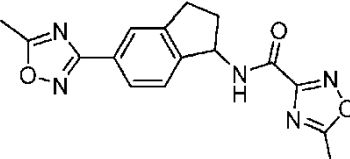
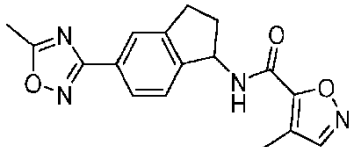
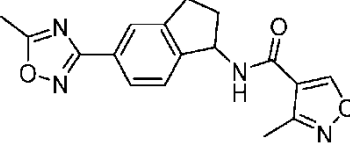
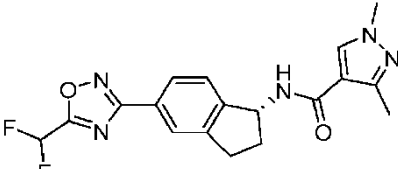
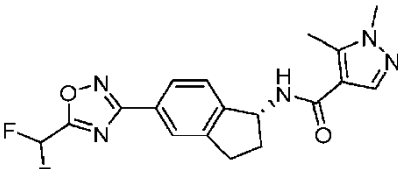
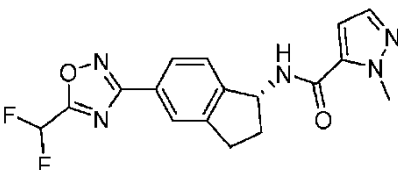
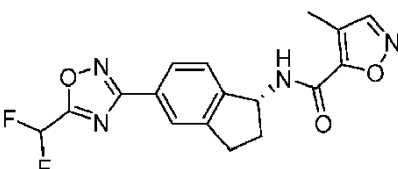
| | | |
|----|--|---|
| 47 | | 1,3-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 48 | | (R)-2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 49 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 50 | | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 51 | | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 52 | | 4-ciclopropil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 53 | | 2,4-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 54 | | 1,5-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

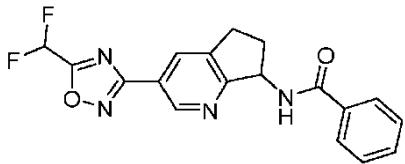
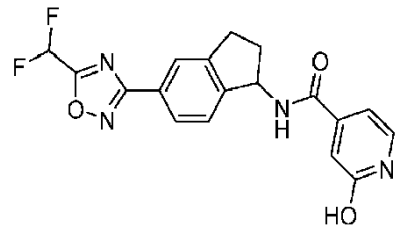
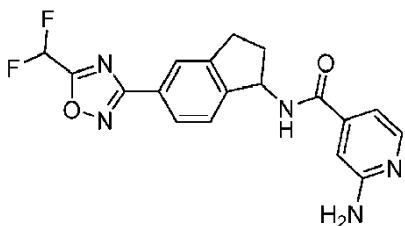
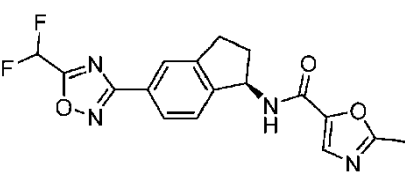
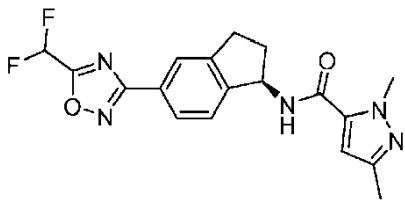
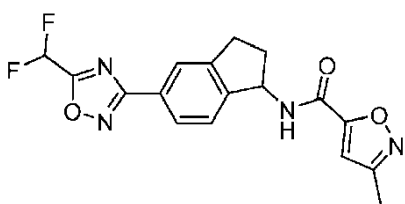
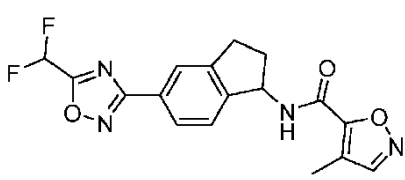
| | | |
|----|---|---|
| 55 |  | 1,3-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 56 |  | 1-etil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 57 |  | N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5,6-diidro-4H-pirolo[1,2-b]pirazol-3-carbossammide |
| 58 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilpicolinammide |
| 59 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 60 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metiltiazol-2-carbossammide |
| 61 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbossammide |

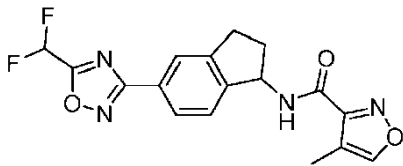
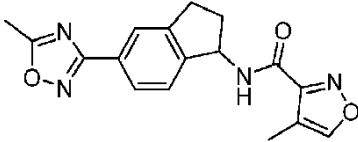
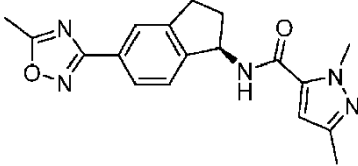
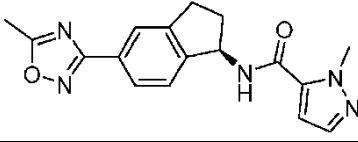
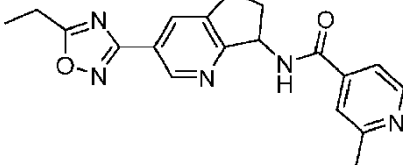
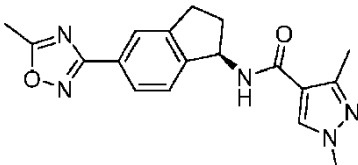
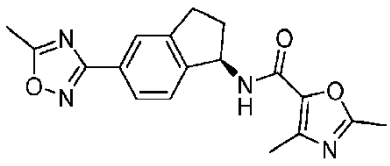
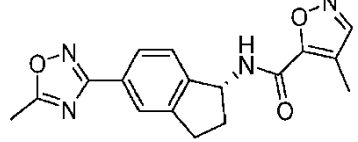
| | | |
|----|---|---|
| 63 |  | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tiazol-2-carbossammide |
| 64 |  | 2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 65 |  | 1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 66 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 67 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilpicolinammide |
| 68 |  | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)picolinammide |
| 69 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 70 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

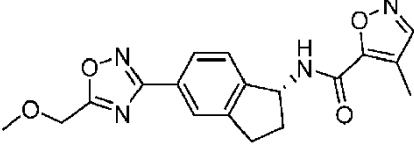
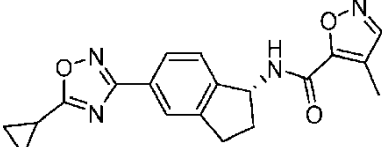
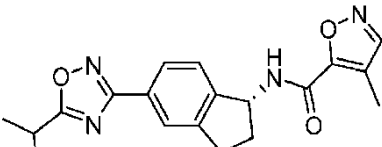
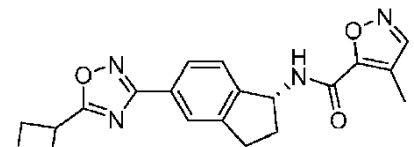
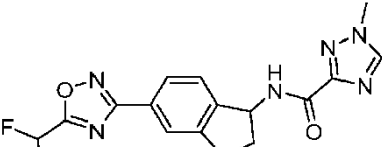
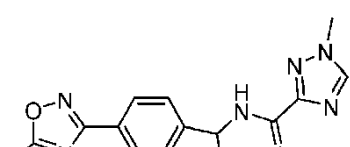
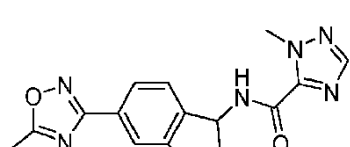
| | | |
|----|---|--|
| 71 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 72 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metilisossazol-4-carbossammide |
| 73 |  | N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 74 |  | (3-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)metil acetato |
| 75 |  | N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 76 |  | N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 77 |  | (1S)-1-(3-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)etil acetato |

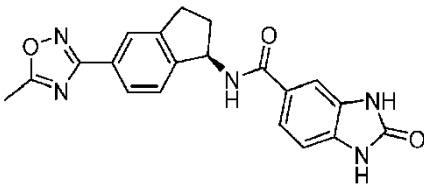
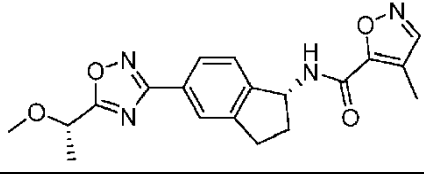
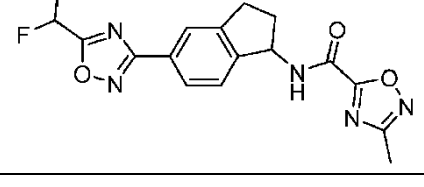
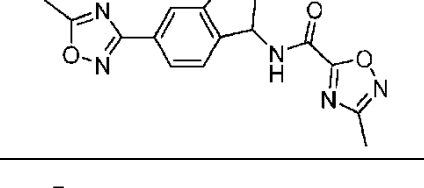
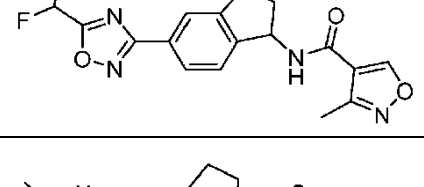
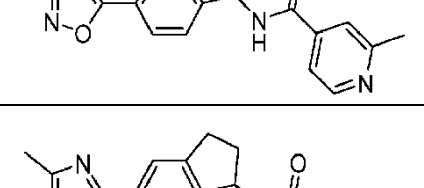
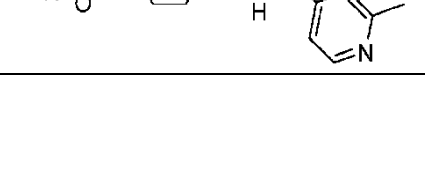
| | | |
|----|---|---|
| 78 |  | metil 3-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammido)-2,3-diidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-carbossilato |
| 79 |  | N-(5-(5-(idrossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 80 |  | N-(5-(5-((S)-1-idrossietil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 81 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 82 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 83 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carbossammide |
| 84 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-carbossammide |

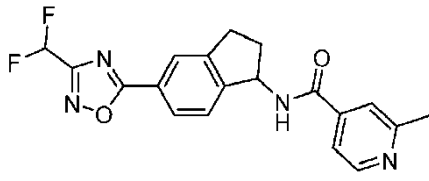
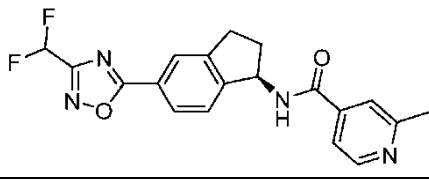
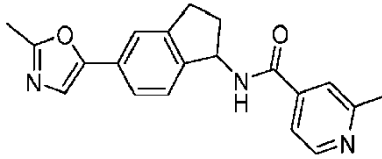
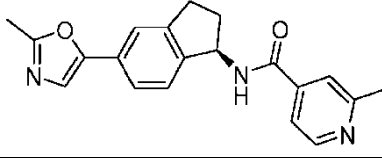
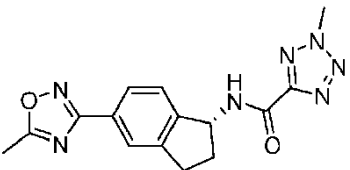
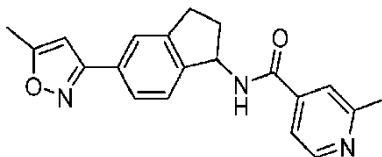
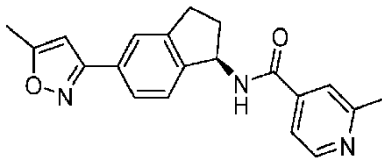
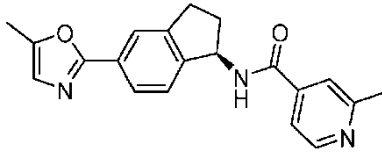
| | | |
|----|---|---|
| 87 |  | 5-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-ossadiazol-3-carbossammide |
| 88 |  | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 89 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-4-carbossammide |
| 90 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 91 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 92 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 93 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |

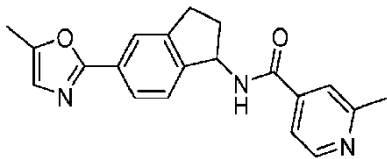
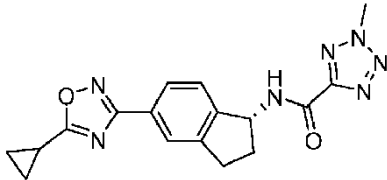
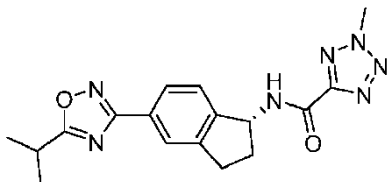
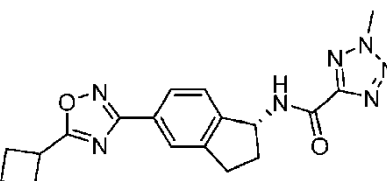
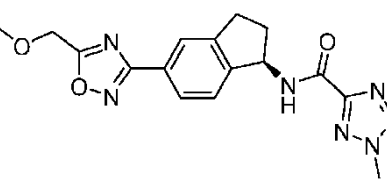
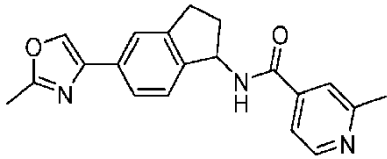
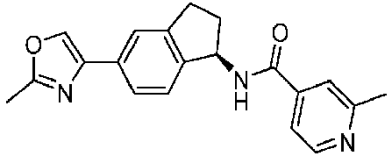
| | | |
|-----|---|---|
| 94 |  | N-(3-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)benzammide |
| 95 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-idrossiisonicotinammide |
| 99 |  | 2-ammino-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 100 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 101 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 102 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-5-carbossammide |
| 103 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |

| | | |
|-----|---|---|
| 104 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilissosazol-3-carbossammide |
| 105 |  | 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-3-carbossammide |
| 106 |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 107 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 108 |  | N-(3-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)-2-metilisonicotinammide |
| 111 |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 112 |  | (R)-2,4-dimetil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 113 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |

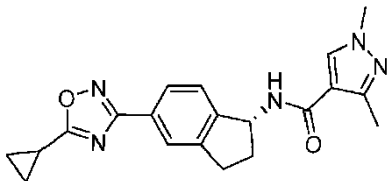
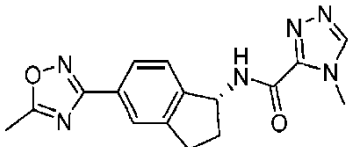
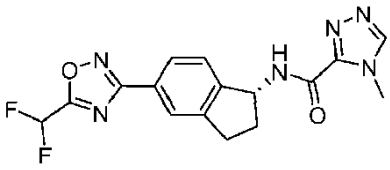
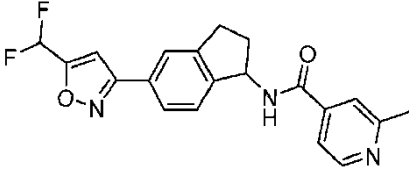
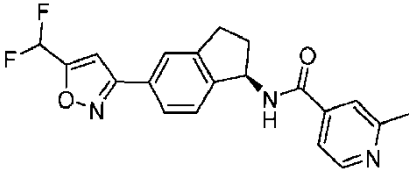
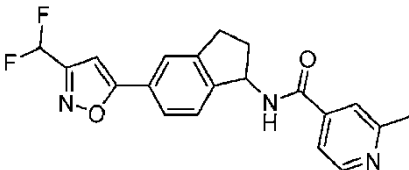
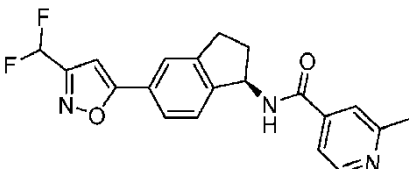
| | | |
|-----|---|---|
| 114 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 115 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 116 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 117 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-(ossetan-3-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isossazol-5-carbossammide |
| 118 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carbossammide |
| 119 |  | 1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carbossammide |
| 120 |  | 1-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbossammide |

| | | |
|-----|---|--|
| 125 |  | (R)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-osso-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbossammide |
| 126 |  | N-((R)-5-(5-((S)-1-metossietil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilisossazol-5-carbossammide |
| 127 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-carbossammide |
| 128 |  | 3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-ossadiazol-5-carbossammide |
| 129 |  | N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metilisossazol-4-carbossammide |
| 130 |  | 2-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 131 |  | (R)-2-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |

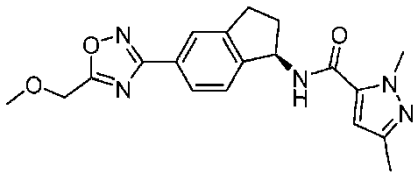
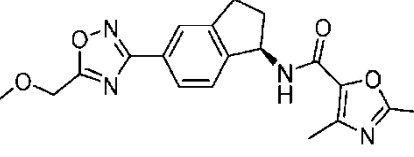
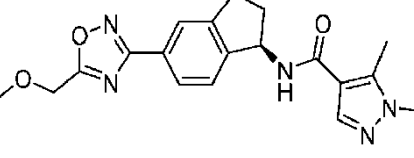
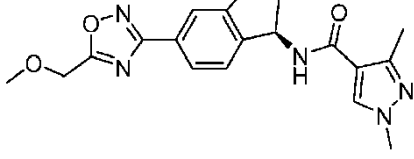
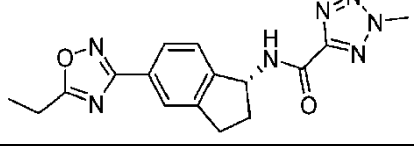
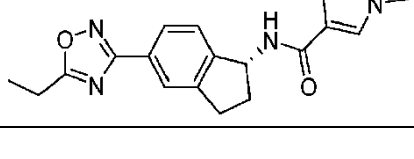
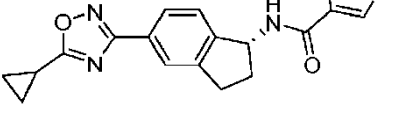
| | | |
|-----|---|--|
| 132 |  | N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 133 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 134 |  | 2-metil-N-(5-(2-metilossazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 135 |  | (R)-2-metil-N-(5-(2-metilossazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 136 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 137 |  | 2-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 138 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 139 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metilossazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |

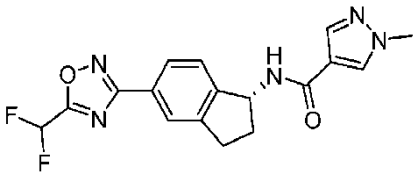
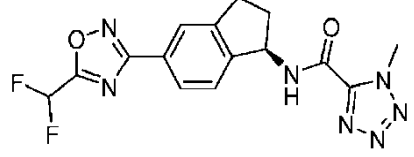
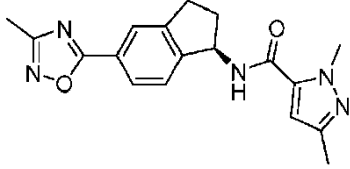
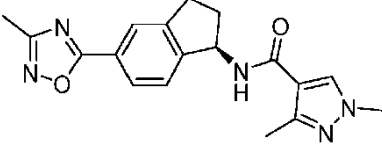
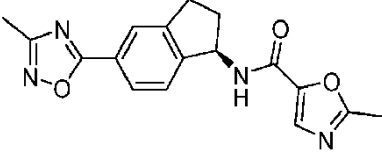
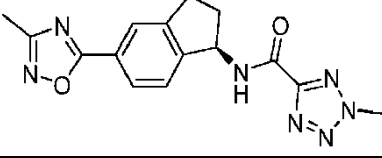
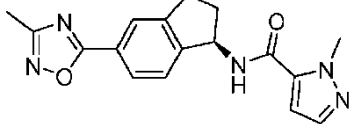
| | | |
|-----|---|---|
| 140 |  | 2-metil-N-(5-(5-metilossazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 141 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 142 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 143 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 144 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 145 |  | 2-metil-N-(5-(2-metilossazol-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 146 |  | (R)-2-metil-N-(5-(2-metilossazol-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |

| | | |
|-----|--|---|
| 147 | | (R)-2-metil-N-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 148 | | 2-metil-N-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 149 | | (S)-2-metil-N-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 150 | | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 151 | | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 152 | | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 153 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|-----|---|---|
| 154 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 164 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carbossammide |
| 165 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carbossammide |
| 168 |  | N-(5-(5-(difluorometil)isossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 169 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)isossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 170 |  | N-(5-(3-(difluorometil)isossazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 171 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)isossazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |

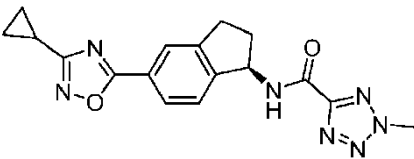
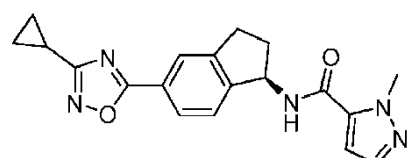
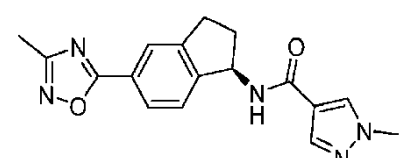
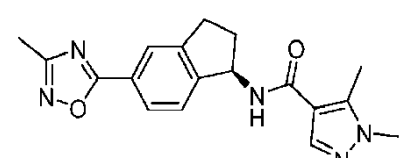
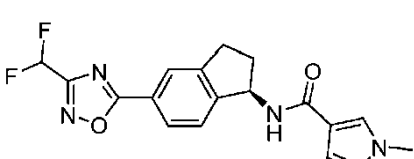
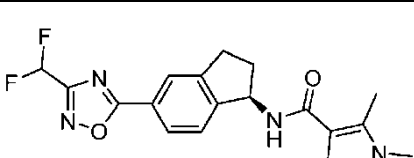
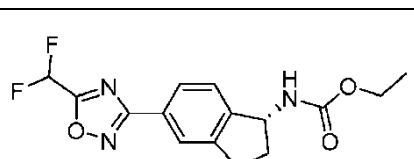
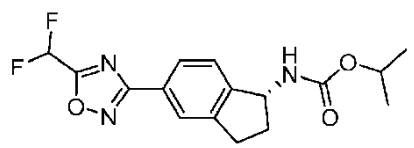
| | | |
|-----|--|---|
| 172 | | (R)-2-metil-N-(5-(4-metilossazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 173 | | 2-metil-N-(5-(4-metilossazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isonicotinammide |
| 174 | | 1-metil-N-((1R)-5-(5-(ossetan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 175 | | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 176 | | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 177 | | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 178 | | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

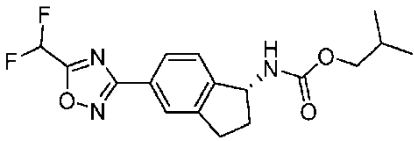
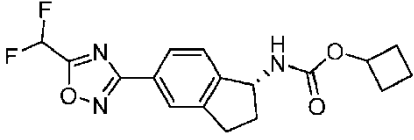
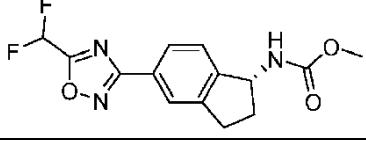
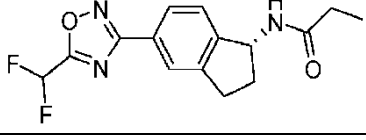
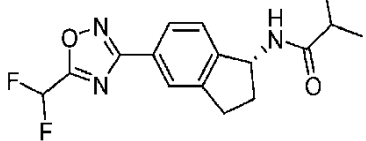
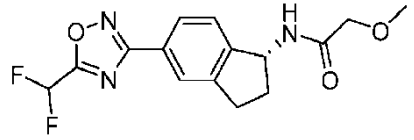
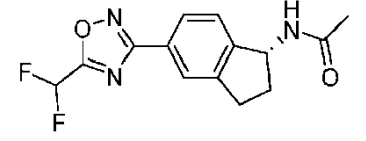
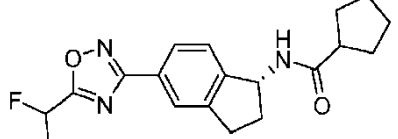
| | | |
|-----|---|--|
| 179 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 180 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,4-dimetilossazol-5-carbossammide |
| 181 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 182 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 183 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 184 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 185 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|-----|---|--|
| 186 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 189 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-tetrazol-5-carbossammide |
| 194 |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 201 |  | (R)-1,3-dimetil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 202 |  | (R)-2-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 203 |  | (R)-2-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 204 |  | (R)-1-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |

| | | |
|-----|--|---|
| 213 | | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 214 | | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 215 | | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 216 | | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 217 | | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 240 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 241 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |

| | | |
|-----|--|---|
| 252 | | (R)-2-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 253 | | (R)-N-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 254 | | (R)-N-(5-(3-etil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 255 | | (R)-N-(5-(3-etil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 256 | | (R)-N-(5-(3-etil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 257 | | (R)-N-(5-(3-etil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 258 | | (R)-N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 259 | | (R)-N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|-----|---|---|
| 260 |  | (R)-N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 261 |  | (R)-N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 263 |  | (R)-1-metil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 264 |  | (R)-1,5-dimetil-N-(5-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 276 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 277 |  | (R)-N-(5-(3-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 278 |  | etil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamato |
| 279 |  | isopropil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamato |

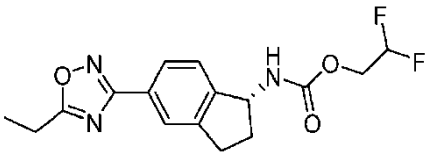
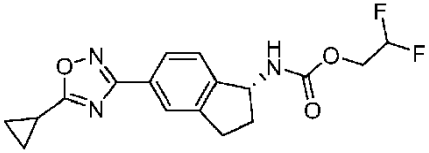
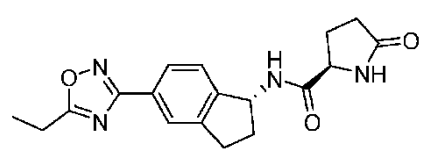
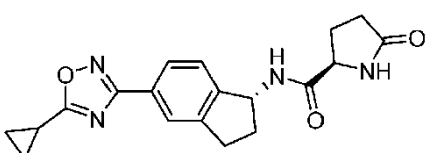
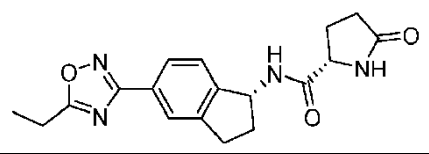
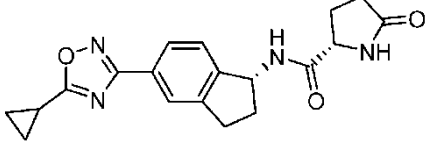
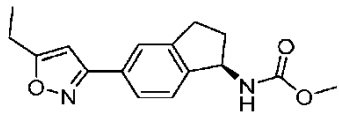
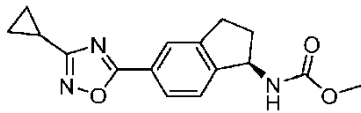
| | | |
|-----|---|--|
| 280 |  | isobutil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 281 |  | ciclobutil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 282 |  | metil (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 283 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)propionammide |
| 284 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)isobutiramamide |
| 285 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metossiacetammide |
| 286 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 287 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ciclopentancarbossammide |

| | | |
|-----|--|--|
| 288 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossetan-3-carbossammide |
| 290 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-idrossi-2-metilpropanammide |
| 291 | | azetidin-3-il (R)-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 293 | | N-((R)-5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tetraidrofuran-2-carbossammide |
| 294 | | N-((R)-5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)tetraidrofuran-3-carbossammide |
| 300 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)pirrolidin-1-carbossammide |
| 301 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)morfolin-4-carbossammide |

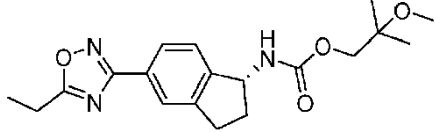
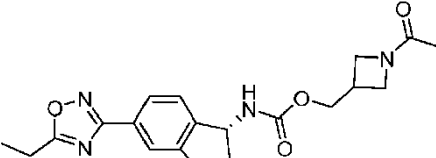
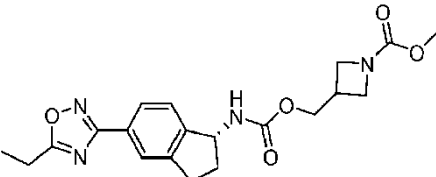
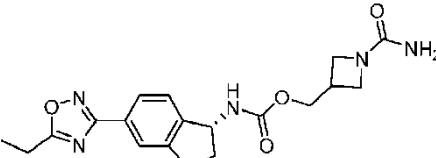
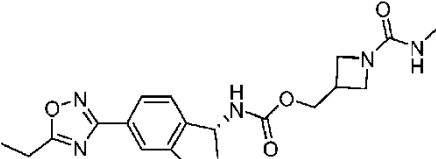
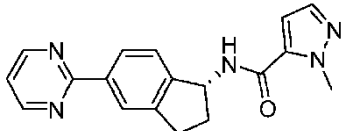
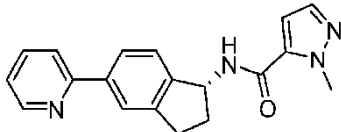
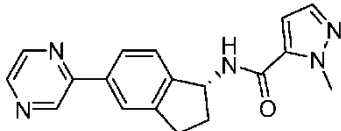
| | | |
|-----|--|---|
| 302 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazin-1-carbossammide |
| 303 | | metil (R)-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 304 | | metil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 305 | | metil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 306 | | metil (R)-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 307 | | metil (R)-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 309 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ciclobutancarbossammide |
| 310 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ciclopropancarbossammide |
| 315 | | (R)-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-ossoazetidina-2-carbossammide |

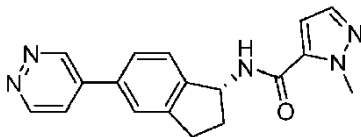
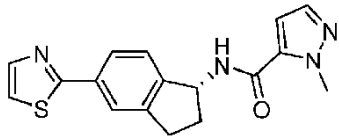
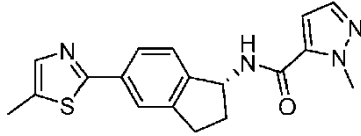
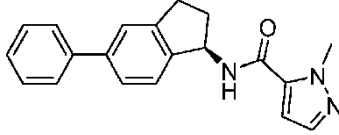
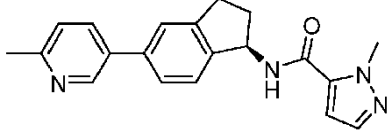
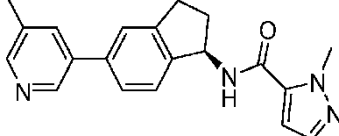
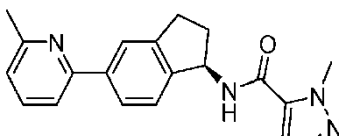
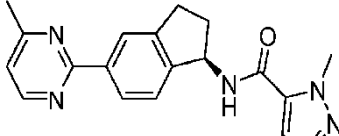
| | | |
|-----|--|--|
| 316 | | (S)-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-ossoazetidina-2-carbossammide |
| 317 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)propionammide |
| 318 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ciclopropancarbossammide |
| 319 | | ciclobutil (R)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 320 | | isobutil (R)-5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 321 | | ciclobutil (R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 322 | | isobutil (R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 323 | | ciclopropilmetil (R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 324 | | 2-metossietil (R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |

| | | |
|-----|--|---|
| 325 | | ciclopentil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 326 | | ciclopropilmetil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 327 | | 2-metossietil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 328 | | ciclopentil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 329 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metilciclopropan-1-carbossammide |
| 330 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metilciclopropan-1-carbossammide |
| 331 | | (R)-1-acetil-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)azetidin-2-carbossammide |
| 332 | | (S)-1-acetil-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)azetidin-2-carbossammide |

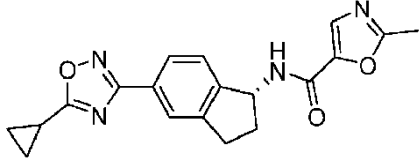
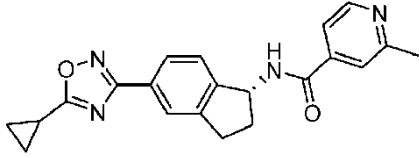
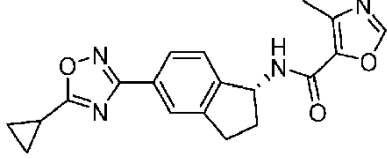
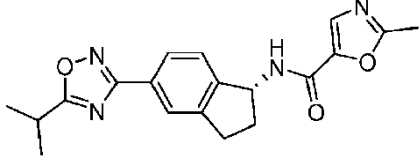
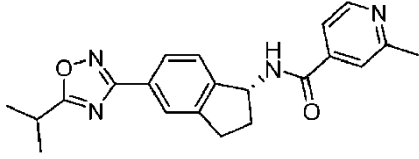
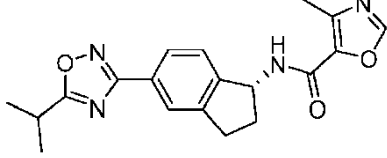
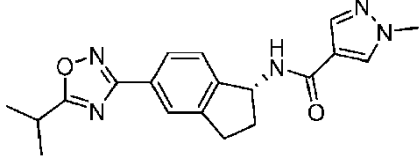
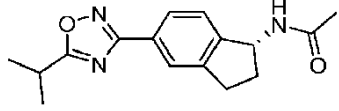
| | | |
|-----|---|---|
| 333 |  | 2,2-difluoroetil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 334 |  | 2,2-difluoroetil (R)-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 335 |  | (R)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-ossopirrolidin-2-carbossammide |
| 336 |  | (R)-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-ossopirrolidin-2-carbossammide |
| 337 |  | (S)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-ossopirrolidin-2-carbossammide |
| 338 |  | (S)-N-((R)-5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-ossopirrolidin-2-carbossammide |
| 345 |  | metil (R)-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 350 |  | metil (R)-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-5-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |

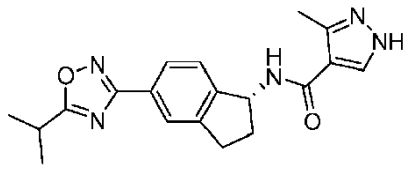
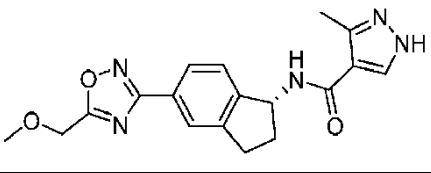
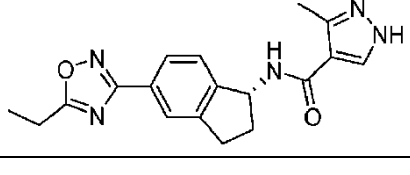
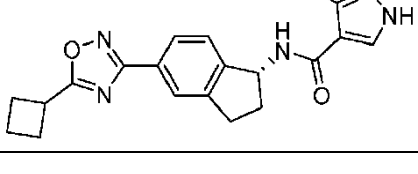
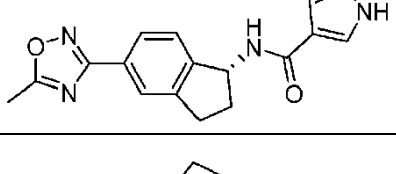
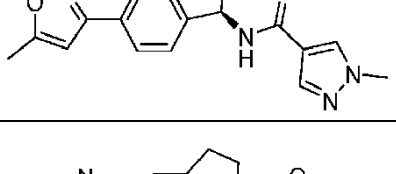
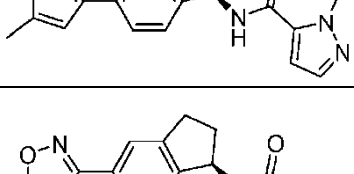
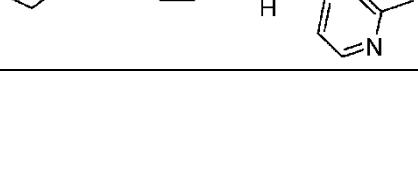
| | | |
|-----|--|---|
| 351 | | (R)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-ossopiperidin-4-carbossammide |
| 352 | | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-6-ossopiperidin-3-carbossammide |
| 353 | | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metilpiperidin-2-carbossammide |
| 354 | | N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6-ossopiperidin-2-carbossammide |
| 355 | | (S)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-ossopiperidin-4-carbossammide |
| 356 | | (R)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)morfolin-3-carbossammide |
| 357 | | ossetan-3-il (R)-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 358 | | ossetan-3-ilmetil (R)-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |

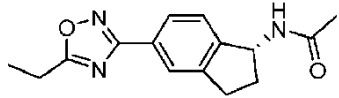
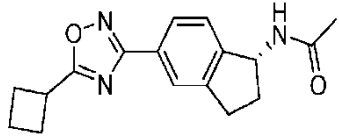
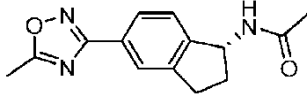
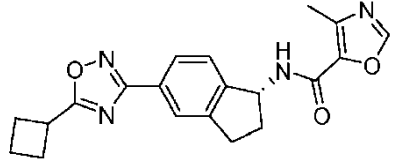
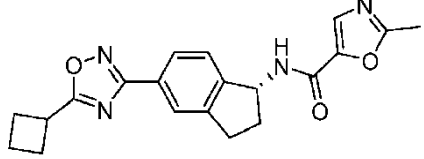
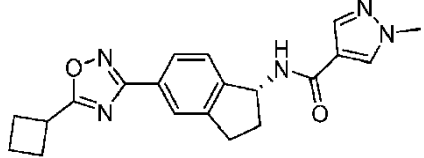
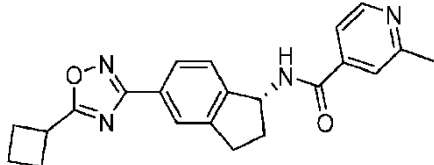
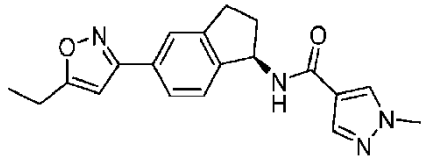
| | | |
|-----|---|---|
| 359 |  | 2-metossi-2-metilpropil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 360 |  | (1-acetilazetid-3-il)metil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 361 |  | metil (R)-3-(((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)ossi)metil)azetid-1-carbossilato |
| 362 |  | (1-carbamoilazetid-3-il)metil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 363 |  | (1-(metilcarbamoil)azetid-3-il)metil (R)-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbammato |
| 366 |  | (R)-1-metil-N-(5-(pirimidin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 367 |  | (R)-1-metil-N-(5-(piridin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 368 |  | (R)-1-metil-N-(5-(pirazin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |

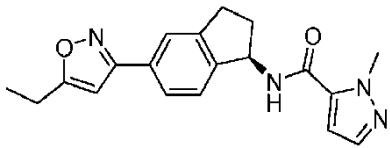
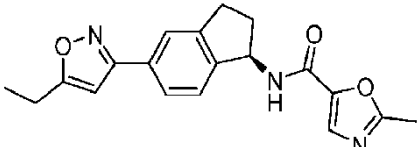
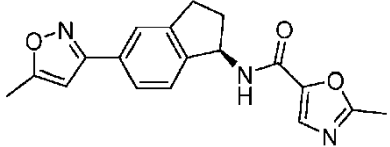
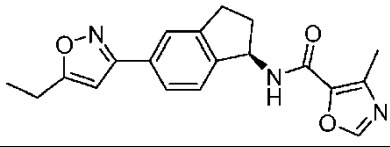
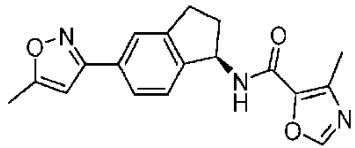
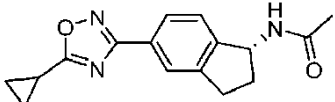
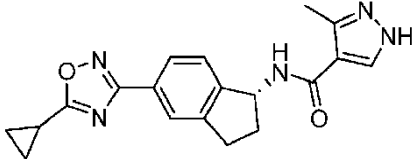
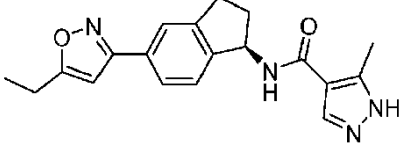
| | | |
|-----|---|---|
| 369 |  | (R)-1-metil-N-(5-(piridazin-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 370 |  | (R)-1-metil-N-(5-(tiazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 371 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metiltiazol-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 372 |  | (R)-1-metil-N-(5-fenil-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 375 |  | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpiridin-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 376 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metilpiridin-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 377 |  | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 378 |  | (R)-1-metil-N-(5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |

| | | |
|-----|--|--|
| 379 | | (R)-1-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 380 | | (R)-1-metil-N-(5-(4-metilpiridin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 381 | | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 382 | | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 383 | | (R)-1-metil-N-(5-(5-metilpiridazin-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 384 | | (R)-1-metil-N-(5-(6-metilpiridazin-4-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 385 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 386 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 387 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |

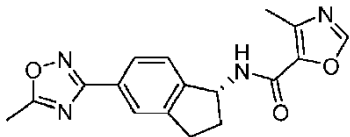
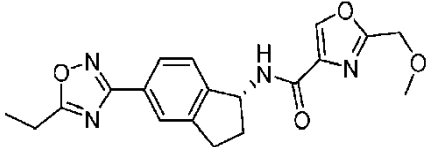
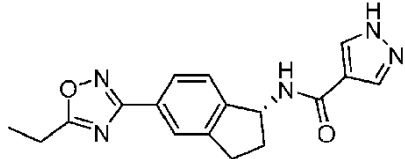
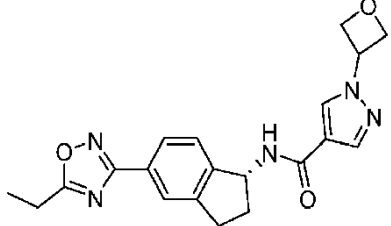
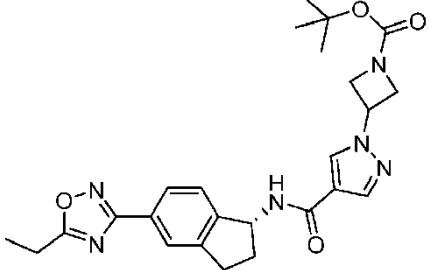
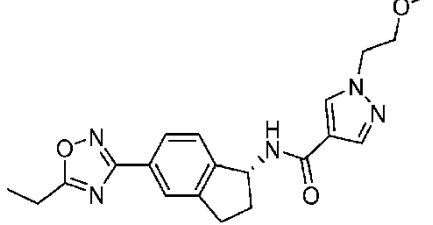
| | | |
|-----|---|---|
| 388 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 389 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 390 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 391 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 392 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 393 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 394 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 395 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |

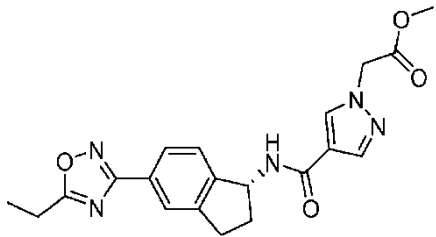
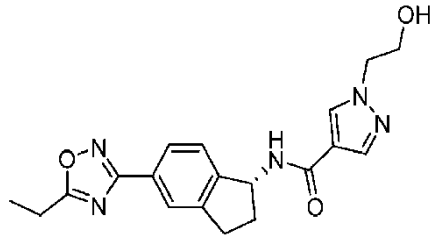
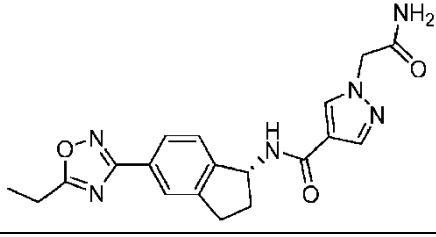
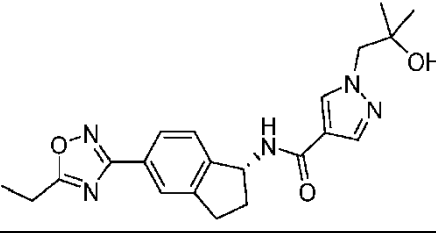
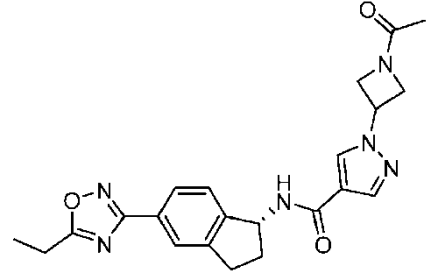
| | | |
|-----|---|--|
| 396 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 397 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 398 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 399 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 400 |  | (R)-3-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 402 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 403 |  | (R)-1-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 404 |  | (R)-N-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |

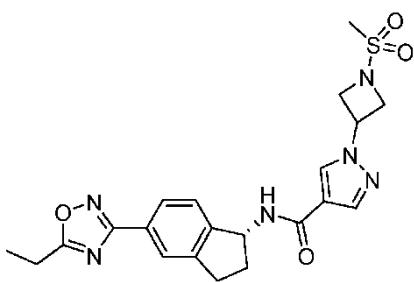
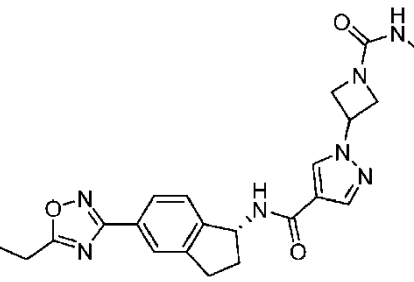
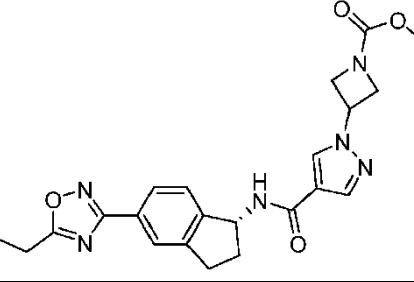
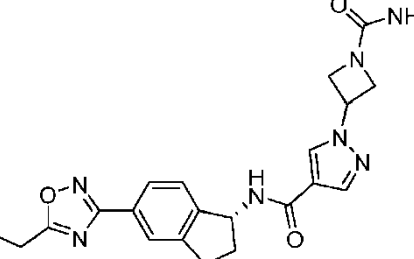
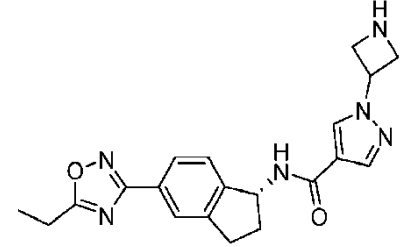
| | | |
|-----|---|--|
| 405 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 406 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 407 |  | (R)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 409 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 410 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 411 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 412 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metilisonicotinammide |
| 413 |  | (R)-N-(5-(5-etilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

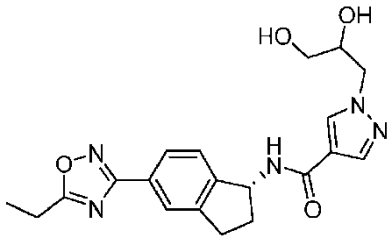
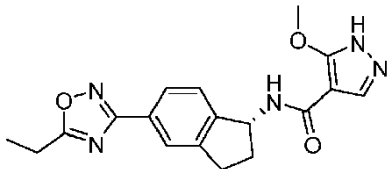
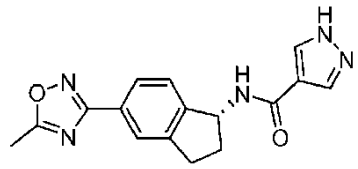
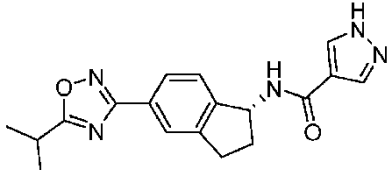
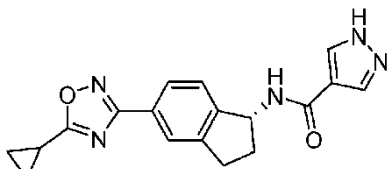
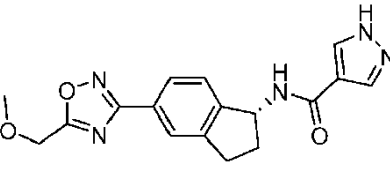
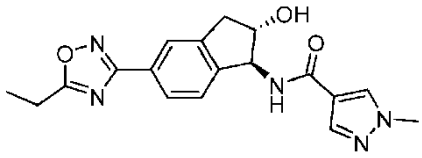
| | | |
|-----|---|---|
| 414 |  | (R)-N-(5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 415 |  | (R)-N-(5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-metilossazol-5-carbossammide |
| 416 |  | (R)-2-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-yl)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 417 |  | (R)-N-(5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |
| 418 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-yl)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 419 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 420 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 431 |  | (R)-N-(5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

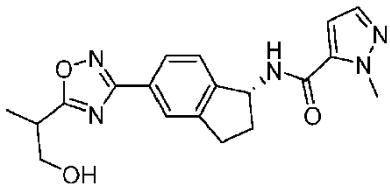
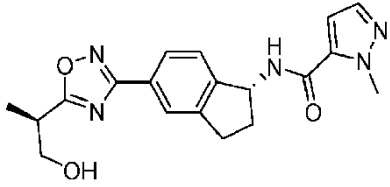
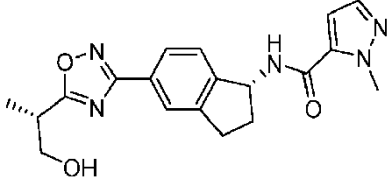
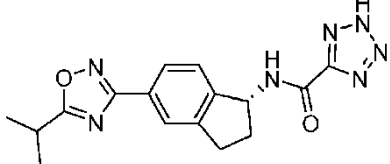
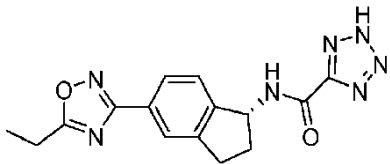
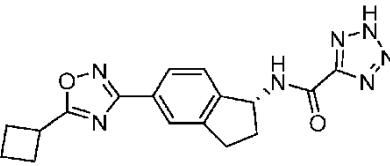
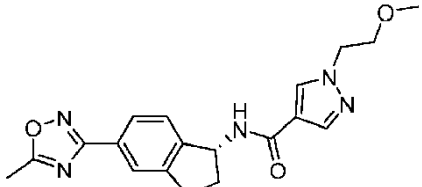
| | | |
|-----|--|---|
| 432 | | (R)-5-metil-N-(5-(5-metilisossazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 435 | | (R)-2,2-difluoro-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 436 | | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,2-difluoroacetammide |
| 437 | | (R)-2,2-difluoro-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 438 | | (R)-2,2-difluoro-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)acetammide |
| 439 | | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,2-difluoroacetammide |
| 440 | | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2,2-difluoroacetammide |
| 448 | | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-4-metilossazol-5-carbossammide |

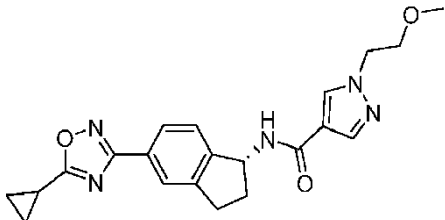
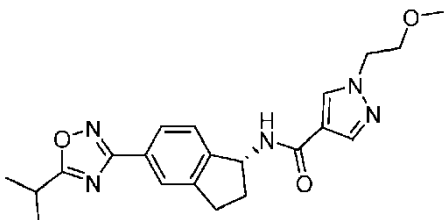
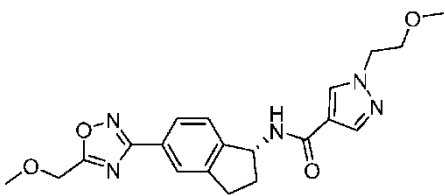
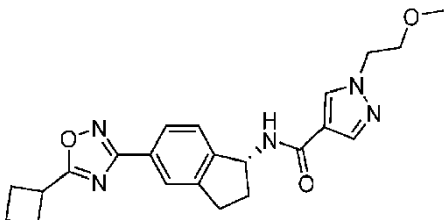
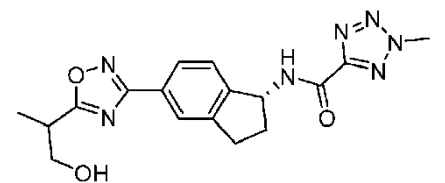
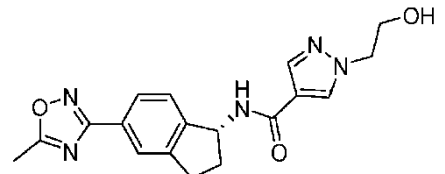
| | | |
|-----|---|--|
| 449 |  | (R)-4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)ossazol-5-carbossammide |
| 467 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-(metossimetil)ossazol-4-carbossammide |
| 469 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 470 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(ossetan-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 471 |  | <i>terz</i> -butil (R)-3-(4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)azetid-1-carbossilato |
| 472 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |

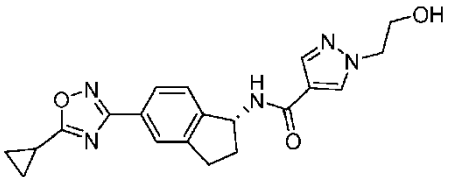
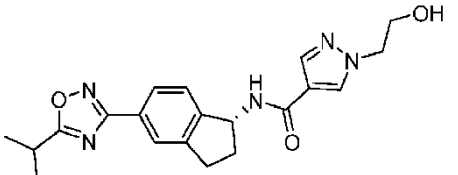
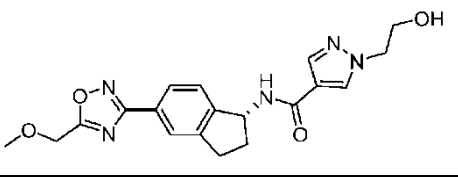
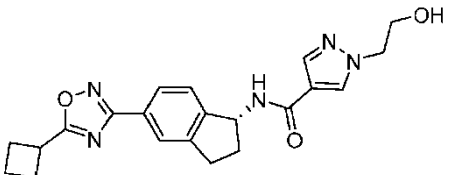
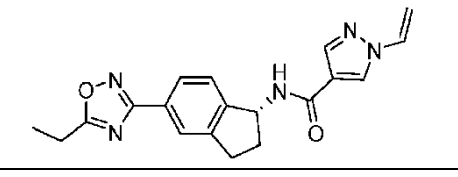
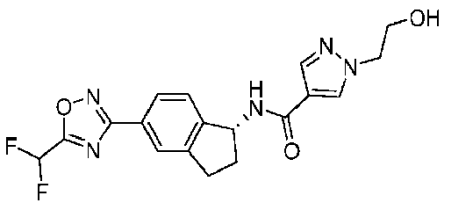
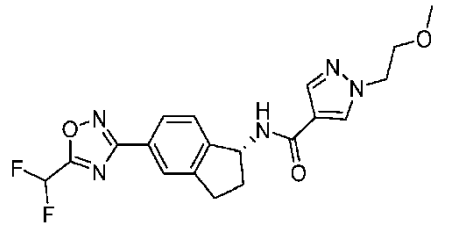
| | | |
|-----|---|--|
| 473 |  | metil (R)-2-(4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)acetato |
| 474 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 475 |  | (R)-1-(2-ammino-2-ossoetil)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 476 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 477 |  | (R)-1-(1-acetilazetidín-3-il)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

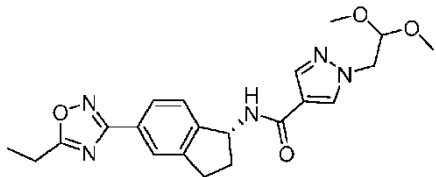
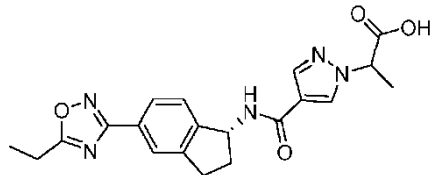
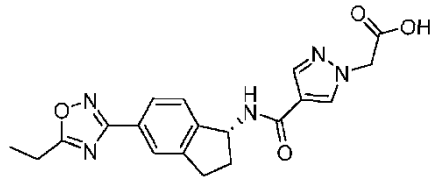
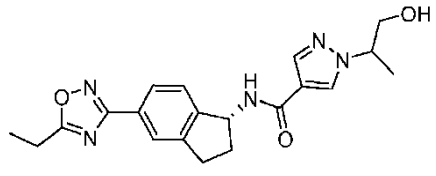
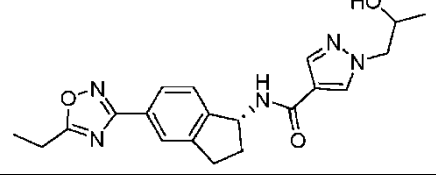
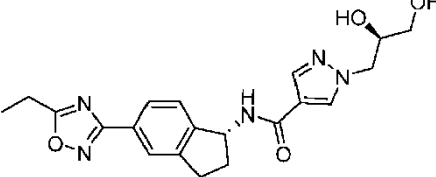
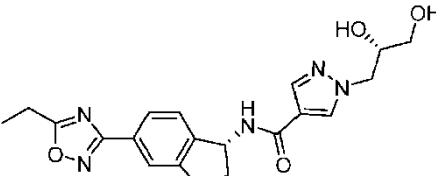
| | | |
|-----|---|---|
| 478 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(1-(metilsolfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 479 |  | (R)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(1-(metilcarbamoil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 480 |  | metil (R)-3-(4-((5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carbossilato |
| 481 |  | (R)-1-(1-carbamoilazetidin-3-il)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 484 |  | (R)-1-(azetidin-3-il)-N-(5-(5-ethyl-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

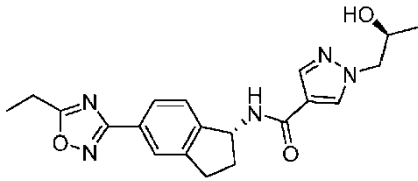
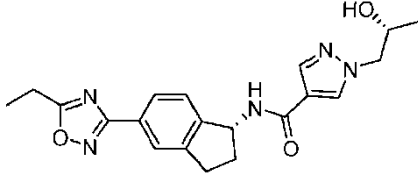
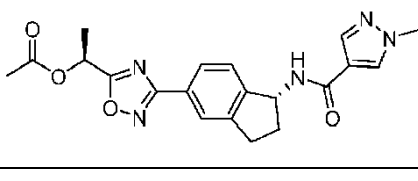
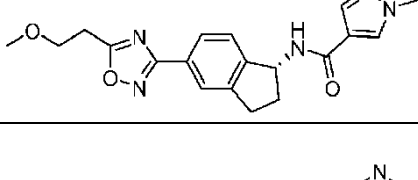
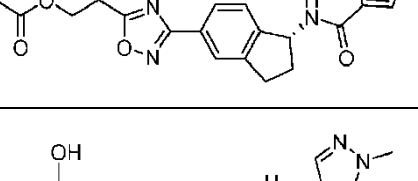
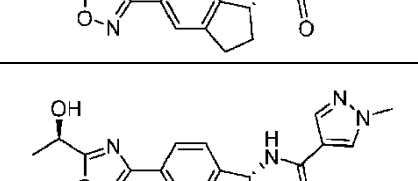
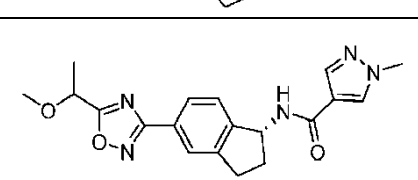
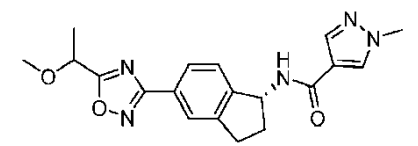
| | | |
|-----|---|--|
| 485 |  | 1-(2,3-dihydropropil)-N-((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 486 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-5-metossi-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 487 |  | (R)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 488 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 489 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 490 |  | (R)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 495 |  | N-((1S,2S)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2-idrossi-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbossammide |

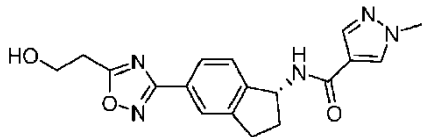
| | | |
|-----|---|--|
| 496 |  | N-((1R)-5-(5-(1-idrossipropan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 497 |  | N-((R)-5-(5-((R)-1-idrossipropan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 498 |  | N-((R)-5-(5-((S)-1-idrossipropan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbossammide |
| 499 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 502 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 505 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 509 |  | (R)-1-(2-metossietil)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|-----|---|--|
| 510 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 511 |  | (R)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 512 |  | (R)-1-(2-metossietil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 513 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 518 |  | N-((1R)-5-(5-(1-idrossipropan-2-il)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-2-metil-2H-tetrazol-5-carbossammide |
| 520 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |

| | | |
|-----|---|---|
| 521 |  | (R)-N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 522 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-isopropil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 523 |  | (R)-1-(2-idrossietil)-N-(5-(5-(metossimetil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 524 |  | (R)-N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 527 |  | (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-vinil-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 528 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 529 |  | (R)-N-(5-(5-(difluorometil)-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-metossietil)-1H-pirazol-4-carbossammide |

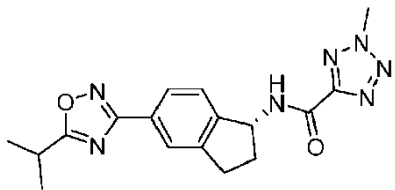
| | | |
|-----|---|--|
| 530 |  | (R)-1-(2,2-dimetossietil)-N-(5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 531 |  | acido 2-(4-(((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)propanoico |
| 532 |  | acido (R)-2-(4-((5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)acetico |
| 533 |  | N-(((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(1-idrossipropan-2-il)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 538 |  | N-(((R)-5-(5-etil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-1-(2-idrossipropil)-1H-pirazol-4-carbossammide |
| 539 |  | N-[(1R)-5-(5-etil(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil][1-((2R)-2,3-diidrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |
| 540 |  | N-[(1R)-5-(5-etil(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil][1-((2S)-2,3-diidrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |

| | | |
|-----|---|---|
| 541 |  | N-[(1R)-5-(5-etil(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil][1-((2S)-2-idrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |
| 542 |  | N-[(1R)-5-(5-etil(1,2,4-ossadiazol-3-il))indanil][1-((2R)-2-idrossipropil)pirazol-4-il]carbrossammide |
| 543 |  | 1-(3-((1R)-1-[(1-metilpirazol-4-il)carbonilammino]indan-5-il}{1,2,4-ossadiazol-5-il})(1S)etil acetato |
| 546 |  | N-{(1R)-5-[5-(2-metossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
| 548 |  | 2-(3-((1R)-1-[(1-metilpirazol-4-il)carbonilammino]indan-5-il)-1,2,4-ossadiazol-5-il)etil acetato |
| 549 |  | N-{(1R)-5-[5-(idrossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
| 550 |  | N-{(1R)-5-[5-((1R)-1-idrossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
| 551 |  | N-{(1R)-5-[5-(metossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide; e |

| | | |
|-----|---|---|
| 552 |  | N-((1R)-5-[5-(2-idrossietil)(1,2,4-ossadiazol-3-il)]indanil}(1-metilpirazol-4-il)carbrossammide |
|-----|---|---|

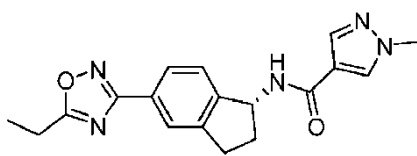
o suo sale farmaceuticamente accettabile.

19. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è



o suo sale farmaceuticamente accettabile.

20. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è



o suo sale farmaceuticamente accettabile.

21. Composizione farmaceutica comprendente un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 20, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

22. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica della rivendicazione 21 per l'uso in un metodo per trattare cardiopatia in un soggetto che ne necessita.

23. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 22, in cui

(a) la cardiopatia è selezionata dal gruppo costituito da disfunzione diastolica, cardiomiopatia restrittiva primaria o secondaria, infarto del miocardio e angina pectoris, ostruzione del tratto di deflusso ventricolare sinistro, cardiopatia ipertensiva, cardiopatia congenita, ischemia cardiaca, coronaropatia, cardiopatia diabetica, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca destra, sindrome cardiorenale, e cardiomiopatia

infiltrativa, o

(b) la cardiopatia è, o è correlata a, una o più condizioni selezionate dal gruppo costituito da senescenza cardiaca, disfunzione diastolica dovuta ad invecchiamento, ipertrofia ventricolare sinistra e rimodellamento ventricolare sinistro concentrico.

24. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 22, in cui la cardiopatia è cardiomiopatia ipertrofica (HCM), in cui facoltativamente l'HCM è ostruttiva o non ostruttiva o è associata a una mutazione sarcomerica e/o non sarcomerica.

25. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 22, in cui la cardiopatia è insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF).

26. Composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica della rivendicazione 21 per l'uso in un metodo per trattare una malattia o una condizione in un soggetto che ne necessita, in cui la malattia o la condizione è associata a cavità ventricolare sinistra piccola, oblitterazione di cavità, contrazione ventricolare sinistra iperdinamica, ischemia miocardica, o fibrosi cardiaca.

27. Composizione farmaceutica comprendente il composto secondo la rivendicazione 20, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

28. Composto della rivendicazione 20, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica della rivendicazione 27 per l'uso in un metodo per trattare cardiopatia in un soggetto che ne necessita.

29. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 28, in cui la cardiopatia è cardiomiopatia ipertrofica (HCM).

30. Composto, o suo sale farmaceuticamente accettabile, o composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 28, in cui la cardiopatia è insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF).

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.