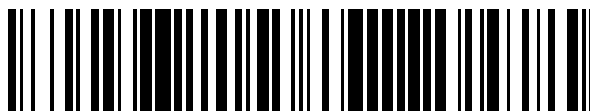


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 858 337**

51 Int. Cl.:

A01N 43/78 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2010** **E 18160667 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020** **EP 3406142**

54 Título: **Moduladores selectivos del receptor de fosfato de esfingosina 1 y métodos de síntesis quiral**

30 Prioridad:

18.11.2009 US 262474 P

13.11.2009 US 261301 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2021

73 Titular/es:

RECEPTOS LLC (100.0%)
430 East 29th Street, 14 Floor
New York, NY 10016, US

72 Inventor/es:

MARTINBOROUGH, ESTHER;
BOEHM, MARCUS F.;
YEAGER, ADAM RICHARD;
TAMIYA, JUNKO;
HUANG, LIMING;
BRAHMACHARY, ENUGURTHI;
MOORJANI, MANISHA;
TIMONY, GREGG ALAN;
BROOKS, JENNIFER L.;
PEACH, ROBERT;
SCOTT, FIONA LORRAINE y
HANSON, MICHAEL ALLEN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 858 337 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores selectivos del receptor de fosfato de esfingosina 1 y métodos de síntesis quiral

5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de N° de Ser. de EE. UU. 61/261.301, presentada el 13 de noviembre de 2009 y N° de Ser. de EE. UU. 61/262.474, presentada el 18 de noviembre de 2009.

10 CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La invención se refiere a compuestos que son agonistas de la receptor del subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato, métodos para su síntesis y los métodos para su tratamiento terapéutico y/o uso profiláctico.

15 ANTECEDENTES

[0003] El receptor S1P₁/EDG₁ es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) y es un miembro de la familia de receptores de gen de diferenciación (EDG) de células endoteliales. Los ligandos endógenos para los receptores EDG incluyen lisofosfolípidos, como esfingosina-1-fosfato (S1P). Como todos los GPCR, la ligadura del receptor propaga las señales del segundo mensajero mediante la activación de proteínas G (alfa, beta y gamma).

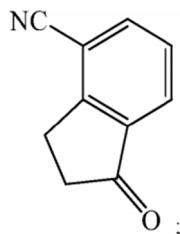
[0004] El desarrollo de agonistas y antagonistas de S1P₁ de molécula pequeña ha proporcionado información sobre algunas funciones fisiológicas del sistema de señalización del receptor S1P₁/S1P. El agonismo del receptor S1P₁ perturba el tráfico de linfocitos y los secuestra en los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides secundarios. Esto conduce a una linfopenia rápida y reversible, y probablemente se deba a la ligadura del receptor tanto en las células endoteliales linfáticas como en los propios linfocitos (Rosen et al, Immunol. Rev., 195: 160-177, 2003). Una consecuencia clínicamente valiosa del secuestro de linfocitos es la exclusión de los mismos de la inflamación y/o reactividad autoinmune en los tejidos periféricos.

[0005] El agonismo de S1P₁ también se ha informado para promover la supervivencia de progenitores de oligodendrocitos (Miron et al, Ann. Neurol., 63: 61-71, 2008). Esta actividad, junto con el secuestro de linfocitos, sería útil en el tratamiento de afecciones inflamatorias y autoinmunes del sistema nervioso central. Se hace referencia adicional a los documentos WO2009/151529, WO 2004/058149 y US5180741.

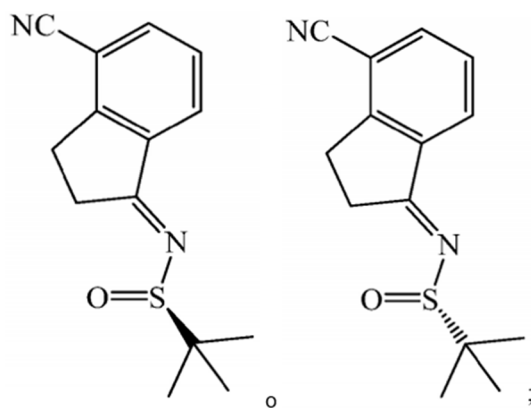
35 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0006] La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. En una realización, la invención proporciona un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano donde el compuesto está enriquecido enantioméricamente con respecto al carbono quiral, comprendiendo el método las etapas de:

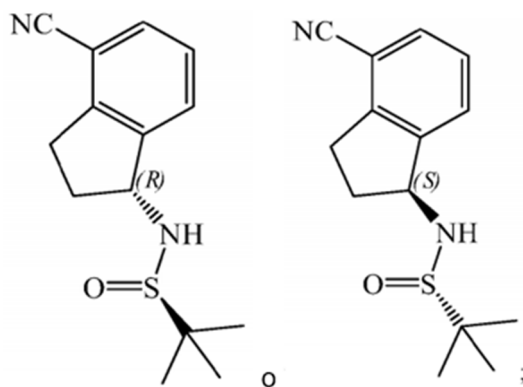
(i) proporcionar un resto indano donde el carbono del anillo del anillo de cinco miembros del resto indano donde la sustitución quiral deseada está sustituida por oxo en dicho carbono, teniendo el compuesto la siguiente estructura:



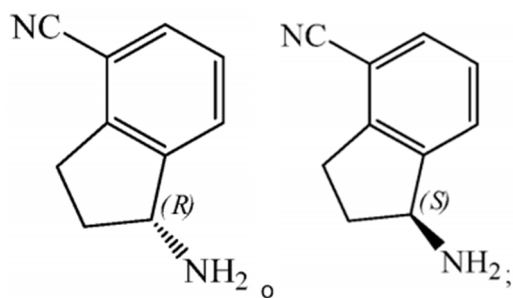
(ii) haciendo reaccionar el compuesto de etapa (i) con un reactivo quiral, en el que el agente quiral es t-Bu-S(=O)NH₂, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:



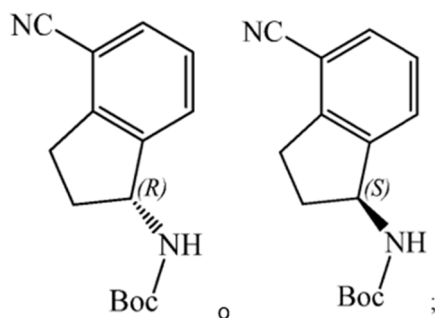
(iii) formando un centro quiral en el carbono del resto indano previamente unido al grupo oxo haciendo reaccionar el compuesto del paso (ii) con un agente reductor, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:



(iv) convirtiendo el compuesto del paso (iii) a amina quiral, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:

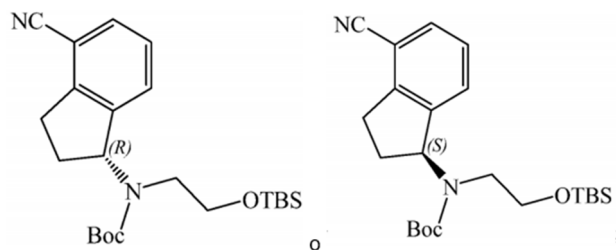


(v) convertir el compuesto del paso (iv) en una amina quiral protegida, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:



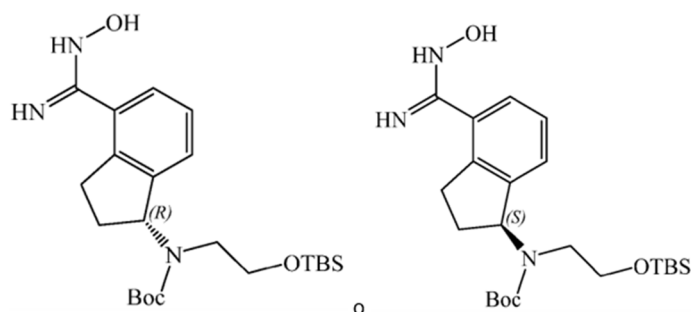
(vi) hacer reaccionar el compuesto del paso (v) con R"-haluro en el que R" es -CH₂CH₂OTBS, formando así un

compuesto de una de las siguientes estructuras:



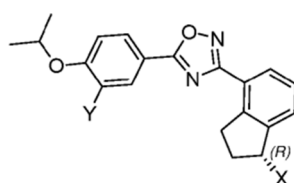
y

(vii) tratar el compuesto del paso (vi) con una hidroxilamina o un clorhidrato de hidroxilamina para convertir el ciano sustituyente a una hidroxiamidina en la posición 4 del resto de indano, formando de este modo un compuesto de una de las siguientes estructuras:

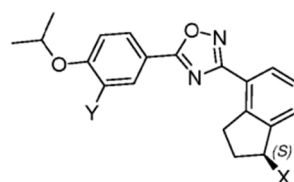


[0007] La presente invención está dirigida a métodos de preparación de compuestos heterocíclicos adaptados para actuar como agonistas del receptor de subtipo SIP_1 , $S1P_1$. La presente divulgación está dirigida a compuestos heterocíclicos adaptados para actuar como agonistas del receptor de subtipo SIP_1 , $S1P_1$; y métodos de uso, como en el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación de SIP_1 , o cuando la activación de $S1P_1$ está indicada médicamente.

[0008] Ciertas realizaciones de la presente divulgación comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I-**R** o I-**S** o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, homólogo, hidrato o solvato del mismo:



I-R



I-S

X puede ser $-NR'R''$ o $-OR'''$ e Y puede ser $-CN$, $-Cl$, $-CF_3$, I, $-COOH$, $-COOR^1$.

R' puede ser H, C_{1-4} alquilo, n-hidroxi C_{1-4} alquilo, $-SO_2-R^1$ o $-CO-R^1$. R'' puede ser H, $-SO_2-R^3$, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R^2 , o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R^4 en el que dicho resto de anillo es piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, o fenilo. R''' pueden ser H, C_{1-4} alquilo, o $-CO-R^1$. Alternativamente, R' y R'' tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, o 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales donde tal heteroátomo adicional es O o N donde tal heterociclo está opcionalmente mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de $-OH$, oxo, $-NH_2$, n-hidroxi- C_{1-4} alquilo, $-COOH$, $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-COOR^1$, $-N(R^1R^1)$, y $-(CH_2)_m-CO-N(R^5R^5)$.

Cada R^1 puede ser independientemente C_{1-4} alquilo o H y cada R^2 puede ser independientemente H, halo, OH, oxo, =NH, NH_2 , $-COOH$, F, $-NHR^1$, $-N(R^5R^5)$, $-SO_2-R^1$, $-SO_2-N(R^5R^5)$, $-N(R^1)-SO_2-R^1$, $-COOR^1$, $-OCO-R^1$, $-CO-N(R^5R^5)$, $-N(R^1)-COR^1$, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, y un resto de anillo opcionalmente sustituido con R^4 , en el que dicho resto de anillo es piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, azetidinilo, ciclobutinilo o fenilo.

Cada R^3 puede ser independientemente R^2 , C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R^2 ; y cada R^4 puede ser independientemente halo, OH, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1R^1)$, $-COOH$, $-COOR^1$, $-NHCO-R^1$. Cada R^5 puede ser independientemente C_{1-4} alquilo o H, o alternatively dos R^5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales donde tal heteroátomo adicional es O o N en el que tal heterociclo está opcionalmente sustituido con $-OH$, $-NH_2$, $-N(R^1R^1)$, n-hidroxi C_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-COOR^1$; Cada m es independientemente 0, 1, 2, o 3.

[0009] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación y un excipiente adecuado.

[0010] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método de uso de un compuesto descrito que comprende la preparación de un medicamento.

[0011] En ciertas combinaciones se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación y un segundo medicamento. En diversas realizaciones de la divulgación, el segundo medicamento está indicado médicamente para el tratamiento de la esclerosis múltiple, el rechazo de trasplantes, el síndrome de dificultad respiratoria aguda o el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

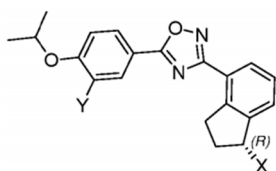
[0012] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método de activación o agonismo de un receptor del subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato comprende poner en contacto el subtipo de receptor 1 con un compuesto de la reivindicación 1. En diversas realizaciones de la descripción, el compuesto de la reivindicación 1 activa o agoniza el receptor del subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato a un grado mayor que el compuesto activa o agoniza un receptor del subtipo 3 de esfingosina-1-fosfato.

[0013] En ciertas realizaciones de la divulgación se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad en un paciente para el que la activación o agonismo de un receptor S1P₁ está indicado médicamente. En diversas realizaciones de la divulgación, la activación selectiva o agonismo de un receptor S1P₁, tal como con respecto a un receptor S1P₃, está médicamente indicado. En diversas realizaciones de la divulgación, la afección comprende esclerosis múltiple, rechazo de trasplante o síndrome de dificultad respiratoria aguda.

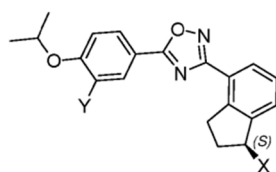
[0014] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para la síntesis quiral de ciertos compuestos que incluyen compuestos de la descripción. En ciertas otras realizaciones, la divulgación proporciona ciertos compuestos intermedios asociados con tales métodos de síntesis quiral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0015] Ciertas realizaciones de la presente divulgación comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I-R o I-S o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, homólogo, hidrato o solvato del mismo:



I-R



I-S

X puede ser $-NR^1R^1$ o $-OR^1$ e Y puede ser $-CN$, $-Cl$, $-CF_3$, I, $-COOH$, $-COOR^1$.

R^1 puede ser H, C_{1-4} alquilo, n-hidroxi C_{1-4} alquilo, $-SO_2-R^1$ o $-CO-R^1$. R^2 puede ser H, $-SO_2-R^3$, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R^2 , o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R^4 en el que dicho resto de anillo es piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, o fenilo. R^3 pueden ser H, C_{1-4}

alquilo, o $-\text{CO}-\text{R}^1$. Alternativamente, R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, o 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales donde tal heteroátomo adicional es O o N donde tal heterociclo está opcionalmente mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{OH}$, oxo, $-\text{NH}_2$, n-hidroxi C_{1-4} alquilo, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^2)$, y $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$.

Cada R^1 puede ser independientemente C_{1-4} alquilo o H y cada R^2 puede ser independientemente H, halo, OH, oxo, $=\text{NH}$, NH_2 , $-\text{COOH}$, F, $-\text{NHR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $-\text{SO}_2-\text{R}^1$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{SO}_2-\text{R}^1$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{OCO}-\text{R}^1$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{COR}^1$, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, y un resto de anillo opcionalmente sustituido con R^4 , en el que dicho resto de anillo es piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, azetidinilo, ciclobutinilo o fenilo.

Cada R^3 puede ser independientemente R^2 , C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R^2 ; y cada R^4 puede ser independientemente halo, OH, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^2)$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{NHCO}-\text{R}^1$. Cada R^5 puede ser independientemente C_{1-4} alquilo o H, o alternativamente dos R^5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales donde tal heteroátomo adicional es O o N en el que tal heterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^2)$, n-hidroxi C_{1-4} alquilo, $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^1$. Cada m es independientemente 0, 1, 2, o 3.

[0016] En ciertas realizaciones, los compuestos de la descripción tienen la estructura de Fórmula I-R o una farmacéuticamente aceptable sal, éster, profármaco, homólogo, hidrato o solvato del mismo. En otras realizaciones, los compuestos de la divulgación tienen la estructura de Fórmula I-S o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, homólogo, hidrato o solvato del mismo.

[0017] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que son sustancialmente enantioméricamente puros.

[0018] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que tienen una CE_{50} como un agonista del receptor de subtipo 1 SIP de tipo salvaje que es al menos diez veces más pequeña que la CE_{50} de compuesto tal como un agonista de un receptor de subtipo 1 SIP mutante que tiene una única mutación con respecto al receptor de subtipo 1 SIP de tipo salvaje tal que el 101° residuo de aminoácido se cambia de asparagina a alanina.

[0019] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que tienen una CE_{50} como un agonista del receptor de subtipo 1 SIP de tipo salvaje que es al menos veinte veces menor que la CE_{50} de tal compuesto como un agonista de un receptor de subtipo 1 SIP mutante que tiene una única mutación con respecto al receptor de subtipo 1 SIP de tipo salvaje tal que el 101° residuo de aminoácido se cambia de asparagina a alanina.

[0020] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que tienen un índice terapéutico de al menos 5 como se mide en ratas después de 5 o 14 días de la dosificación de ratas con el compuesto en el que el índice terapéutico se calcula como una relación de (i) la dosis más alta de dicho compuesto que logra un aumento menor o igual a un diez por ciento en la proporción de peso del pulmón al peso corporal terminal al final de dichos 5 o 14 días de dosificación, a (ii) la dosis de tal compuesto que logra un 50% de linfopenia en ratas. En ciertas realizaciones de la divulgación, tal índice terapéutico es al menos 10 y en ciertas realizaciones de la divulgación el índice terapéutico es al menos 20. En ciertas realizaciones de la divulgación, el índice terapéutico para un compuesto es al menos cinco veces mayor que el índice terapéutico para el enantiómero de tal compuesto.

[0021] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que tienen un índice terapéutico de al menos 5 como se mide en ratas después de 5 o 14 días de la dosificación de ratas con el compuesto en el que el índice terapéutico se calcula como una relación de (i) la dosis más alta de dicho compuesto que logra un aumento menor o igual a un diez por ciento en la proporción de peso del pulmón al peso corporal terminal al final de dichos 5 o 14 días de dosificación, a (ii) la dosis de tal compuesto que logra un 50% de linfopenia en ratas. En determinadas formas de realización de la divulgación, dicho índice terapéutico es de al menos 10 y en determinadas formas de realización de la divulgación el índice terapéutico es de al menos 20. En determinadas formas de realización de la divulgación, el índice terapéutico de un compuesto es mayor que el índice terapéutico para el enantiómero de dicho compuesto. En ciertas realizaciones de la divulgación, el índice terapéutico para un compuesto es al menos 150% del índice terapéutico para el enantiómero de tal compuesto.

[0022] En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que Y es Cl, en otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que Y es CF_3 y en otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que Y es CN. En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que Y es I. En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que Y es $-\text{COOH}$. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que Y es $-\text{COOR}^1$.

[0023] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que X es $-\text{NR}^1\text{R}^2$ en otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que X es $-\text{OR}^1$. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que X es $-\text{OR}^1$. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que X es $-\text{OH}$ y en otras realizaciones la descripción proporciona compuestos en los que X es $-\text{OCO}-\text{R}^1$.

[0024] En ciertas realizaciones la divulgación proporciona compuestos en los que R^1 es alquilo C_{1-3} ; en otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R^1 es H.

5 [0025] En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que R^1 es $-\text{COR}^1$; en otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que R^1 es $\text{SO}_2\text{-R}^1$. En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que R^1 es H.

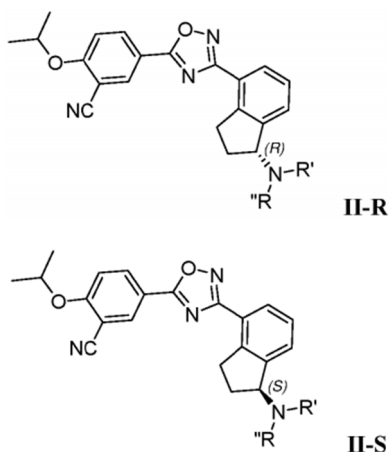
10 [0026] En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que R^2 es $-\text{SO}_2\text{-R}^3$; en otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que R^2 es C_{1-4} alquilo donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes definidos por R^2 . En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R^2 es $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-R}^2$ y cada R^a y cada R^b puede ser independientemente cualquiera de H, hidroxilo y metilo o donde R^a y R^b están enlazados al mismo carbono se pueden tomar juntos para formar oxo (es decir, con el carbono al que están unidos formando un resto carbonilo). En ciertas de tales realizaciones de la divulgación, n puede ser 0, 1, 2 o 3 y en ciertas realizaciones de la divulgación n es 2. En determinadas realizaciones de la divulgación, R^2 puede ser $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^5)$ o $-\text{COOH}$.

20 [0027] En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que R^3 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R^2 en ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R^2 es OH ; en otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R^2 es C_{1-3} alcoxi. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos donde R^3 es $(\text{CH}_2)_2\text{-OR}^1$.

25 [0028] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos donde Y es CN y X es $-\text{NH-SO}_2\text{-R}^3$. En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que R^3 es $-\text{C}_2\text{H}_5\text{-N}(\text{R}^5\text{R}^5)$ o $-\text{CH}_2\text{-CO-N}(\text{R}^5\text{R}^5)$. En determinadas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos en los que Y es CN y X es $-\text{NH-CO-N}(\text{R}^5\text{R}^5)$.

[0029] En ciertas realizaciones de la descripción X es $-\text{NH}_2$ y en ciertas de tales realizaciones de la descripción Y es CN .

30 [0030] En ciertas realizaciones la divulgación proporciona compuestos que tienen la estructura de Fórmula II-R o II-S o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, homólogo, hidrato o solvato de los mismos:



50 R^1 puede ser H, C_{1-4} alquilo, n -hidroxio C_{1-4} alquilo, $-\text{SO}_2\text{-R}^1$ o $-\text{CO-R}^1$; y R^2 puede ser H, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-R}^2$, o $-\text{SO}_2\text{-R}^3$. Alternativamente, R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo adicional donde tal heteroátomo adicional es O o N en donde tal heterociclo es opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, n -hidroxio C_{1-4} alquilo, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^1)$, $-\text{CO-N}(\text{R}^1\text{R}^1)$.

55 [0031] Cada R^a y cada R^b puede ser independientemente H, hidroxilo o metilo o R^a y R^b unido al mismo carbono pueden ser conjuntamente oxo.

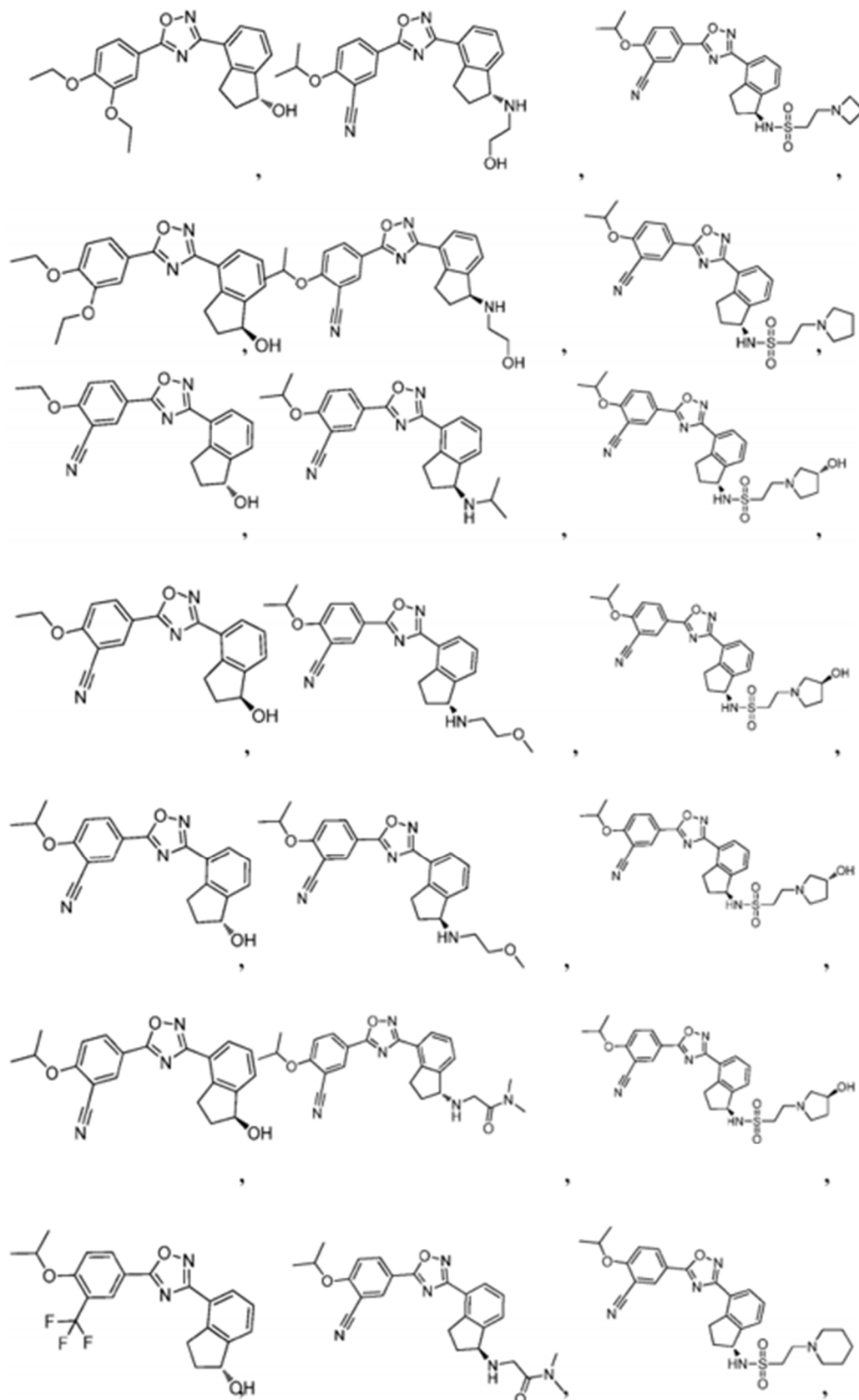
60 [0032] R^1 puede ser C_{1-3} alquilo o H; cada R^2 puede ser independientemente H, OH, oxo, NH_2 , $-\text{COOH}$, F, $-\text{NHR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^1)$, $-\text{SO}_2\text{-R}^1$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^1\text{R}^1)$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{OCO-R}^1$, $-\text{CO-N}(\text{R}^1\text{R}^1)$, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, o fenilo opcionalmente sustituido con R^4 .

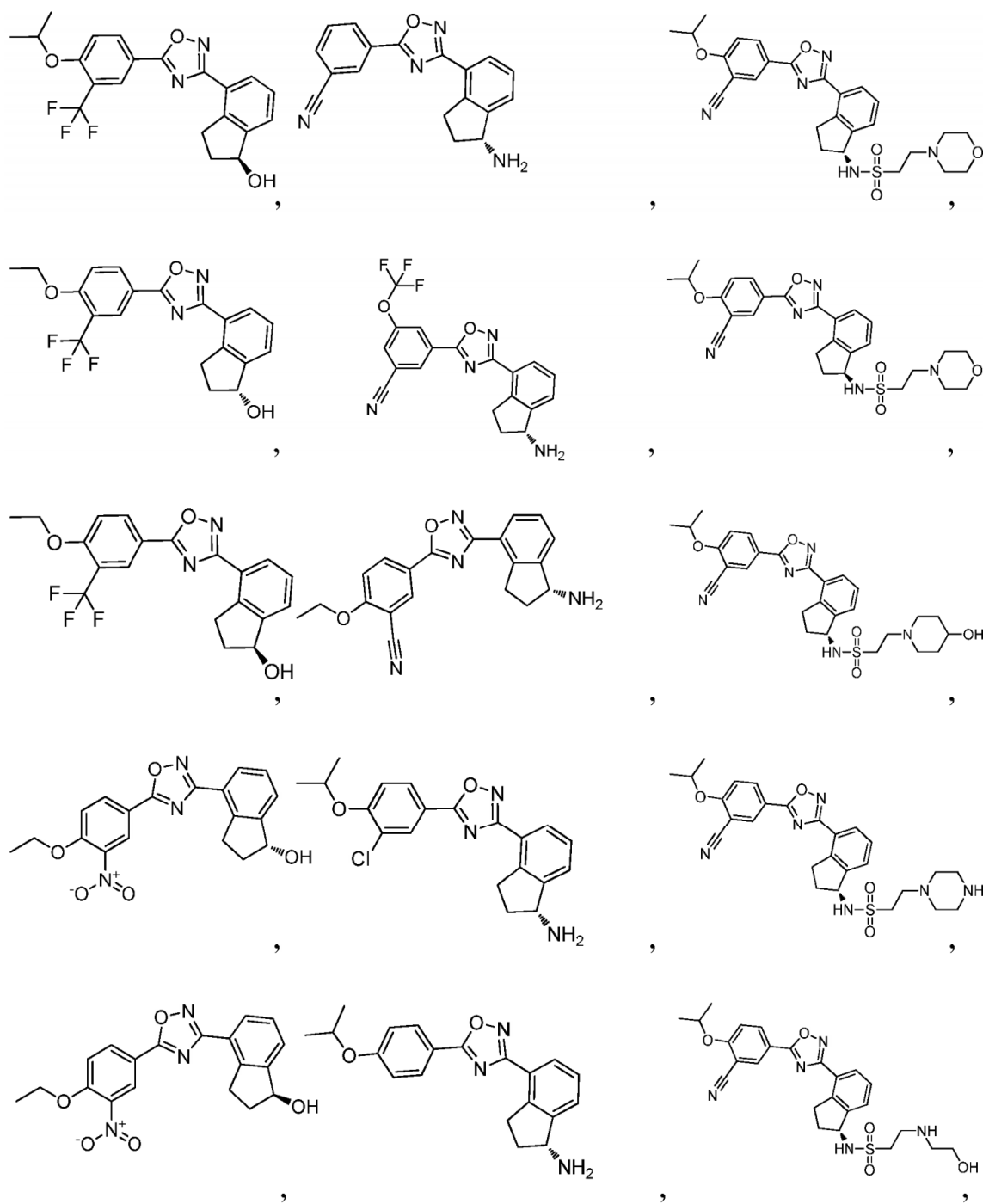
[0033] Cada R^3 puede ser independientemente $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_p\text{-R}^2$ o C_{1-4} alquilo; y cada R^4 puede ser halo, OH, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^1)$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^1$ o $-\text{NHCO-R}^1$.

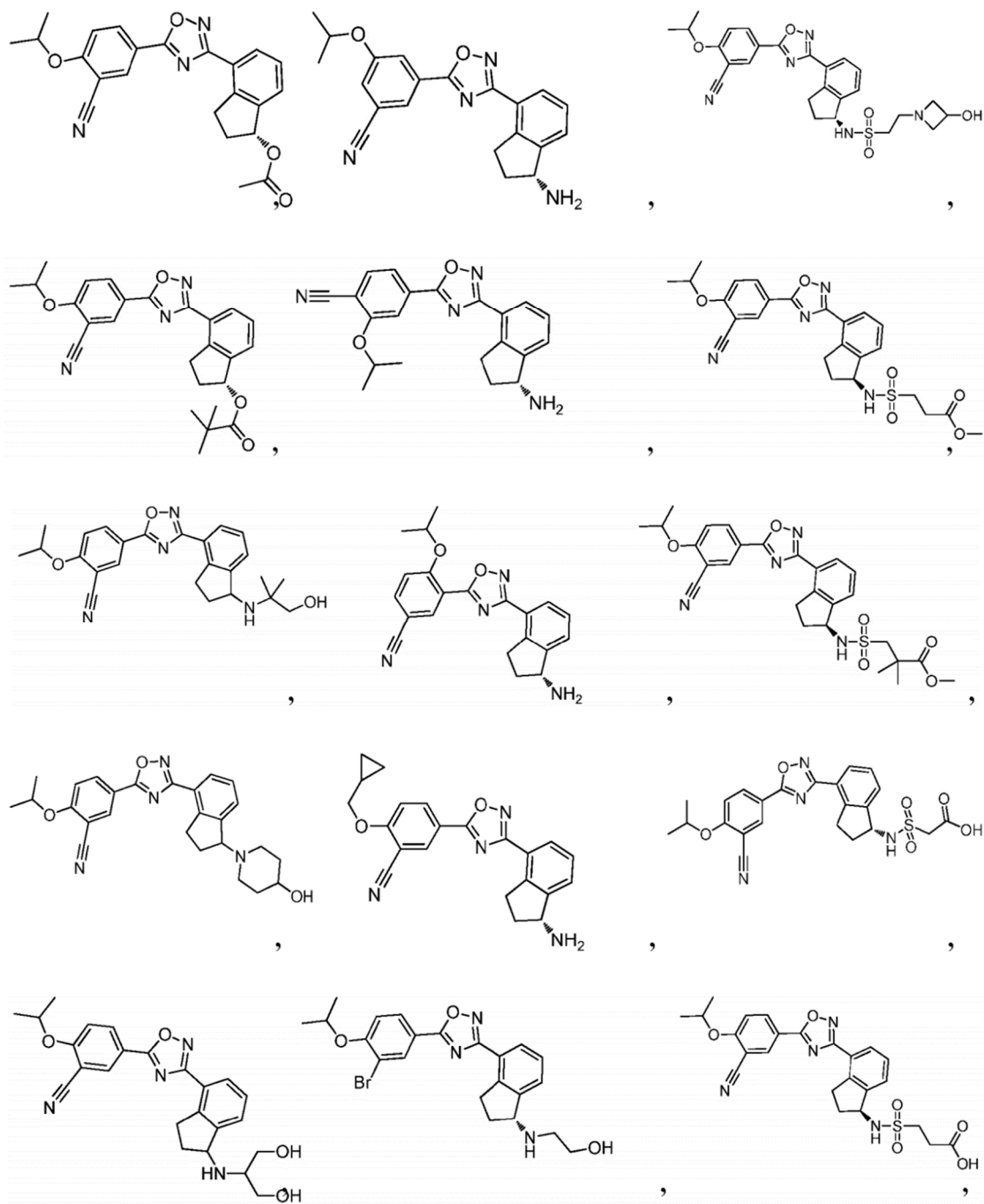
65 [0034] Cada n puede ser, independientemente, 1, 2, o 3, cada m puede ser independientemente 0, 1, 2, o 3, cada p puede

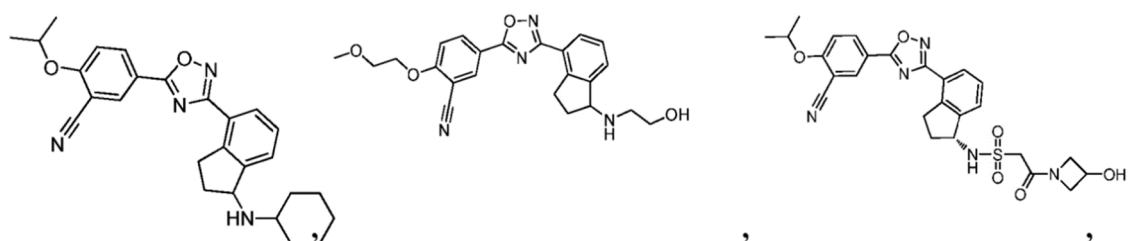
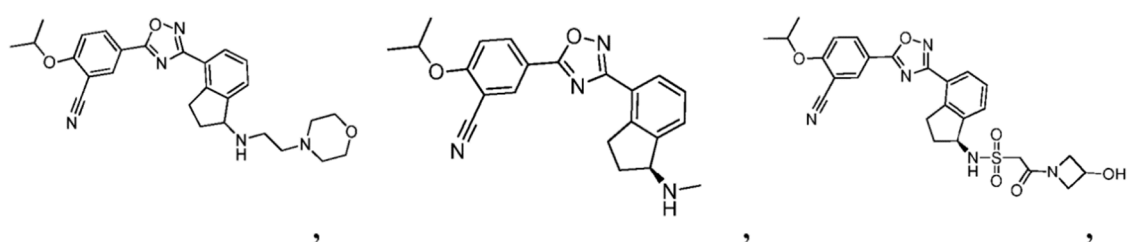
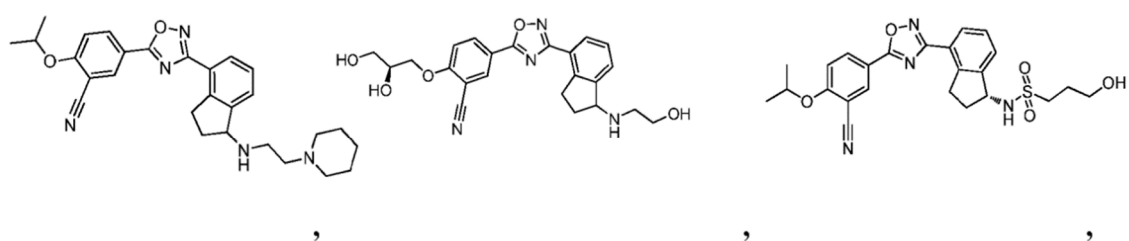
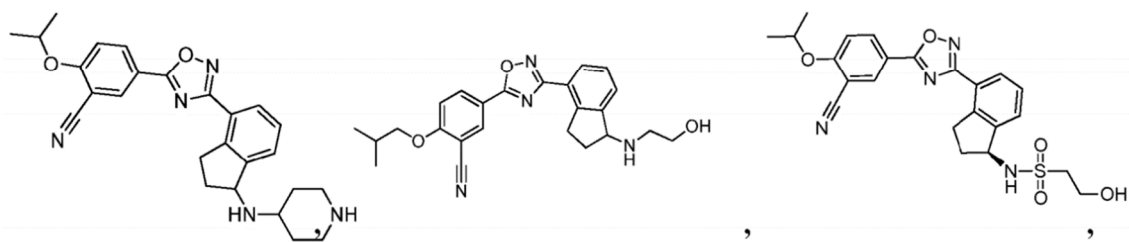
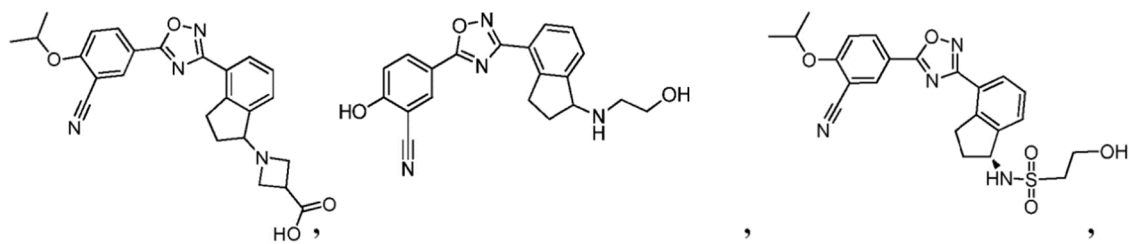
ser independientemente 0, 1, 2, o 3.

[0035] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona uno o más de los **compuestos 1-253**:

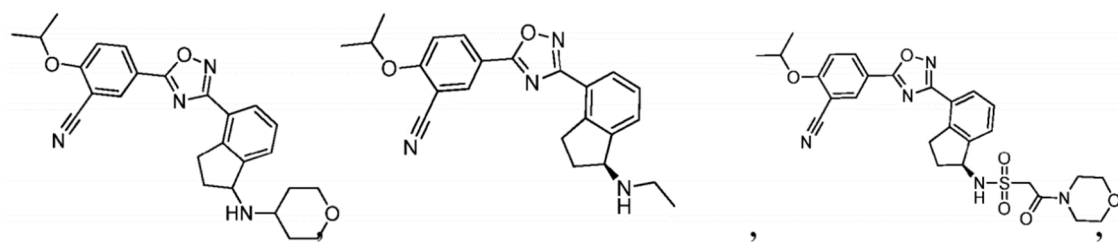




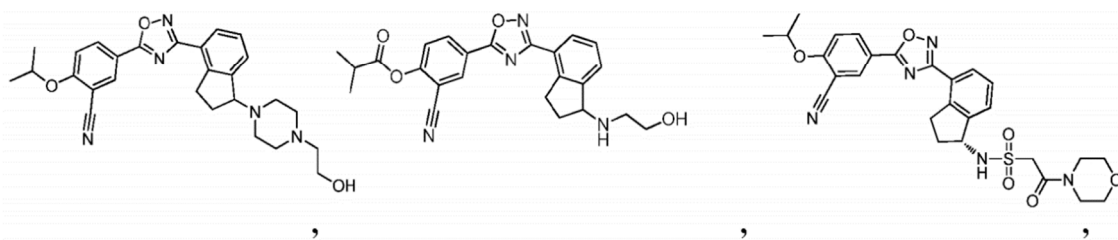




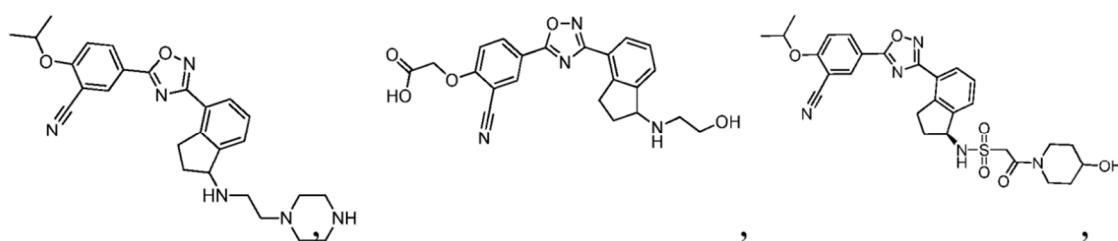
5



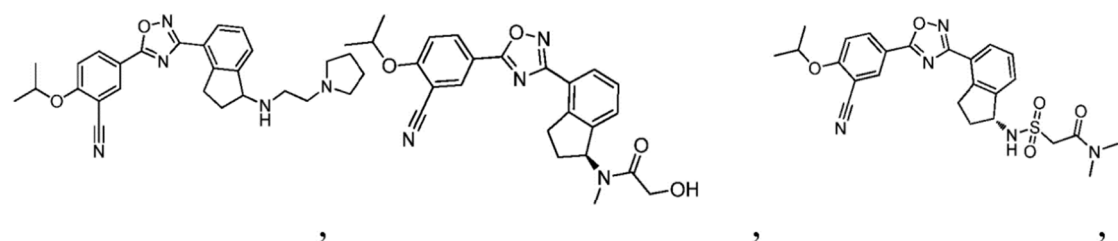
10



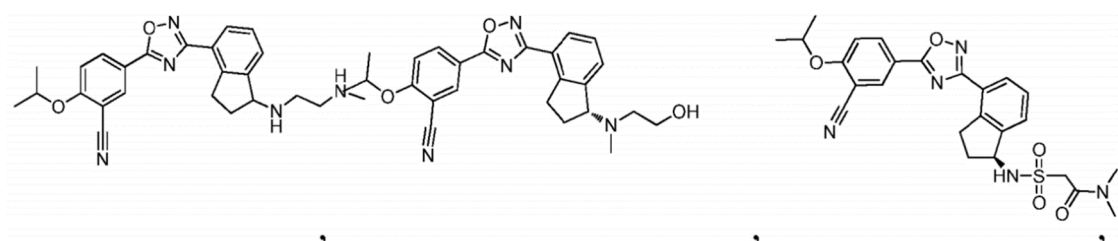
20



30

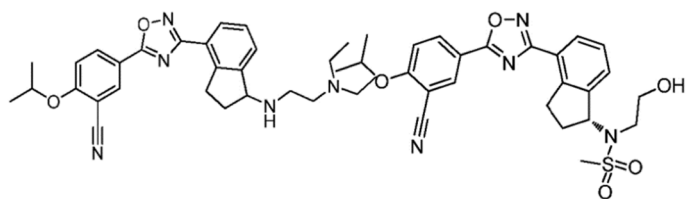


40

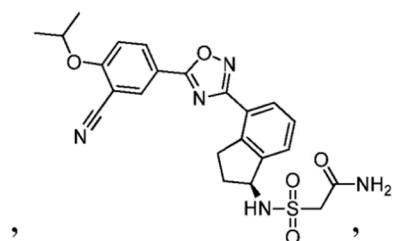


50

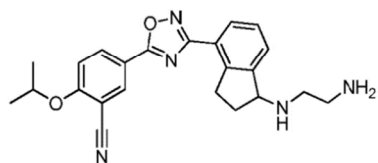
5



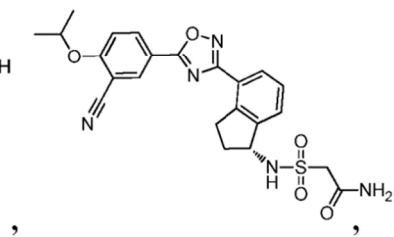
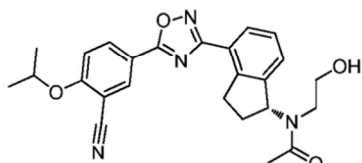
,



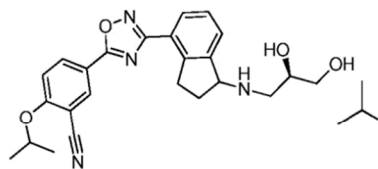
10



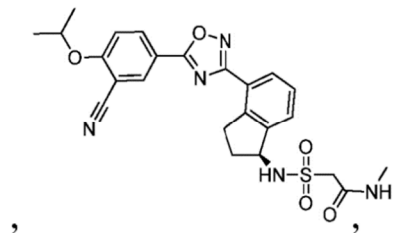
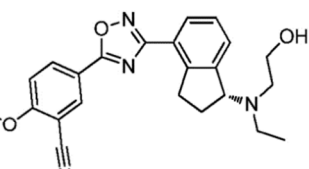
,



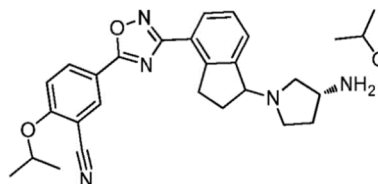
20



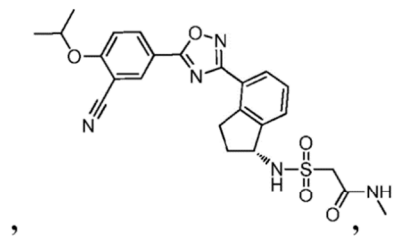
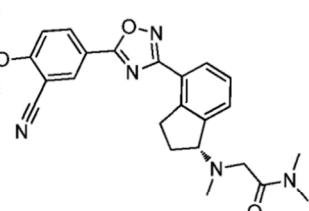
,



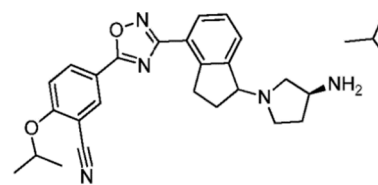
30



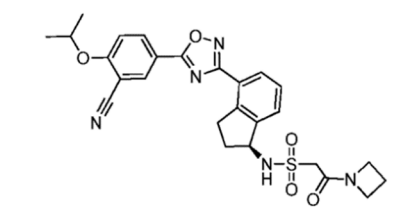
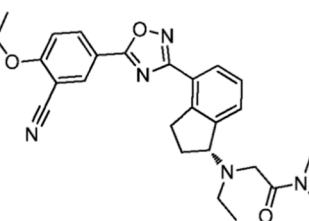
,



40

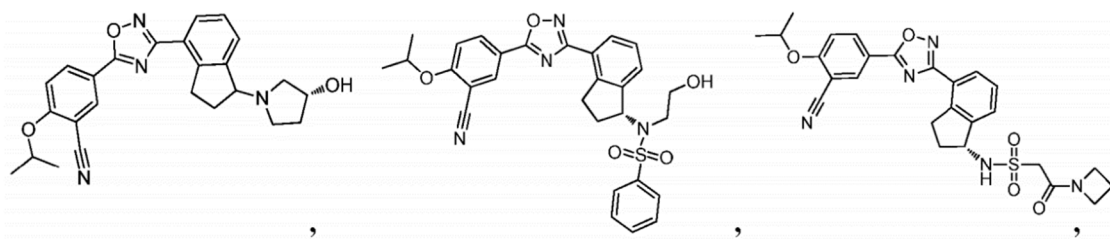


,

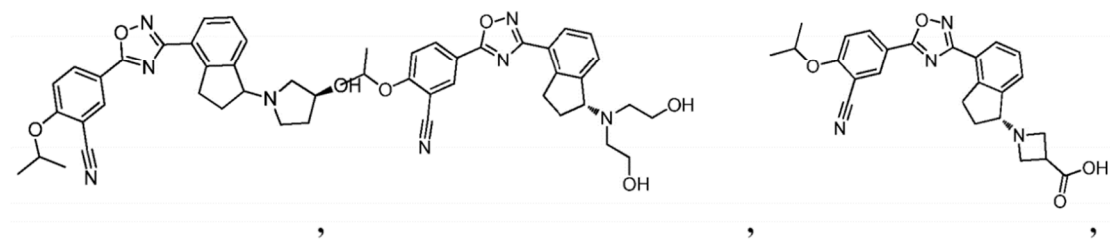


50

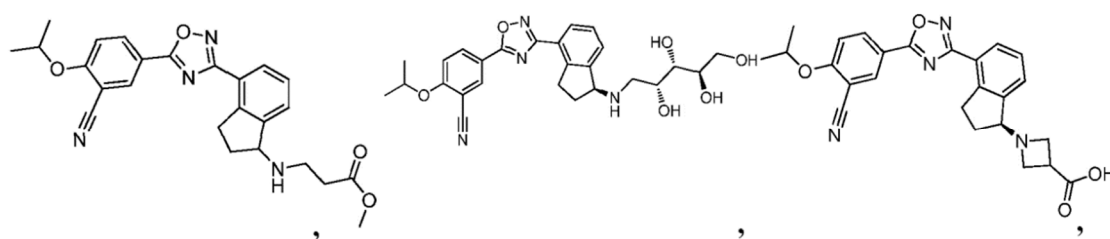
5



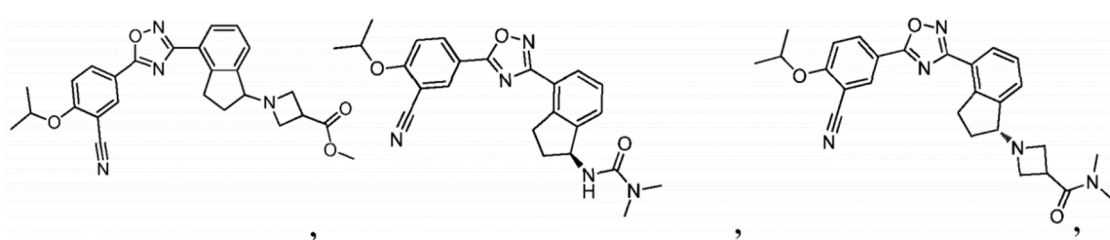
10



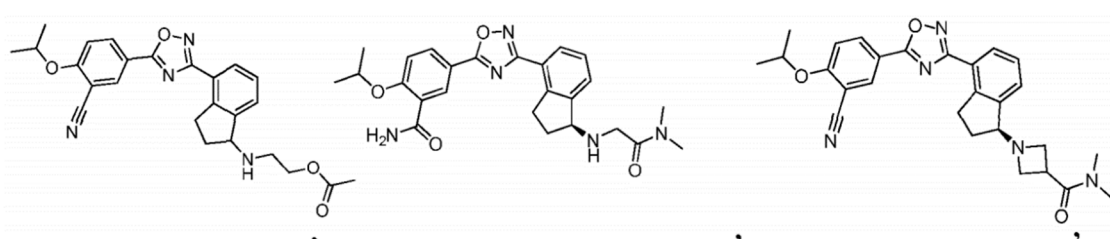
20



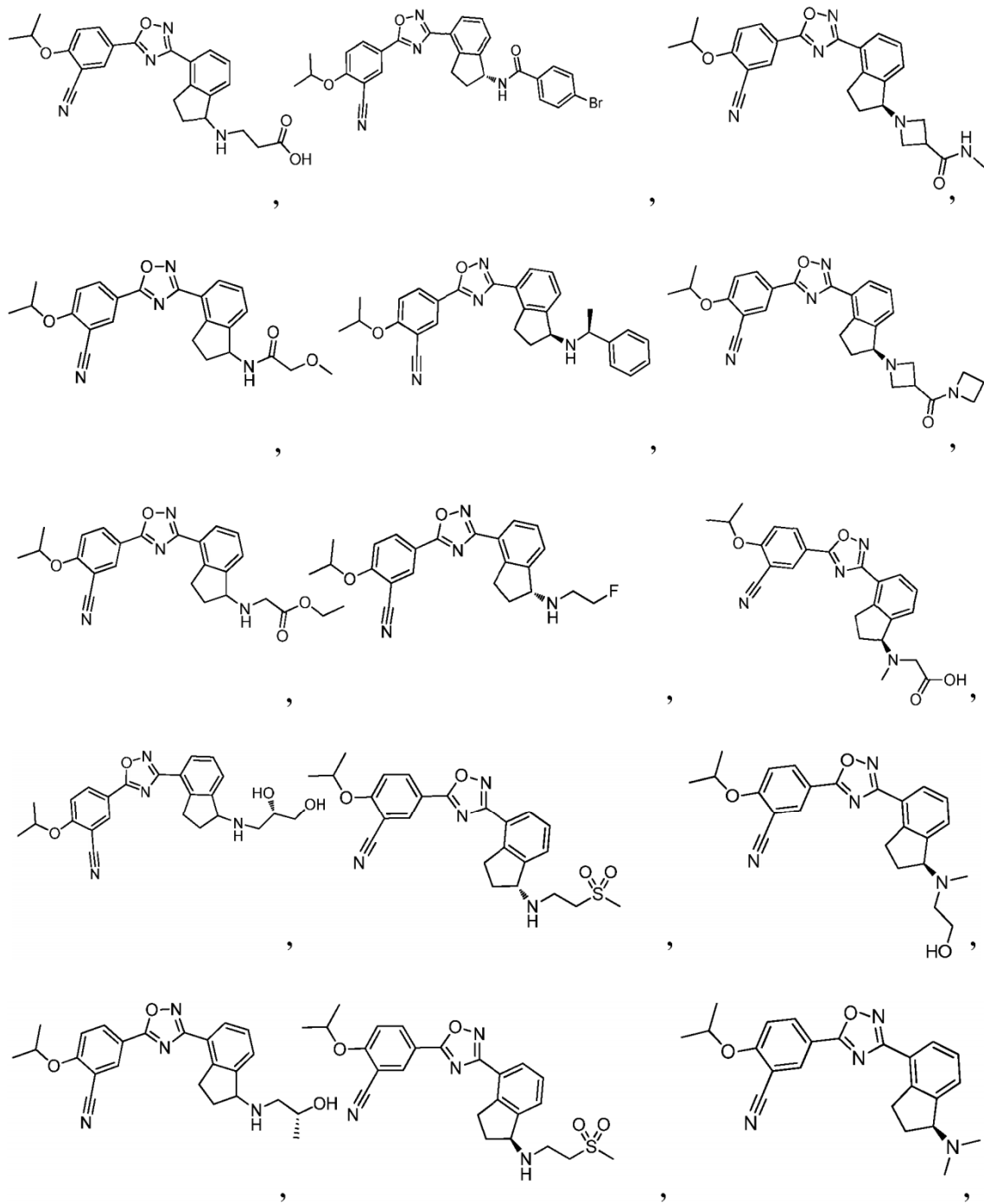
30

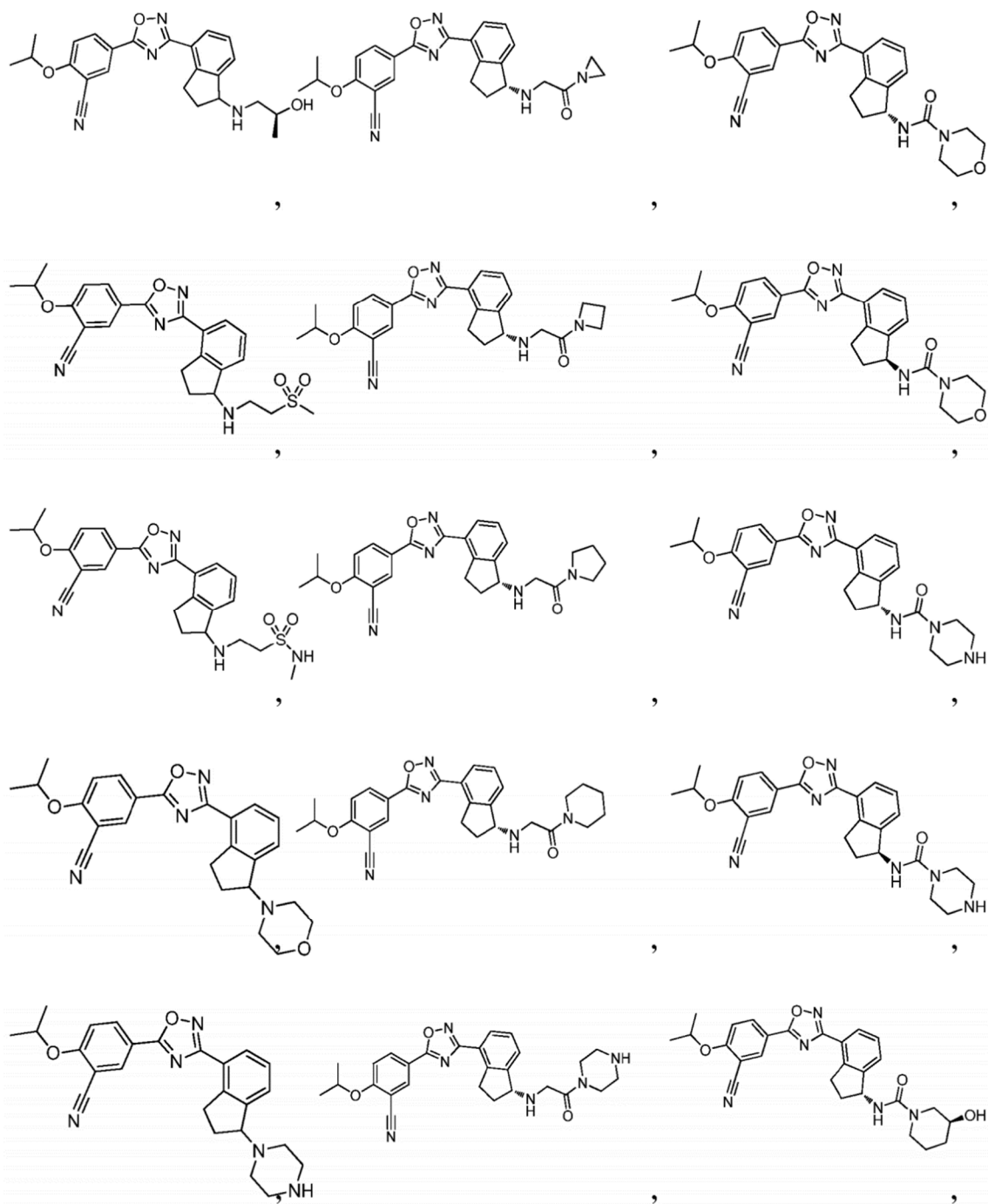


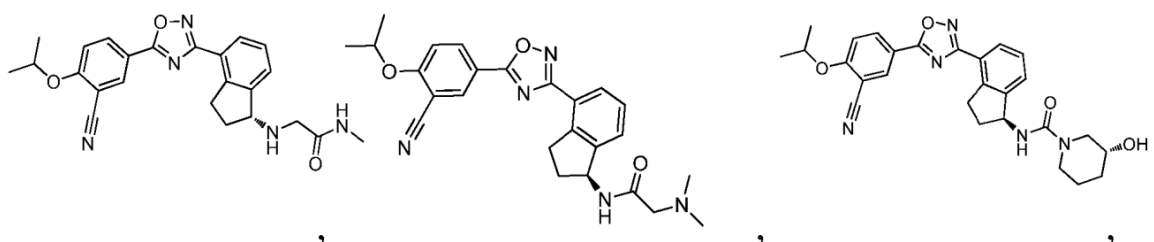
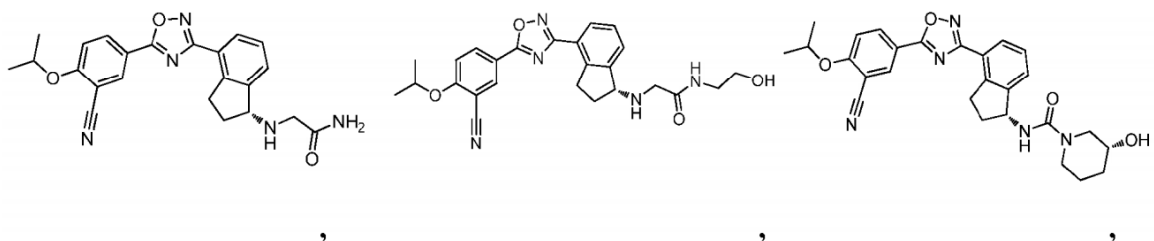
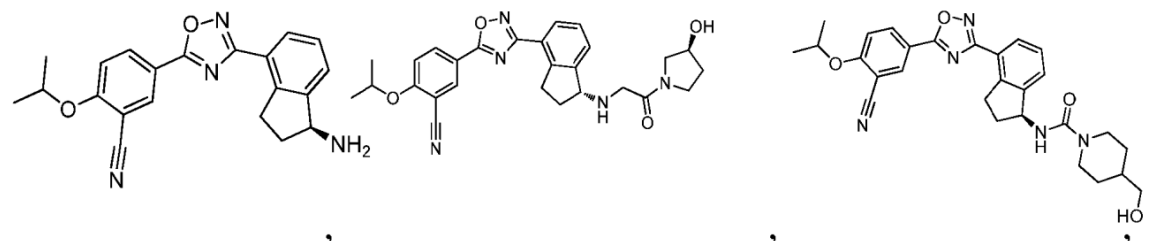
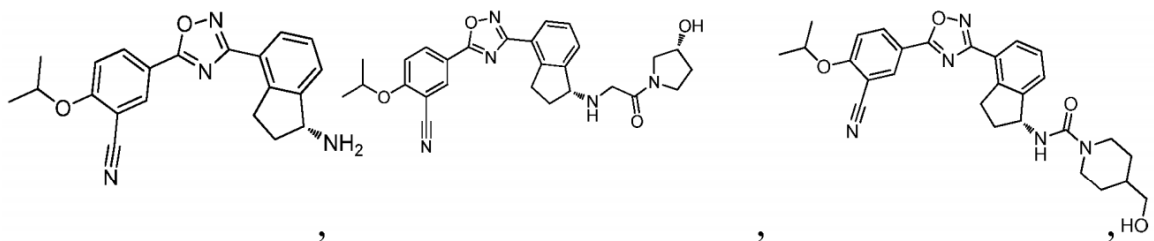
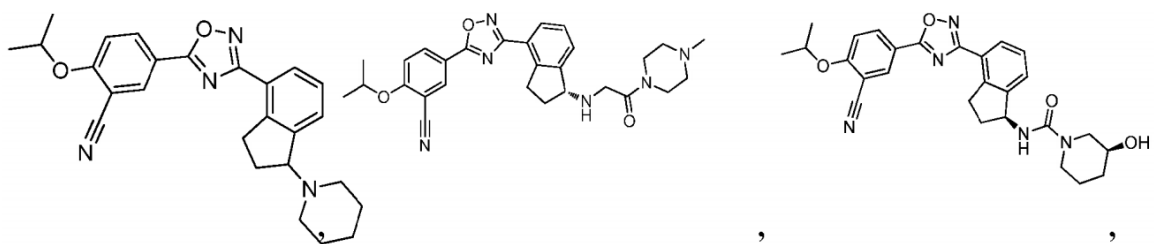
40



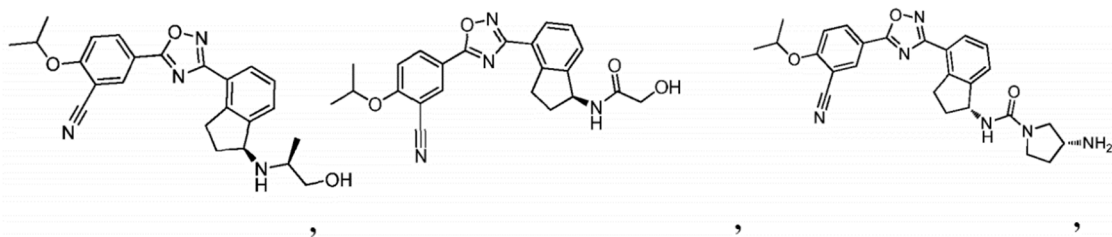
50



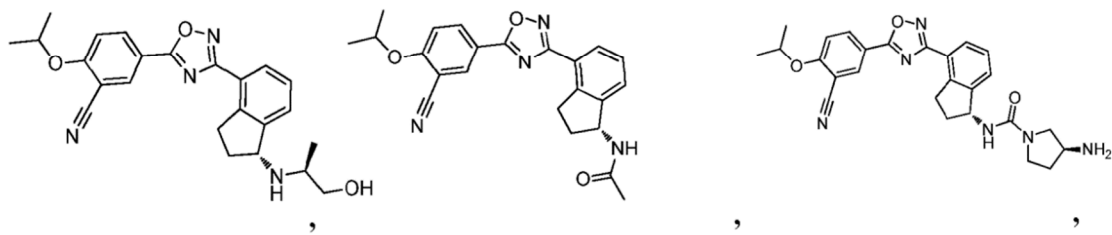




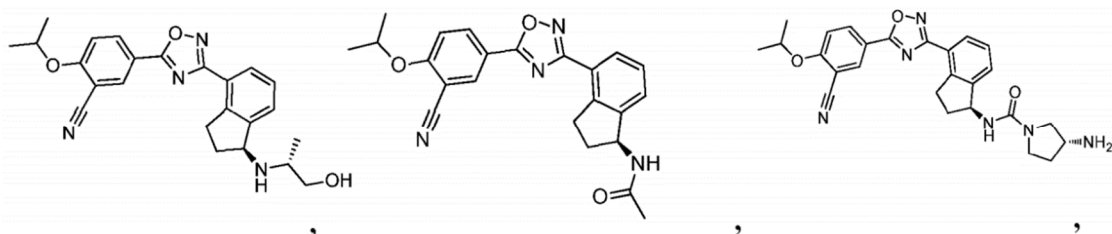
5



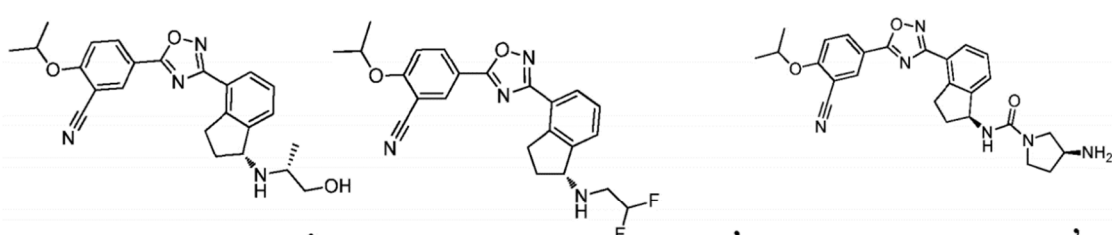
10



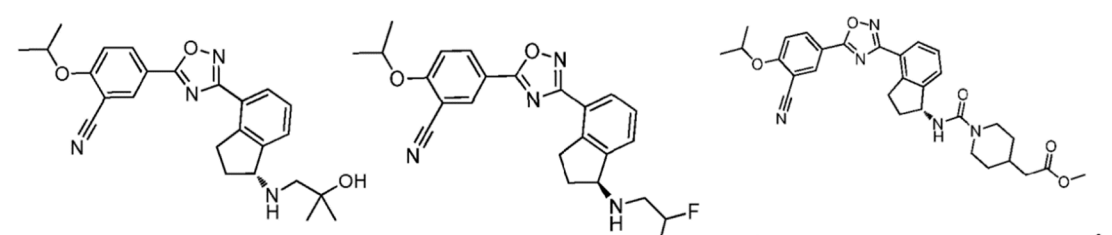
15



20



25



30



35

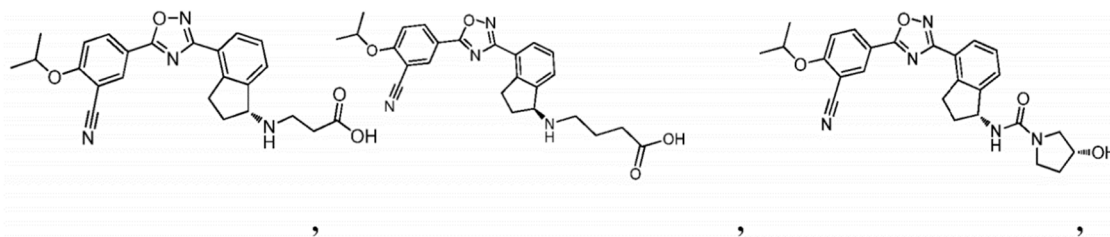
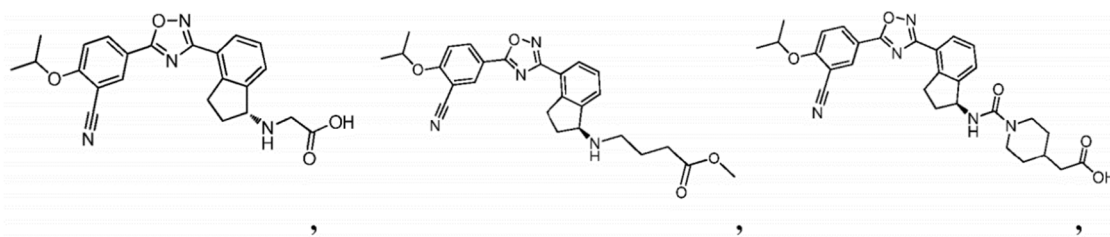
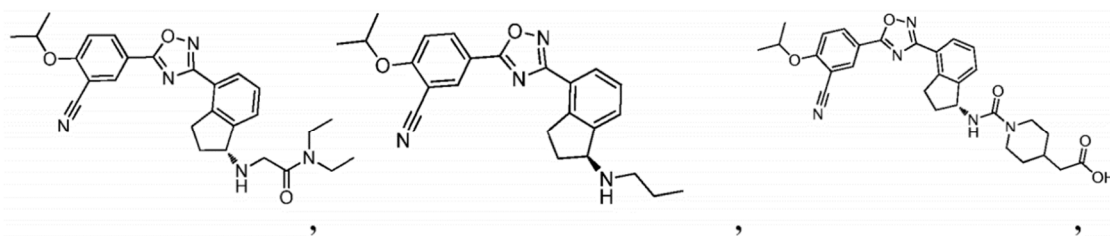
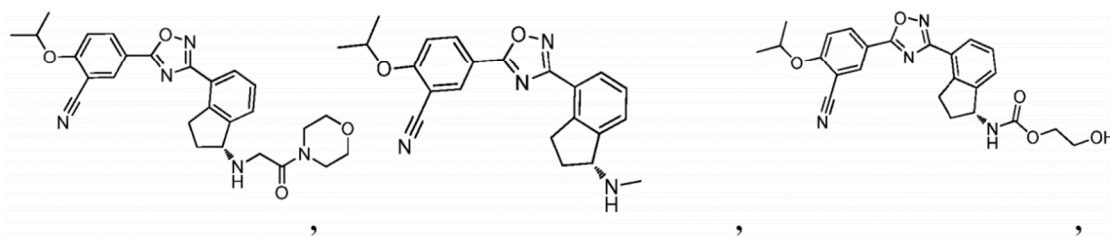
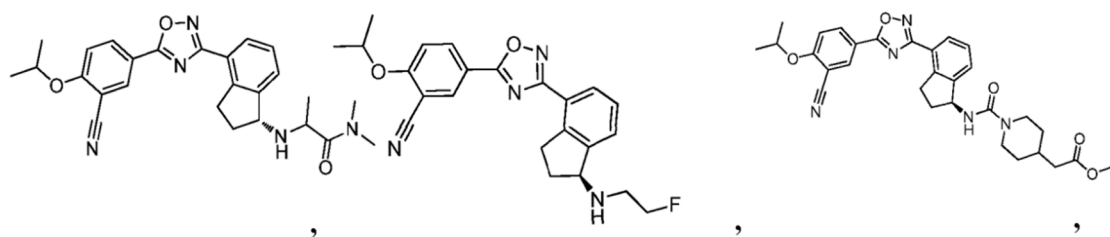


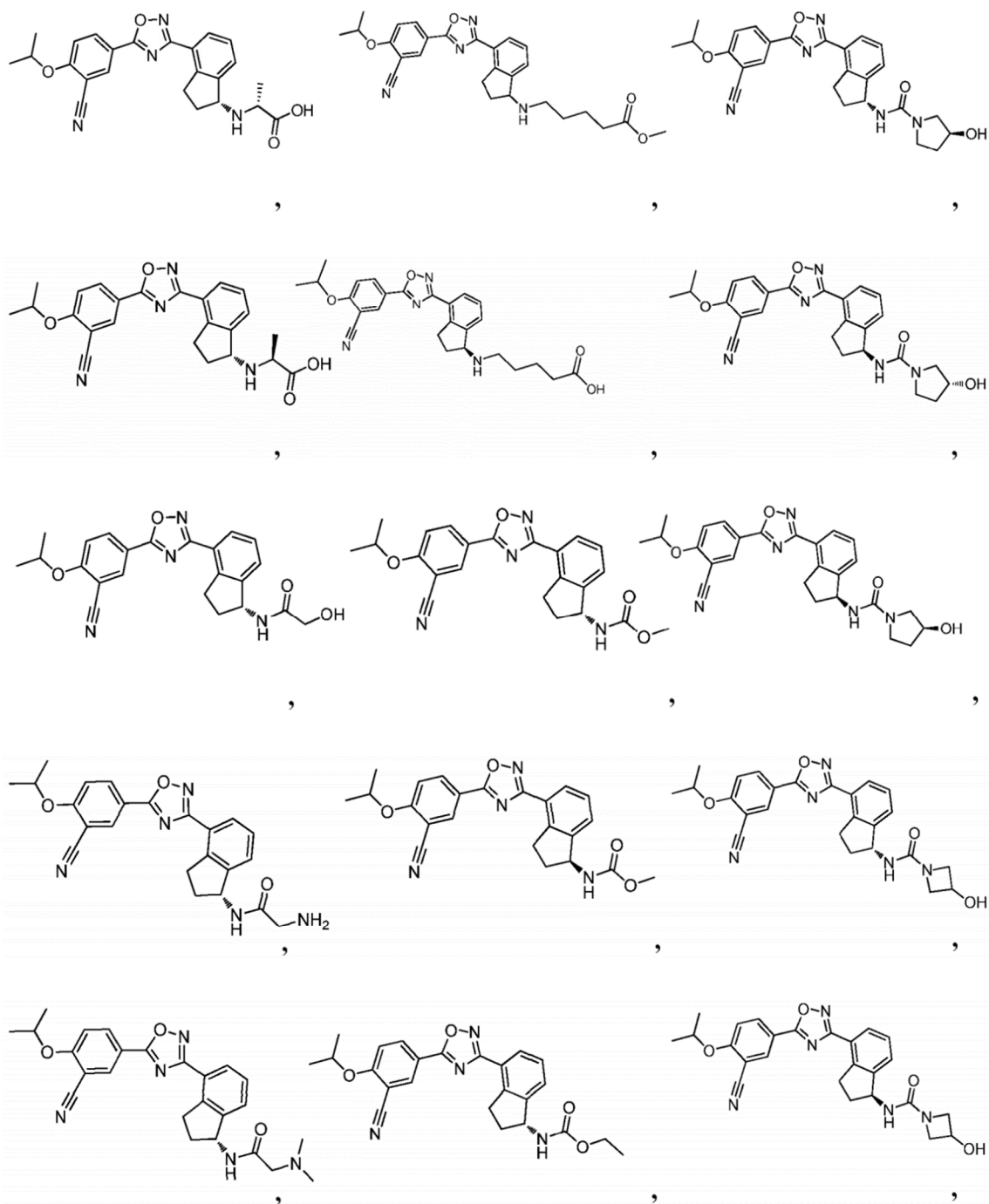
40

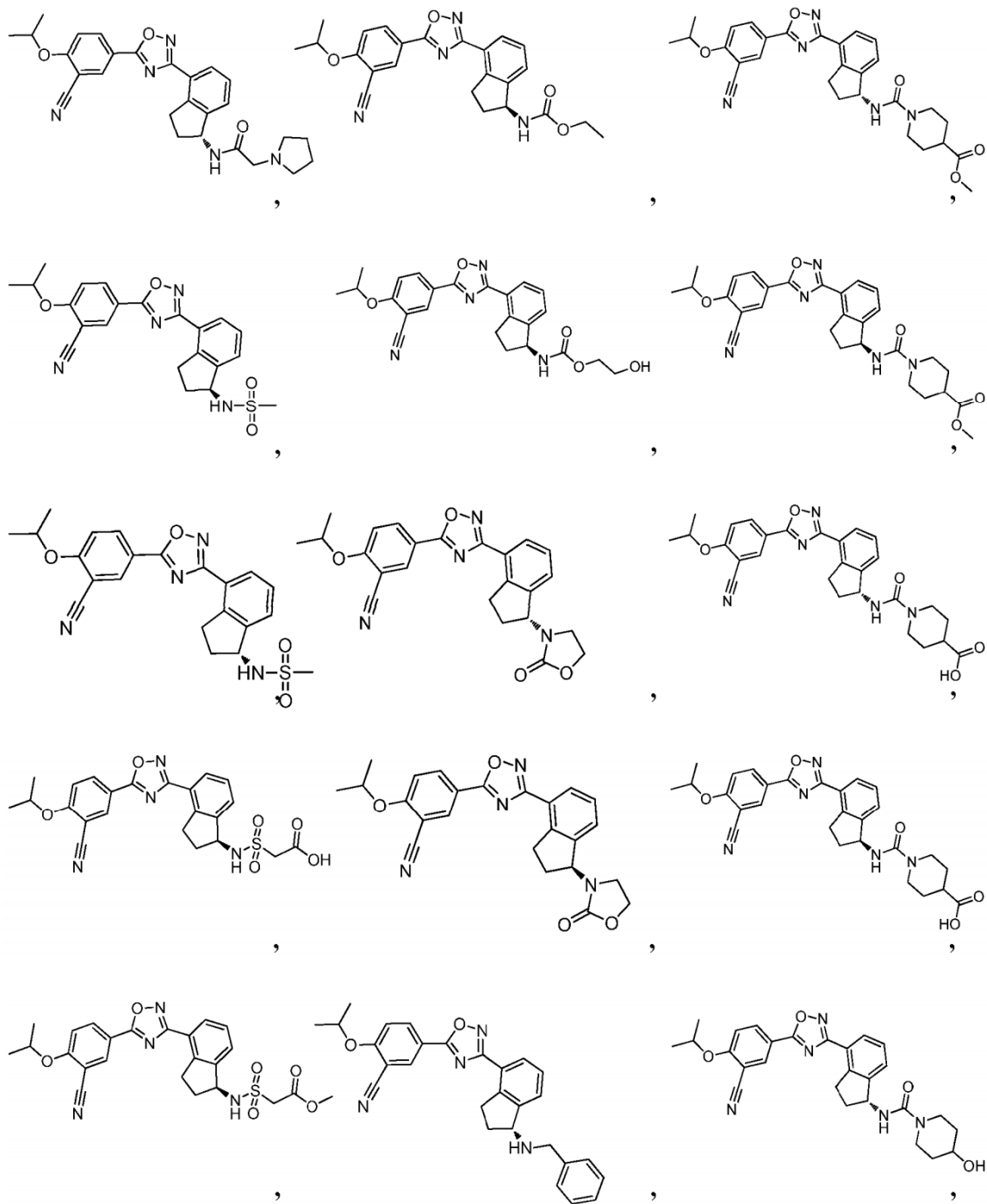
45

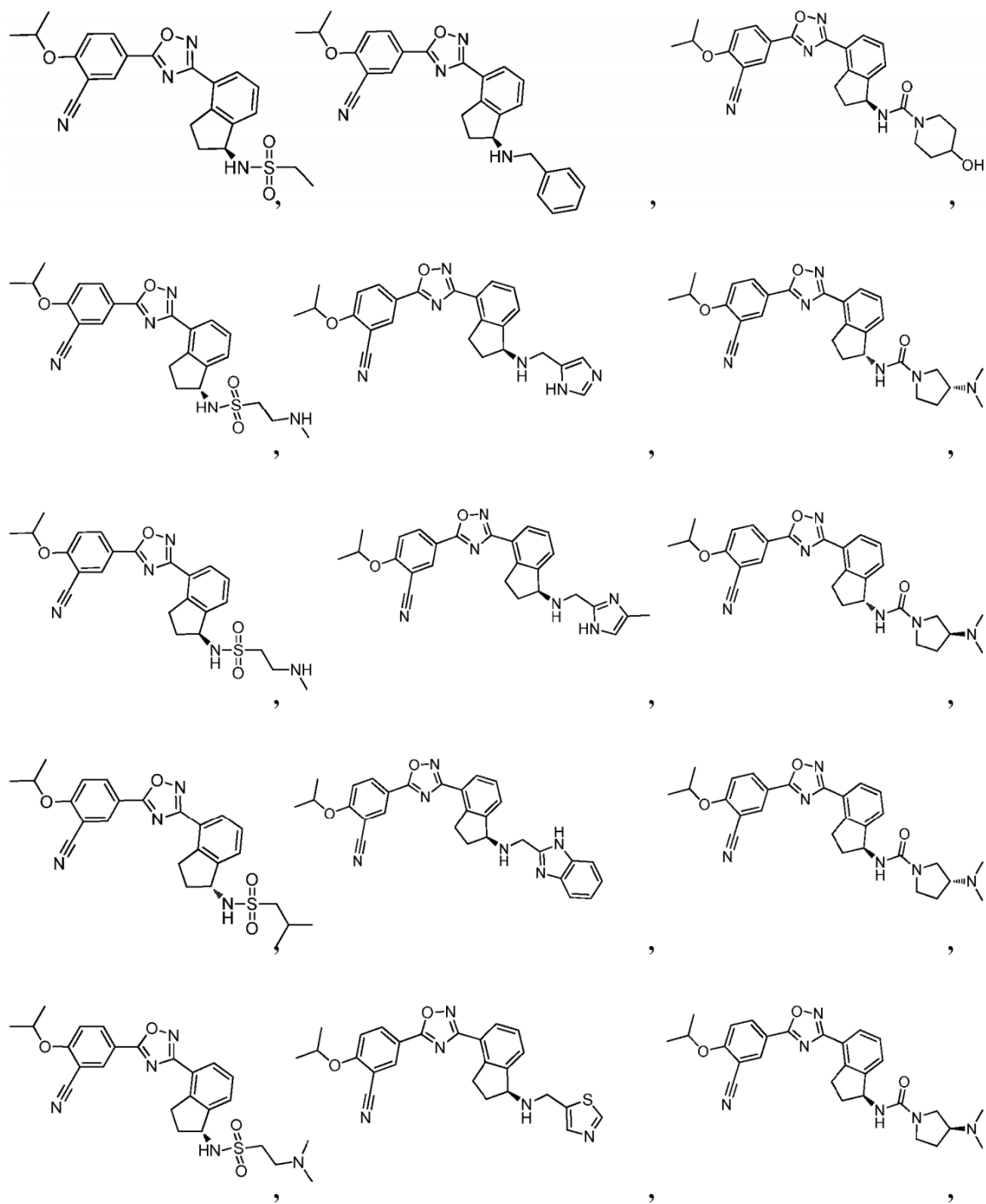
50

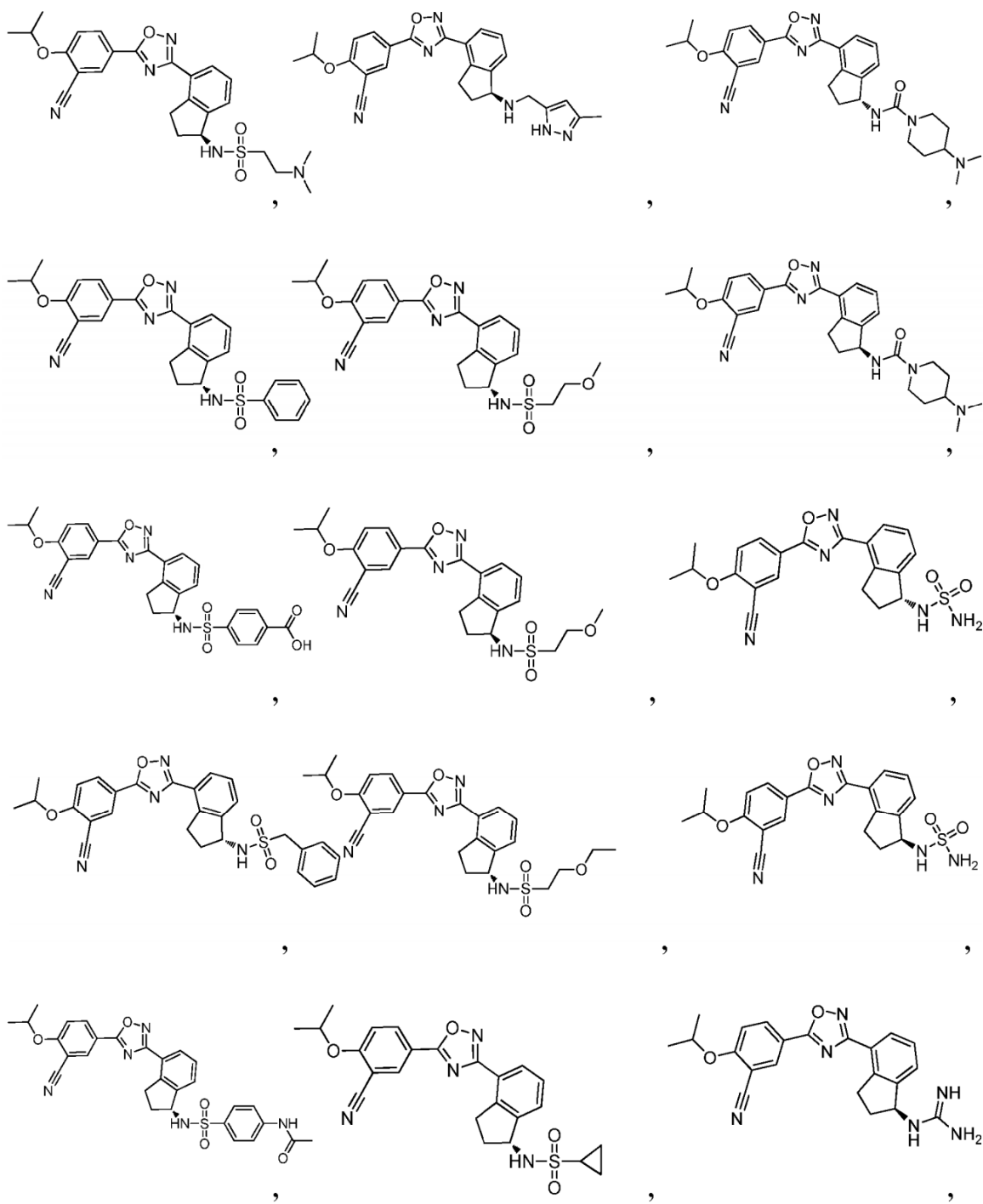
55

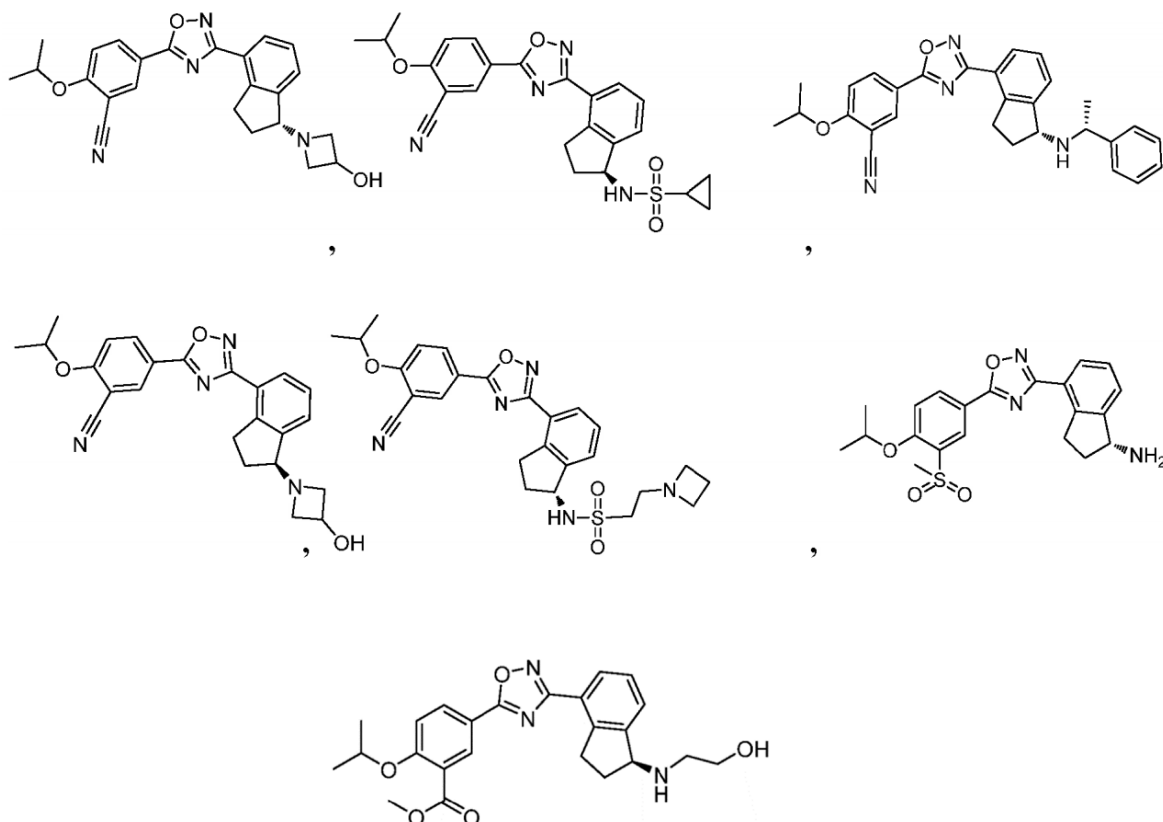












o cualquier sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato o profármaco del mismo. En algunas de tales realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos 49, 50, 85, 86, 90, 91, 138, 139, 163, 164, 186, 187, 211, 234, 235 y 241 o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable, éster, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, homólogo o profármaco del mismo. En algunas de tales realizaciones, la divulgación proporciona el compuesto 50, 86 o 139 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, tautómero, solvato, hidrato, homólogo o profármaco del mismo. En algunas de tales realizaciones, la divulgación proporciona el compuesto 163 o 186 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, tautómero, solvato, hidrato, homólogo o profármaco del mismo. En algunas de tales realizaciones, la divulgación proporciona el compuesto 211, 234 o 241 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, tautómero, solvato, hidrato, homólogo o profármaco del mismo.

[0036] En ciertas realizaciones de la descripción, un compuesto descrito de fórmula I se proporciona en el que el compuesto tiene al menos un centro quiral y es sustancialmente enantioméricamente puro.

[0037] En otras realizaciones de la descripción, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito de fórmula I se proporciona y un excipiente adecuado.

[0038] En otras realizaciones de la descripción, una combinación farmacéutica que comprende un compuesto dado a conocer y se proporciona un segundo medicamento. En todavía otras realizaciones, una combinación farmacéutica que comprende un compuesto revelado y un segundo medicamento es

[0039] proporcionado en el que el segundo medicamento está indicado médicamente para el tratamiento de la esclerosis múltiple, trasplante de rechazo, o síndrome de distrés respiratorio del adulto.

[0040] En ciertas realizaciones de la divulgación, se proporciona un método de uso de un compuesto descrito para la preparación de un medicamento.

[0041] En ciertas realizaciones de la descripción, un método de activación o agonismo de un receptor del subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato poniéndose en contacto con el subtipo de receptor 1 con una cantidad eficaz de un compuesto descrito. En realizaciones adicionales de la divulgación, se proporciona un método de activación o agonismo de un receptor de subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato poniendo en contacto el receptor de subtipo 1 con una cantidad eficaz de un compuesto divulgado, en el que el compuesto activa o agoniza el receptor de subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato en mayor medida que el compuesto activa o agoniza un receptor de subtipo 3 de esfingosina-1-fosfato. En realizaciones adicionales de la divulgación, un método de activación o agonismo de un receptor del subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato por contacto se proporciona el subtipo de receptor 1 con una cantidad eficaz de un compuesto descrito, en el que el receptor de subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato está dispuesto dentro de un mamífero vivo.

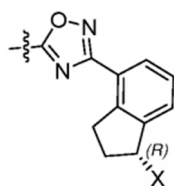
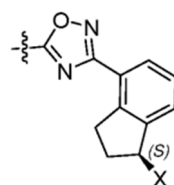
[0042] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método para el tratamiento de una afección en un paciente para que la activación o agonismo de un receptor de subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato está médicamente indicado, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito al paciente con una frecuencia y durante un tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente. En realizaciones adicionales de la divulgación, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un paciente para el que la activación o agonismo de un receptor de subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato está médicamente indicado, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado al paciente con una frecuencia y durante un tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente, en el que la activación selectiva o el agonismo de un receptor de subtipo 1 de SIP con respecto a otros subtipos de receptor de SIP está médicamente indicado. En otras realizaciones más de la divulgación, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un paciente para el que la activación o agonismo de un receptor de subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato está médicamente indicado, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado al paciente con una frecuencia y durante un período de tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente, en el que el mal estado comprende el rechazo de órganos o tejidos trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por el trasplante; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide; síndrome de distrés respiratorio agudo; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; influenza; cáncer; eritematoso sistémico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I y II; uveítis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía crónica del injerto; enfermedades autoinmunes posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel; manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente; soriasis; dermatitis atópica; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; pénfigoide ampoloso; epidermolisis ampolosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis primaveral; queratitis queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; Úlcera de Mooren; queratitis ulcerosa; escleritis; Oftalmopatía de Graves; Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma por polvo; asma crónica o empedernida; asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias; bronquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedades celíacas; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón gordo; miocarditis; infarto cardíaco; arteriosclerosis; síndrome de aortitis; caquexia por enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; sarcoidosis; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nudosa; Corea de Huntington; Corea de Sydenham; miocardosis; esclerodermia; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de la encía, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dentis; alopecia de patrón masculino o alopecia senilis; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión de órganos por isquemia-reperusión que se produce tras la conservación; choque de endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; malignidad de origen linfóide; linfocítico agudo o crónico; leucemias; linfoma, soriasis; lesión pulmonar inflamatoria, enfisema pulmonar; cataracta; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrices vítreas; enfermedad inflamatoria de los ojos; quemadura corneal por álcalis; eritema de dermatitis; dermatitis del globo; dermatitis del cemento; gingivitis; periodontitis; septicemia; pancreatitis; carcinogénesis; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; falla hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de aparición tardía; insuficiencia hepática "aguda sobre crónica". En otras realizaciones más de la divulgación, la afección es uno o más de rechazo de órganos o tejidos trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por el trasplante; síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia gravis; alergias al polen; diabetes tipo I; prevención de la psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; influenza; enfermedades autoinmunes posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; y metástasis de carcinoma. En otras realizaciones más, la afección es gripe, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, síndrome de dificultad respiratoria aguda o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

[0043] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporcionan métodos para el uso de un compuesto descrito para la preparación de un medicamento adaptado para el tratamiento de un trastorno o una malcondition el que la activación o inhibición de un receptor de subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato está indicado médicamente.

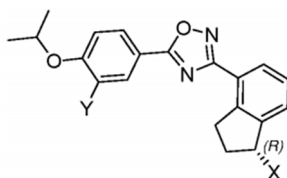
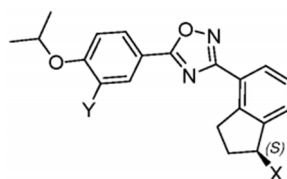
[0044] En ciertas realizaciones la invención proporciona un método para la síntesis quiral de un compuesto que comprende un resto de indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros de la fracción de indano en el que el compuesto se enriquece enantioméricamente con respecto al carbono quiral, de acuerdo a la reivindicación 1. En ciertas realizaciones de la divulgación, el método de la divulgación proporciona las etapas de (i) proporcionar un

compuesto que comprende un resto indano donde el anillo el carbono del anillo de cinco miembros del resto indano donde se desea la sustitución quiral está oxo sustituido en dicho carbono; y (ii) hacer reaccionar tal compuesto con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en Corey Bakshita Shibata-oxazaborolidina y una sulfonamida quiral de la forma $RS(=O)NH_2$ donde R es un grupo voluminoso [por ejemplo, t-butilo]. En determinadas realizaciones de la divulgación, R es t-butilo, sec-butilo, isopropilo, ciclopropilo, adamantilo, C_{3-6} alquilo ramificado o C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente puenteado. En algunas de dichas realizaciones de la divulgación, el reactivo quiral es una Shibata-oxazaborolidina de Corey Bakshita y el compuesto que comprende un resto indano está enriquecido enantioméricamente con respecto a un enlace carbonoxígeno en un carbono del anillo del anillo de cinco miembros del resto indano. En realizaciones adicionales de la divulgación, el reactivo quiral es (R)-(-)-(2)-metil-CBS-oxazaborolidina o (S)-(-)-(2)-metil-CBS-oxazaborolidina.

[0045] En ciertas realizaciones de la descripción, el compuesto que comprende un resto de indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros de la fracción indano es un compuesto que comprende un resto de oxadiazol-indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros de la fracción de indano de Fórmula **III-R** o **III-S**:

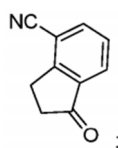
**III-R****III-S**

[0046] En ciertas realizaciones de la descripción, la invención proporciona un método para la síntesis quiral de la estructura de la Fórmula **I-R** o **I-S** o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, homólogo, hidrato o solvato del mismo:

**I-R****I-S**

[0047] Cuando X y Y son como se han definido anteriormente y donde el compuesto se enriquece enantioméricamente con respecto al carbono quiral. En tales realizaciones, el método de la divulgación proporciona los pasos de

(i) proporcionar el compuesto



y

(ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una Shibata-oxazaborolidina de Corey Bakshita y una sulfonamida quiral de la forma $RS(=O)NH_2$ donde R es un grupo

voluminoso [por ejemplo, t-butilo, alquilo ramificado o cicloalquilo]; y

(iii) formar un centro quiral en el carbono del resto indano previamente unido al grupo oxo ya sea haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente reductor adecuado junto con el reactivo quiral en el paso (ii) o haciendo reaccionar el resultado de la reacción de dicho compuesto con un agente reductor adecuado.

[0048] En ciertas de dichas realizaciones de la descripción, el reactivo quiral es una Corey Bakshita Shibata-oxazaborolidina y X es -OR^m. En realizaciones adicionales de la descripción, el reactivo quiral es (R)-(-)-(2)-metil-CBS-oxazaborolidina o (S)-(-)-(2)-metil-CBS-oxazaborolidina.

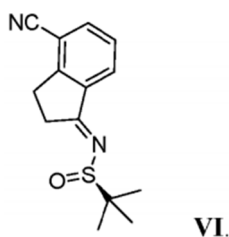
[0049] En ciertas de dichas realizaciones de la descripción el reactivo quiral es RS(=O)NH₂ donde R es alquilo o cicloalquilo ramificado y X es -NR^mRⁿ. En otras realizaciones de este tipo de la divulgación, el reactivo quiral es t-Bu-S(=O)NH₂.

[0050] En ciertas de dichas realizaciones de la descripción de un reactivo reductor adecuado incluye un borohidruro tal como BH₃-DMS o NaBH₄.

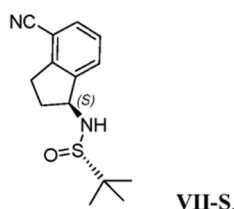
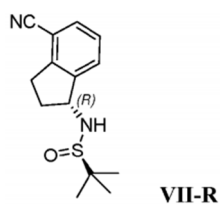
[0051] Los pasos adicionales para la preparación de tales compuestos pueden ser adaptados a partir de los métodos de síntesis descritos en el presente documento incluyendo recristalización y otros procesos para la purificación.

[0052] En ciertas de dichas realizaciones, la descripción proporciona un método de síntesis de un compuesto quiral de la invención al (i) proporcionar un compuesto que comprende un resto de indano en el que el carbono de anillo del anillo de cinco miembros de la fracción de indano donde se desea la sustitución quiral es oxo sustituido en dicho carbono; (ii) hacer reaccionar tal compuesto con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en un Corey Bakshita Shibata-oxazaborolidina y una sulfonamida quiral de la forma RS(=O)NH₂ donde R es un grupo voluminoso [por ejemplo, t-butilo u otro grupo ramificado alquilo o cicloalquilo]; y (iii) formar un centro quiral en el carbono del resto indano previamente unido al grupo oxo ya sea haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente reductor adecuado junto con el reactivo quiral en el paso (ii) o haciendo reaccionar el resultado de la reacción de dicho compuesto con un agente reductor adecuado.

[0053] En ciertas realizaciones, el compuesto que comprende un resto indano proporcionada en el paso (i) se pone en contacto con el reactivo quiral a la forma en el paso (ii) Fórmula VI:

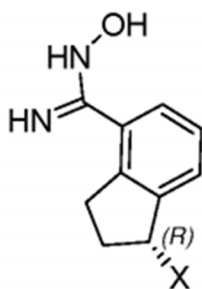


[0054] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula VII-R o VII-S está formado en el paso (iii):

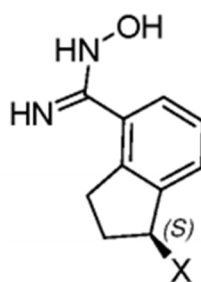


[0055] En ciertas realizaciones, el compuesto que comprende un resto indano en el paso (i) tiene un sustituyente ciano en la posición 4 del anillo indano.

[0056] En ciertas realizaciones de la divulgación, el procedimiento comprende además la etapa de (iv) tratar el compuesto con un centro quiral en el carbono de resto indano resultante del paso (iii) con una hidroxilamina o un clorhidrato de hidroxilamina para convertir el sustituyente ciano a una hidroxiamidina en la posición 4 del resto de indano que tiene la Fórmula IV-R o IV-S:



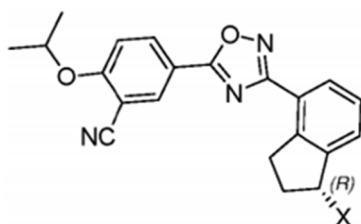
IV-R



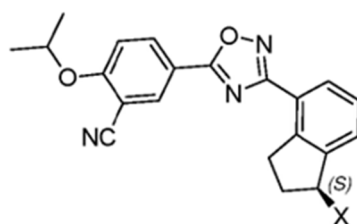
IV-S.

[0057] En realizaciones adicionales, la etapa (iv) se lleva a cabo en presencia de una base.

[0058] En ciertas realizaciones de la invención, el método comprende además la etapa de (v) poner en contacto la Fórmula IV-R o IV-S con ácido benzoico sustituido y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de Fórmula V-R o V-S:



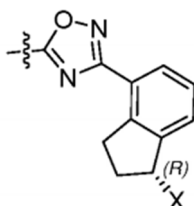
V-R



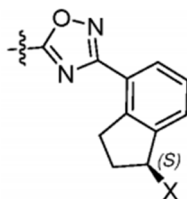
V-S.

[0059] En realizaciones adicionales, el reactivo de acoplamiento utilizado en el paso (v) es una mezcla que comprende hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC). Otros reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo, HOAt, HATU, HBTU, HOObt, pueden usarse en la reacción de la invención.

[0060] En ciertas realizaciones de la descripción, el compuesto que comprende un resto de indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros de la fracción indano es un compuesto de la Fórmula III-R o III-S:



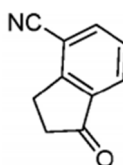
III-R



III-S.

[0061] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto que comprende un resto indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano de la divulgación.

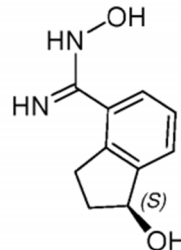
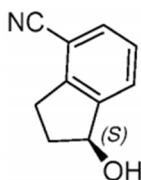
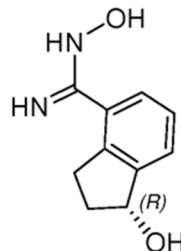
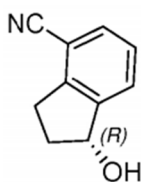
[0062] En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto que comprende un resto de indano en el que el carbono del anillo de cinco miembros de la fracción indano donde se desea la sustitución quiral es oxo sustituido en tal carbono es



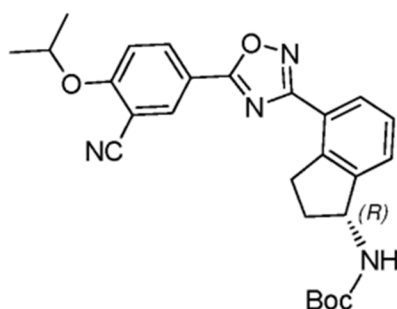
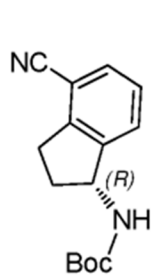
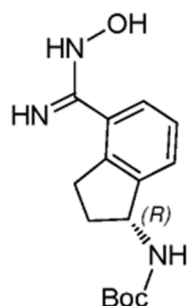
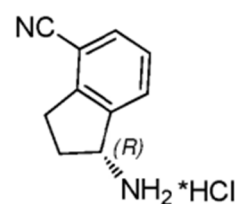
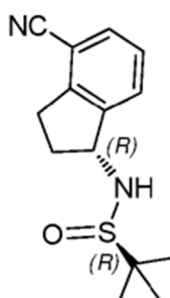
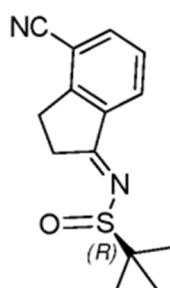
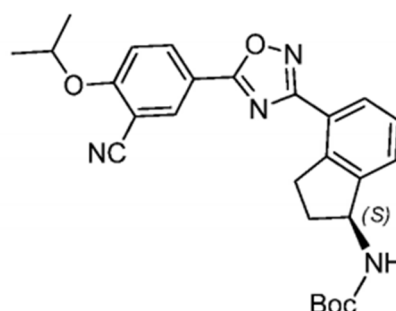
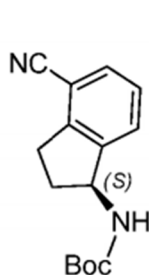
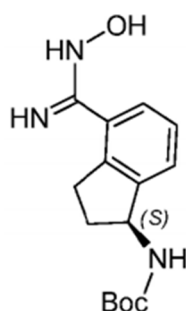
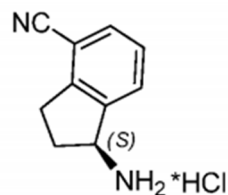
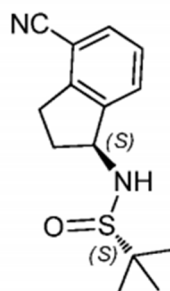
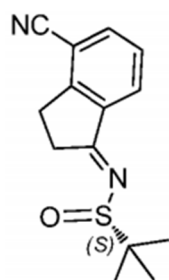
[0063] En ciertas de dichas realizaciones, la divulgación proporciona un método para la síntesis quiral de un compuesto quiral que comprende un resto indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano o un compuesto quiral que comprende un resto oxadiazol-indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano donde el compuesto quiral tiene un enriquecimiento enantiomérico de al menos 75%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%.

[0064] En ciertas de dichas realizaciones, la descripción proporciona un método para la síntesis de un compuesto quiral de la invención que tiene un enriquecimiento enantiomérico de al menos 75%, 85%, 90%, 95%, 98%, o 99%.

[0065] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que pueden ser intermedios en los métodos descritos en la presente memoria para síntesis quirales. En ciertas de dichas realizaciones, la divulgación proporciona uno o más de los siguientes compuestos:



[0066] En ciertas otras de tales realizaciones, la descripción proporciona uno o más de los compuestos siguientes:



[0067] En ciertas realizaciones de la divulgación, se proporciona un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto de indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano en el que el compuesto está enriquecido enantioméricamente con respecto al carbono quiral. En determinadas realizaciones de la divulgación, se proporciona un método que comprende una etapa de proporcionar un compuesto de las estructuras descritas en este documento.

[0068] Los grupos protectores pueden hacer que la funcionalidad química sea inerte a las condiciones de reacción específicas y se pueden añadir a y retirar de dicha funcionalidad en una molécula sin dañar substancialmente el resto de la molécula. Los expertos en la técnica estarían familiarizados con los grupos protectores adecuados para su uso en los métodos sintéticos de la invención. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

[0069] Como se usa en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0070] Como se usa en el presente documento, "individual" (como en el sujeto del tratamiento) significa mamíferos y no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos; primates no humanos, por ejemplo, simios y monos; ganado; caballos; oveja; y cabras. Los no mamíferos incluyen, por ejemplo, peces y aves.

[0071] El término "S1P₁" como se usa aquí, se refiere al subtipo 1 de un receptor de esfingosina-1-fosfato, mientras que otros subtipos de receptor de esfingosina-1-fosfato se denominan de manera correspondiente, por ejemplo, el receptor de subtipo 3 de esfingosina-1-fosfato se denomina "S1P₃".

[0072] Un "receptor", como es bien conocido en la técnica, es una entidad biomolecular que comprende por lo general una proteína que específicamente se une a una clase estructural de ligandos o un solo ligando nativo en un organismo vivo, la unión de la que hace que el receptor transduzca la señal de unión en otro tipo de acción biológica, como indicar a una célula que ha ocurrido un evento de unión, lo que hace que la célula altere su función de alguna manera. Un ejemplo de transducción es la unión al receptor de un ligando que causa la alteración de la actividad de una "proteína G" en el citoplasma de una célula viva. Cualquier molécula, de origen natural o no, que se une a un receptor y lo activa para la transducción de señales, se denomina "agonista" o "activador". Cualquier molécula, de origen natural o no, que se une a un receptor, pero que no provoca la transducción de señales, y que puede bloquear la unión de un agonista y su consiguiente transducción de señales, se denomina "antagonista".

[0073] Un "compuesto S1P₁" o "agonista S1P₁" o "activador S1P₁" o "inhibidor S1P₁" o "antagonista S1P₁", como los términos se usan aquí, se refieren a compuestos que interactúan de algún modo con el receptor de subtipo 1 SIP. Pueden ser agonistas o activadores, o pueden ser antagonistas o inhibidores. Un "compuesto S1P₁" de la divulgación puede ser selectivo para la acción sobre el subtipo 1 de la familia de receptores SIP; por ejemplo, un compuesto de la divulgación puede actuar a una concentración más baja sobre el subtipo 1 de la familia de receptores SIP que sobre otros subtipos de la familia de receptores SIP; más específicamente, un "compuesto S1P₁" de la divulgación puede actuar selectivamente sobre los receptores del subtipo 1 en comparación con su acción sobre los receptores del subtipo 3 o "S1P₃".

[0074] En ciertas realizaciones, los compuestos de la divulgación son agonistas ortostáticos. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la divulgación son agonistas alostéricos. Los agonistas de los receptores pueden clasificarse como ortostéricos o alostéricos. Un agonista ortostérico se une a un sitio en el receptor que se superpone significativamente con la unión del ligando natural y replica las interacciones clave del ligando natural con el receptor. Un agonista ortostérico activará el receptor mediante un mecanismo molecular similar al del ligando natural, será competitivo para el ligando natural y será antagonizado competitivamente por agentes farmacológicos que son antagonistas competitivos del ligando natural. Un agonista alostérico se une a un sitio en el receptor que hace algunas interacciones significativas que no se solapan parcial o totalmente con el ligando natural. Los agonistas alostéricos son verdaderos agonistas y no potenciadores alostéricos. En consecuencia, activan la señalización del receptor solo y sin el requisito de una concentración submáxima del ligando natural. Los agonistas alostéricos pueden identificarse cuando se sabe que un antagonista es competitivo por el ligando ortostérico muestra un antagonismo no competitivo. El sitio del agonista alostérico también puede mapearse mediante mutagénesis del receptor. La introducción de mutaciones puntuales únicas en los receptores que retienen la activación del receptor por el agonista alostérico, mientras que disminuyen o anulan la señalización inducida por el agonista ortostérico o viceversa, proporcionan evidencia formal de diferencias en las interacciones de unión. Los agonistas ortostéricos pueden desestabilizar la estructura y conformación de GPCR, mientras que los agonistas alostéricos pueden estabilizar o desestabilizar la estructura y conformación de GPCR. Los agonistas alostéricos, en virtud de sus diferentes interacciones con el receptor, pueden ser útiles desde el punto de vista farmacológico porque el sitio alostérico puede conferir oportunidades adicionales para la potencia y selectividad del agonista dentro de una familia relacionada de subtipos de receptores que comparten un ligando ortostérico similar. Además, el sitio alostérico puede requerir propiedades físicas y químicas muy diferentes de un agonista en comparación con el ligando ortostérico. Estas propiedades químico-físicas, que incluyen hidrofobicidad, aromaticidad, distribución de carga y solubilidad, también pueden proporcionar ventajas en la generación de agonistas de diferentes perfiles farmacocinéticos, de biodisponibilidad oral, distribución y metabolismo que facilitan el desarrollo de sustancias farmacéuticas eficaces.

[0075] "Sustancialmente", como el término se usa en este documento significa completamente o casi completamente; por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de un componente o no tiene ninguno de los componentes o contiene una cantidad tan pequeña que cualquier propiedad funcional relevante de la composición no se ve afectada por la presencia de la cantidad pequeña, o un compuesto es "sustancialmente puro" si sólo hay rastros insignificantes de impurezas presentes.

[0076] Sustancialmente enantioméricamente puro significa un nivel de enriquecimiento enantiomérico de un enantiómero con respecto al otro enantiómero de al menos 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9%.

[0077] "Tratar" o "tratamiento" en el sentido del presente documento se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno.

[0078] La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa para describir el uso de un compuesto de la divulgación al

proporcionar la terapia a un paciente que padece un trastorno o afección mediada por un receptor del subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato se refiere a la cantidad de un compuesto de la divulgación que es eficaz para unirse como agonista o como antagonista a un receptor S1P₁ en tejidos del individuo, en el que el S1P₁ está implicado en el trastorno, en el que dicha unión se produce a un grado suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso sobre el paciente. De manera similar, como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la divulgación se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o afección, o detiene o retarda la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado actuando como un agonista de la actividad del receptor de subtipo 1 de esfingosina-1-fosfato (S1P₁). Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos superan cualquier efecto tóxico o perjudicial de los compuestos de la divulgación. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de una afección mediada por la activación de S1P₁, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de S1P₁ de la divulgación es una cantidad suficiente para controlar la afección, mitigar el progreso de la afección o aliviar los síntomas de la afección. Entre los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse de este modo se incluyen la esclerosis múltiple, el rechazo de trasplantes, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

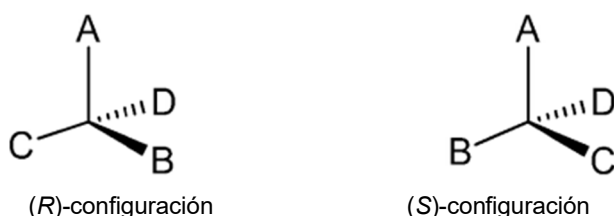
[0079] Las enfermedades, trastornos y afecciones que pueden tratarse con compuestos de la divulgación incluyen el rechazo de órganos o tejidos trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por el trasplante; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide; síndrome de distrés respiratorio agudo; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; influenza; cáncer; eritematoso sistémico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I y II; uveítis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía crónica del injerto; enfermedades autoinmunes posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel; manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente; soriasis; dermatitis atópica; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eccematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; pénfigoide ampolloso; epidermolísis ampollosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis primaveral; queratitis queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerosa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma por polvo; asma crónica o empedernida; asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias; bronquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedades celiacas; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón gordo; miocarditis; infarto cardíaco; arteriosclerosis; síndrome de aortitis; caquexia por enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; La enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; sarcoidosis; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nudosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de la encía, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dentis; alopecia de patrón masculino o alopecia senilis; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión de órganos por isquemia-reperusión que se produce tras la conservación; choque de endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; malignidad de origen linfocítico; linfocítico agudo o crónico; leucemias; linfoma; soriasis; lesión pulmonar inflamatoria, enfisema pulmonar; cataracta; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrices vítreas; enfermedad inflamatoria de los ojos; quemadura corneal por álcalis; eritema de dermatitis; dermatitis del globo; dermatitis del cemento; gingivitis; periodontitis; septicemia; pancreatitis; carcinogénesis; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; falla hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de aparición tardía; insuficiencia hepática "aguda sobre crónica". Las enfermedades y afecciones particularmente preferidas que pueden tratarse con compuestos de la divulgación comprenden el grupo que consiste en el rechazo de órganos o tejidos trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por el trasplante; síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia gravis; alergias al polen; diabetes tipo I; prevención de la psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; influenza; enfermedades autoinmunes posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; y metástasis de carcinoma.

[0080] Además, los compuestos de Fórmula I-R o I-S también son útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunosupresores, para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con un sistema inmune activado y seleccionadas de la lista mencionada anteriormente. Según una realización preferida de la descripción, dicho agente inmunosupresor se selecciona del grupo que comprende o consiste en ciclosporina, daclizumab, basiliximab,

everolimus, tacrolimus (FK506), azathiopirene, leflunomida, 15-desoxiespergualina, u otros fármacos inmunosupresores.

[0081] Se refieren a todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas de una estructura, a menos que se indique específicamente una forma estereoquímica o isomérica particular. Los compuestos usados en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos asimétricos como son evidentes a partir de las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales se pueden sintetizar para que estén sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, y todos estos están dentro del alcance de ciertas realizaciones de la invención.

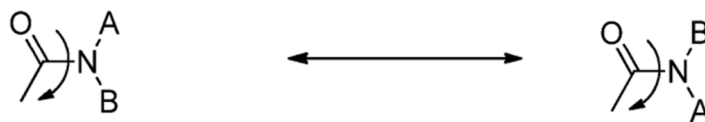
[0082] Los isómeros resultantes de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superponibles que se denominan "enantiómeros". Los enantiómeros individuales de un compuesto puro son ópticamente activos, es decir, son capaces de rotar el plano de la luz polarizada plana. Los enantiómeros individuales se designan de acuerdo con el sistema *Cahn-Ingold-Prelog*. Una vez que se determina la clasificación de prioridad de los cuatro grupos, la molécula se orienta de manera que el grupo de clasificación más baja no apunte al espectador. Entonces, si el orden de rango descendente de los otros grupos avanza en sentido horario, la molécula se designa (*R*) y si el rango descendente de los otros grupos avanza en sentido antihorario, la molécula se designa (*S*). En los ejemplos, la clasificación de *Cahn-Ingold-Prelog* es $A > B > C > D$. El átomo de clasificación más bajo, D, está orientado lejos del espectador.



[0083] "Isómero óptico aislado" significa un compuesto que se ha purificado sustancialmente a partir del correspondiente isómero óptico de la misma fórmula. Preferiblemente, el isómero aislado es al menos aproximadamente 80%, más preferiblemente al menos 90% puro, incluso más preferiblemente al menos 98% puro, lo más preferiblemente al menos 99% puro, en peso.

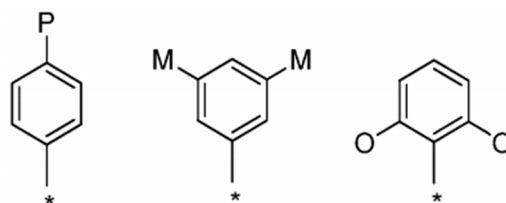
Isomería rotacional

[0084] Se entiende que debido a las propiedades químicas (es decir, resonancia que presta un poco de carácter doble de enlace al enlace C-N) de la rotación restringida alrededor del enlace de unión amida (como se ilustra abajo), es posible observar especies de rotámeros separadas e incluso, en algunas circunstancias, para aislar tales especies, ejemplo que se muestra a continuación. Se entiende además que ciertos elementos estructurales, incluido el volumen estérico o sustituyentes en el nitrógeno de la amida, pueden mejorar la estabilidad de un rotámero en la medida en que un compuesto puede aislarse y existir indefinidamente como un único rotámero estable. Por tanto, la presente invención incluye cualesquiera posibles rotámeros estables de compuestos de la invención que sean biológicamente activos en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección para los que un compuesto de la invención puede ser eficaz como se describe en el presente documento.



Regioisomerismo

[0085] Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una disposición espacial particular de sustituyentes en los anillos aromáticos, que se relaciona a la relación de estructura-actividad demostrada por la clase compuesta. A menudo, tal disposición de sustitución se indica mediante un sistema de numeración; sin embargo, los sistemas de numeración a menudo no son consistentes entre diferentes sistemas de anillo. En los sistemas aromáticos de seis miembros, las disposiciones espaciales se especifican mediante la nomenclatura común "para" para la sustitución 1,4, "meta" para la sustitución 1,3 y "orto" para la sustitución 1,2, como se muestra a continuación.



"para"

"meta"

"orto"

[0086] Todas las estructuras abarcadas dentro de una cláusula son "químicamente factibles", por el cual se entiende que la estructura representada por cualquier combinación o subcombinación de los sustituyentes opcionales destinados a ser recitados en la cláusula es físicamente capaz de existir con al menos algo de estabilidad como puede determinarse por las leyes de la química estructural y por la experimentación. Las estructuras que no son químicamente factibles no están dentro de un conjunto de compuestos encerrados.

[0087] En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico tal como se define en el presente documento en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por uno o más enlaces a un átomo no de hidrógeno tal como, pero no limitado a un halógeno (es decir, F, Cl, Br e I); un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos arilo, grupos alquilo, grupos oxo (carbonilo), grupos carboxilo que incluyen ácidos carboxílicos, carboxilatos y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tior, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas y enaminas; y otros heteroátomos en varios otros grupos. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes que pueden unirse a un átomo de carbono sustituido (u otro) incluyen F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, CF₃, OCF₃, R', O, S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)O', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂NHC(O)R', (CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂, N(R')N(R') C(O)R', N(R')N(R')C(O)O', N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R', o C(=NOR')R' donde R' puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono, y en el que el resto basado en carbono puede estar sustituido en sí mismo.

[0088] Alquilo sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno, así como otros grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno están reemplazados por uno o más enlaces, incluyendo dobles enlaces o triples, a un átomo de carbono, o a un heteroátomo tal como, pero sin limitación, oxígeno en grupos carbonilo (oxo), carboxilo, éster, amida, imida, uretano y urea; y nitrógeno en iminas, hidroxilaminas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas y nitrilos. Los sustituyentes de los grupos sustituidos pueden además estar sustituidos con grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y alquino como se definen en el presente documento, que pueden estar ellos mismos sustituidos adicionalmente. Por ejemplo, un grupo C₁₋₄ alquilo puede estar sustituido con una amida, y la amida puede estar sustituida adicionalmente con otro C₁₋₄ alquilo, que puede estar sustituido adicionalmente.

[0089] Grupos de anillo sustituidos, tales como grupos arilo, heterociclo y heteroarilo sustituidos también incluyen anillos y sistemas de anillos condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno está reemplazado con un enlace a un átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos arilo, heterociclo y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y alquino como se definen en el presente documento, que por sí mismos pueden estar más sustituidos.

[0090] El término "heteroátomos" como se utiliza aquí se refiere a átomos distintos de carbono y distintos de hidrógeno, capaces de formar enlaces covalentes con el carbono, y no está limitado de otra manera. Los heteroátomos típicos son N, O y S. Cuando se hace referencia al azufre (S), se entiende que el azufre puede estar en cualquiera de los estados de oxidación en el que se encuentra, incluyendo por tanto sulfóxidos (R-S(O)-R') y sulfonas (R-S(O)₂-R'), a menos que se especifique el estado de oxidación; por tanto, el término "sulfona" abarca sólo la forma sulfona del azufre; el término "sulfuro" abarca sólo la forma sulfuro (R-S-R') del azufre. Cuando se usan frases como "heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, NH, NR' y S", o "[variable] es O, S...", se entiende que abarcan todos los sulfuros, sulfóxido y estados de oxidación de sulfonas de azufre.

[0091] Los grupos alquilo incluyen cadena lineal y grupos alquilo ramificados y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono (C₁₋₂₀ alquilo), y típicamente de 1 a 12 carbonos (C₁₋₁₂ alquilo) o, en algunas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono (C₁₋₈ alquilo) o, en algunas realizaciones, de 1 a 4 átomos de carbono (C₁₋₄ alquilo) o, en algunas realizaciones, de 1 a 3 átomos de carbono (C₁₋₃ alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno. El grupo "n-hidroxilo C₁₋₄ alquilo" representa un C₁₋₄ alquilo sustituido con un grupo hidroxilo terminal.

- [0092]** Los grupos cicloalquilo son grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero sin limitarse a grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, canfenilo, isocanfenilo y carenilo, y anillos condensados tales como, pero sin limitación, decalinilo y similares. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se definió anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, entre otros, grupos ciclohexilo 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- o 2,6-disustituidos o grupos norbornilo o cicloheptilo mono, di o trisustituidos, que pueden estar sustituidos, por ejemplo, con grupos amino, hidroxí, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno.
- [0093]** Los términos "carbocíclico" y "carbociclo" denotan una estructura de anillo en donde los átomos del anillo son carbono. En algunas realizaciones, el carbociclo tiene de 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo es 4, 5, 6 o 7. A menos que se indique específicamente lo contrario, el anillo carbocíclico se puede sustituir con tantos como N sustituyentes en los que N es el tamaño del anillo carbocíclico con, por ejemplo, grupos amino, hidroxí, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno.
- [0094]** Los grupos (cicloalquil)alquilo, también llamados cicloalquilalquilo, son grupos alquilo tal como se define anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo está sustituido con un enlace a un grupo cicloalquilo como se define anteriormente.
- [0095]** Los grupos alquenoil incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y cíclico como se define anteriormente, excepto que al menos un doble enlace existe entre dos átomos de carbono. Por tanto, los grupos alquenoil tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, vinilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo entre otros.
- [0096]** El término "cicloalquenoil", solo o en combinación significa un grupo alquenoil cíclico en donde al menos un doble enlace está presente en la estructura de anillo. Los grupos cicloalquenoil incluyen grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes. Así, por ejemplo, los grupos cicloalquenoil incluyen, pero no se limitan a grupos ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclohexadienilo.
- [0097]** Grupos de (cicloalquenoil)alquilo son grupos alquilo como se define anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o carbono del grupo de alquilo es reemplazado con un enlace a un grupo cicloalquenoil como se ha definido anteriormente.
- [0098]** Los grupos alquiniil incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto que existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por tanto, los grupos alquiniil tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, y $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, entre otros.
- [0099]** Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Por tanto, los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a grupos fenilo, azulenoil, heptalenoil, bifenilo, indacenoil, fluorenilo, fenantrenilo, trifenilenilo, pirenilo, naftacenoil, crisenilo, bifenilenilo, antracenoil y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen de 6 a 14 carbonos en las porciones de anillo de los grupos. La frase "grupos arilo" incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos aromático-alifáticos condensados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares), y también incluye grupos arilo sustituidos que tienen otros grupos, incluidos, entre otros, alquilo, grupos halo, amino, hidroxí, ciano, carboxi, nitro, tio o alcoxi, unidos a uno de los átomos del anillo. Los grupos arilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, entre otros, grupos fenilo o naftilo 2, 3, 4, 5 o 6 sustituidos, que pueden estar sustituidos con grupos que incluyen, entre otros, los enumerados anteriormente.
- [0100]** Los grupos aralquilo son grupos alquilo como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo arilo como se definió anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo y feniletilo y grupos (cicloalquilaryl)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo. El resto arilo o el resto alquilo o ambos son opcionalmente sustituidos con otros grupos, incluidos, entre otros, alquilo, halo, amino, hidroxí, ciano, carboxi, grupos nitro, tio o alcoxi. Los grupos aralquenoil son grupos alquenoil como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo arilo como se definió anteriormente.
- [0101]** Los grupos heterociclico incluyen compuestos aromáticos y no aromáticos con anillos (anillos heterocíclicos) que contienen 3 o más miembros de anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitados a N, O, S, o P. En En algunas realizaciones, los grupos heterociclico incluyen de 3 a 20 miembros del anillo, mientras que otros de

tales grupos tienen de 3 a 15 miembros del anillo. Al menos un anillo contiene un heteroátomo, pero no es necesario que cada anillo de un sistema policíclico contenga un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo de dioxolanilo y un sistema de anillo de benzodioxolanilo (sistema de anillo de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterocíclico dentro del significado de la presente. Un grupo heterocíclico designado como C₂-heterocíclico puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos y así sucesivamente. Asimismo, un C₄-heterocíclico puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, y así sucesivamente. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma para igualar el número total de átomos del anillo. Un anillo heterocíclico saturado se refiere a un anillo heterocíclico que no contiene átomos de carbono insaturados.

[0102] La frase "grupo heterocíclico" incluye especies de anillo fusionado incluyendo aquellos que tienen grupos aromáticos y no aromáticos fusionados. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos que contienen un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a quinclidilo y también incluye grupos heterocíclico que tienen sustituyentes, que incluyen pero no se limitan a alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio o grupos alcoxi, unidos a uno de los miembros del anillo. Un grupo heterocíclico como se define en el presente documento puede ser un grupo heteroarilo o un grupo cíclico parcial o completamente saturado que incluye al menos un heteroátomo de anillo. Los grupos heterocíclico incluyen, pero no se limitan a grupos de pirrolidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridofuranilo, bencilotiofuranilo, bencilofuranilo, indolofuranilo, grupos dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los grupos de heterocíclico pueden estar sustituidos. Los grupos de heterocíclico sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, incluidos, entre otros, anillos que contienen al menos un heteroátomo que son mono, di, tri, tetra, penta, hexa o sustituidos superiormente con sustituyentes tales como los enumerados anteriormente, que incluyen pero no se limitan a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio y alcoxi.

[0103] Los grupos heteroarilo son compuestos de anillos aromáticos que contienen 5 o más miembros de anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitados a N, O, y S. Un grupo heteroarilo designado como un C₂-heteroarilo puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos y así sucesivamente. Asimismo, un C₄-heteroarilo puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, y así sucesivamente. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma para igualar el número total de átomos del anillo. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolidilo, azabenzimidazolidilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los términos "heteroarilo" y "grupos heteroarilo" incluyen compuestos de anillo condensados tales como en los que al menos un anillo, pero no necesariamente todos los anillos, son aromáticos, incluidos tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo y 2,3-dihidro indolilo. El término también incluye grupos heteroarilo que tienen otros grupos unidos a uno de los miembros del anillo, incluidos, entre otros, grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio o alcoxi. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos se pueden sustituir una o más veces con grupos como los enumerados anteriormente.

[0104] Los ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, bifenilo, indenilo, naftil (1-naftil, 2-naftil), N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluorenilo, xantenilo, isoindolilo, benzhidrido, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo, imidazolilo (1-pirazolilo) 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), 2-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 8-quinolinilo, isoquinolinilo (1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo, 8-isoquinolinilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), -dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo) y similares.

- 5 **[0105]** Grupos de heterociclilalquilo son grupos alquilo como se han definido anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o de carbono de un grupo alquilo es reemplazado con un enlace a un grupo heterociclilo como se definió anteriormente. Los grupos heterociclil alquilo representativos incluyen, pero no se limitan a furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-2-il metilo (α -picolilo), piridin-3-il metilo (β -picolilo), piridin-4-il metilo (γ -picolilo), tetrahidrofuran-2-il etil e indol-2-il propil. Los grupos heterociclilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heterociclilo, el resto alquilo o ambos.
- 10 **[0106]** Los grupos heteroarilalquilo son grupos alquilo como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo heteroarilo como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heteroarilo, el resto alquilo o ambos.
- 15 **[0107]** Por un "sistema de anillo", como el término se utiliza aquí, se entiende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que puede estar sustituido con grupos no cíclicos o con otros sistemas de anillos, o ambos, que puede ser completamente saturado, parcialmente insaturado, completamente insaturado o aromático, y cuando el sistema de anillo incluye más de un solo anillo, los anillos pueden ser condensados, formando puentes o espirocíclicos. Por "espirocíclico" se entiende la clase de estructuras en las que dos anillos están fusionados en un único átomo de carbono tetraédrico, como es bien conocido en la técnica.
- 20 **[0108]** Un "anillo aromático o parcialmente aromático monocíclico, bicíclico o policíclico" como el término se usa en este documento se refiere a un sistema de anillo que incluye un anillo insaturado que posee $4n+2$ electrones π , o una forma parcialmente reducida (hidrogenada) de los mismos. El anillo aromático o parcialmente aromático puede incluir anillos adicionales condensados, con puentes o espiro que no son en sí mismos aromáticos o parcialmente aromáticos. Por ejemplo, naftaleno y tetrahidronaftaleno son ambos un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" dentro del significado de la presente. Además, por ejemplo, un benzo-[2.2.2]-bicyclooctano es también un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" dentro del significado de la presente, que contiene un anillo fenilo condensado con un sistema bicíclico con puente. Un anillo completamente saturado no tiene dobles enlaces en el mismo y es carbocíclico o heterocíclico dependiendo de la presencia de heteroátomos dentro del significado de la presente.
- 25 **[0109]** El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, incluyendo un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificado incluyen, pero no se limitan a isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi cíclico incluyen pero no se limitan a ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.
- 30 **[0110]** Los términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren, respectivamente, a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el resto alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a fenoxi, naftiloxi y benciloxi.
- 35 **[0111]** Un grupo "acilo", como el término se utiliza aquí se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en donde el grupo está unido a través del átomo de carbono del carbonilo. El átomo de carbono del carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede ser parte de un grupo alquilo, arilo, aralquil cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o similares. En el caso especial en donde el átomo de carbono del carbonilo está unido a un hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo como se define el término en este documento.
- 40 Un grupo acilo puede incluir de 0 a aproximadamente 12-20 átomos de carbono adicionales unidos al grupo carbonilo. Un grupo acilo puede incluir enlaces dobles o triples dentro del significado de este documento. Un grupo acrililo es un ejemplo de grupo acilo. Un grupo acilo también puede incluir heteroátomos dentro del significado aquí. Un grupo nicotinoilo (piridil-3-carbonilo) es un ejemplo de un grupo acilo dentro del significado de la presente. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinamoilo y acrililo y similares. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono del carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina grupo "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.
- 45 **[0112]** El término "amina" incluye aminas primarias, secundarias, y terciarias que tienen, por ejemplo, la fórmula $N(\text{grupo})_3$ en donde cada grupo puede ser independientemente H o no H, tal como alquilo, arilo, y similares. Las aminas incluyen, pero no se limitan a RNH_2 , por ejemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas; R_2NH en donde cada R se selecciona independientemente, tales como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterociclilaminas y similares; y R_3N en donde cada R se selecciona independientemente, tales como trialquilaminas, dialquilarilaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas y similares. El término "amina" también incluye iones amonio como se usa en este documento.
- 50 **[0113]** Un grupo "amino" es un sustituyente de la forma $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, $-NR_3^+$, en donde cada R es independientemente seleccionado, y formas protonadas de cada uno. Por consiguiente, cualquier compuesto sustituido con un grupo amino puede verse como una amina.
- 55 **[0114]** Un ion "amonio" incluye el ion amonio no sustituido NH_4^+ , pero a menos que se especifique lo contrario, también incluye cualesquiera formas protonadas o cuaternizadas de aminas. Por tanto, el clorhidrato de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son ambos iones amonio y aminas, dentro del significado de la presente.
- 60
- 65

- [0115]** El término "amida" (o "amido") incluye grupos de amida C y N, es decir, grupos $-C(O)N R'R''$ y $-NR'C(O)R''$, respectivamente. El R' y R'' de la amida C pueden unirse para formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno. Por lo tanto, los grupos amida incluyen, pero no se limitan a grupos carbamoilo ($-C(O)NH_2$) y grupos formamida ($-NHC(O)H$). Un grupo "carboxamido" es un grupo de la fórmula $C(O)NR_2$, en donde R puede ser H, alquilo, arilo, etc.
- [0116]** El término "uretano" (o "carbamil") incluye grupos N- y O-uretano, es decir, grupos $-NRC(O)OR$ y $-OC(O)NR_2$, respectivamente.
- [0117]** El término "sulfonamida" (o "sulfonamido") incluye grupos S- y N-sulfonamida, es decir, grupos $-SO_2NR_2$ y $-NRSO_2R$, respectivamente. Por lo tanto, los grupos sulfonamida incluyen, pero no se limitan a grupos sulfamoilo ($-SO_2NH_2$).
- [0118]** El término "amidina" o "amidino" incluye grupos de la fórmula $-C(NR)NR_2$. Típicamente, un grupo amidino es $-C(NH)NH_2$.
- [0119]** El término "guanidina" o "guanidino" incluye grupos de la fórmula $-NRC(NR)NR_2$. Típicamente, un grupo guanidino es $-NHC(NH)NH_2$.
- [0120]** "Halo", "halógeno" y "haluro" incluyen flúor, cloro, bromo e yodo.
- [0121]** Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene", "compuesto de," son términos abiertos, como se usa en el presente documento, y que no excluye la existencia de elementos o componentes adicionales. En un elemento de la reivindicación, el uso de las formas "que comprende", "que incluye", "que tiene" o "que se compone de" significa que cualquier elemento que esté comprendido, tenido, incluido o compuesto no es necesariamente el único elemento abarcado por el tema de la cláusula que contiene esa palabra.
- [0122]** Una "sal" tal como es bien conocido en la técnica incluye un compuesto orgánico tal como un ácido carboxílico, un ácido sulfónico, o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, los ácidos en su forma aniónica pueden formar sales con cationes tales como cationes metálicos, por ejemplo sodio, potasio y similares; con sales de amonio tales como NH_4^+ o los cationes de diversas aminas, incluyendo sales de tetraalquil amonio tales como tetrametilamonio y sales de alquilamonio tales como sales de trometamina, u otros cationes tales como trimetilsulfonio y similares. Una sal "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" es una sal formada a partir de un ión que ha sido aprobado para el consumo humano y generalmente no es tóxico, como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "zwitterión" es una sal interna tal como se puede formar en una molécula que tiene al menos dos grupos ionizables, uno formando un anión y el otro un catión, que sirven para equilibrarse entre sí. Por ejemplo, los aminoácidos como la glicina pueden existir en forma de ion híbrido. Un "zwitterión" es una sal dentro del significado de la presente. Los compuestos de la presente divulgación pueden tomar la forma de sales. El término "sales" abarca sales de adición de ácidos libres o bases libres que son compuestos de la divulgación. Las sales pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. No obstante, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden poseer propiedades tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente divulgación, tales como, por ejemplo, utilidad en el proceso de síntesis, purificación o formulación de compuestos de la divulgación.
- [0123]** Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico., glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, alfanilometano ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.
- [0124]** Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de adición de base de compuestos de la descripción incluyen, por ejemplo, sales metálicas, incluyendo metal alcalino, metal alcalinotérreo y sales de metales de transición tales como, por ejemplo, calcio, magnesio, potasio, sales de zinc y sodio. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas preparadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, N,N' -dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente inaceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Aunque las sales farmacéuticamente inaceptables no son generalmente útiles como medicamentos, tales sales pueden ser útiles, por ejemplo, como intermedios en la síntesis de compuestos, por ejemplo en su purificación por recristalización. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere

a sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas, véase, por ejemplo, Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs (1986), Int J. Pharm., 33, 201- 217, incorporado como referencia en el presente documento.

[0125] Los ejemplos no limitantes de sales potenciales de esta divulgación incluyen, entre otros, clorhidrato, citrato, glicolato, fumarato, malato, tartrato, mesilato, esilato, cinamato, isetionato, sulfato, fosfato, difosfato, nitrato, bromhidrato, yoduro, succinato, formiato, acetato, dicloroacetato, lactato, *p*-toluensulfonato, pamitato, pidolato, pamoato, salicilato, 4-aminosalicilato, benzoato, 4-acetamido benzoato, glutamato, aspartato, glicolato, adipato, alginato, ascorbato, besilato, canforato, canforsulfonato, camsilato, caprato, caproato, ciclamato, laurilsulfato, edisilato, gentisato, galactarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, oxoglutarato, ionato, malonato, maleato, mandalato, napsilato, napadisilato, oxalato, oleato, sebacato, estearato, succinato, tiocianato, undecilenato y xinafoato.

[0126] Un "hidrato" es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Como se usa el término en este documento, "hidrato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución acuosa, aunque puede estar hidratado, no es un hidrato como se usa el término en este documento.

[0127] Un "homólogo" de un compuesto de la descripción es un compuesto que tiene uno o más átomos del compuesto sustituido por un isótopo del átomo de tales. Por ejemplo, los homólogos incluyen compuestos con deuterio en lugar de algunos átomos de hidrógeno del compuesto, como los compuestos de la divulgación en los que los grupos metilo del resto isopropoxi de las fórmulas I-R e I-S están total o parcialmente deuterados (*p. ej.*, (D₃C)₂C-O-). Las sustituciones isotópicas que pueden realizarse en la formación de homólogos de la divulgación incluyen átomos no radiactivos (estables) como deuterio y carbono 13, así como átomos radiactivos (inestables) como tritio, carbono 14, yodo 123, yodo 125, etc.

[0128] Un "solvato" es una composición similar, excepto que un otro disolvente que el agua sustituye al agua. Por ejemplo, el metanol o el etanol pueden formar un "alcoholato", que de nuevo puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Como se usa el término en este documento, un "solvato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución en un disolvente, aunque puede estar solvatado, no es un solvato como se usa el término en este documento.

[0129] Un "profármaco" tal como es bien conocido en la técnica es una sustancia que puede ser administrada a un paciente cuando la sustancia se convierte *in vivo* por la acción de sustancias bioquímicas dentro del cuerpo de los pacientes, tales como enzimas, al ingrediente farmacéutico activo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de grupos de ácido carboxílico, que pueden hidrolizarse mediante esterasas endógenas como se encuentran en el torrente sanguíneo de seres humanos y otros mamíferos.

[0130] Cualquier compuesto que se puede convertir *in vivo* para el fármaco activo por transformaciones químicas o bioquímicas funciona como un profármaco. Los profármacos de los compuestos reivindicados están cubiertos por esta descripción.

[0131] Algunos ejemplos de profármacos dentro del alcance de esta descripción incluyen:

- i. Si el compuesto contiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo puede modificarse para formar un éster, carbonato o carbamato. Los ejemplos incluyen acetato, pivalato, carbonatos de metilo y etilo y dimetilcarbamato. El éster también puede derivarse de aminoácidos tales como glicina, serina o lisina.
- ii. Si el compuesto contiene un grupo amina, el grupo amina puede modificarse para formar una amida. Los ejemplos incluyen acetamida o derivatización con aminoácidos como glicina, serina o lisina.

[0132] Ciertos compuestos de la divulgación y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente divulgación incluye cada forma cristalina y mezclas de los mismos. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua para formar hidratos o aductos con alcoholes tales como C₁₋₄ alcanos y similares. Además, los compuestos de esta divulgación se pueden aislar en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Dichos disolventes incluyen, entre otros, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, acetatos tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de propilo e isopropilo, éteres tales como éter dietílico y éter etílico, alcoholes tales como metanol, etanol, 1- o 2-butanol, 1- o 2-propanol, pentanol y dimetilsulfóxido. En general, se considera que una descripción del compuesto por estructura o nombre abarca el compuesto en cualquier forma (*p. ej.*, solo, como hidrato, solvato o de otro modo en una mezcla).

[0133] Además, cuando se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de este modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, las reivindicaciones de que X es bromo y las reivindicaciones de que X es bromo y cloro se describen completamente. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos Markush. Así, por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, e Y se describe como seleccionado del grupo que

consiste en metilo, etilo y propilo, las reivindicaciones de que X es bromo e Y es metilo. están completamente descritos.

COMPOSICIONES Y TRATAMIENTOS COMBINADOS

[0134] Los compuestos S1P₁, sus sales farmacéuticamente aceptables o ésteres hidrolizables de la presente divulgación pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para tratar las afecciones o trastornos biológicos señalados en este documento en especies de mamíferos, y más preferiblemente, en humanos. El vehículo particular empleado en estas composiciones farmacéuticas puede variar dependiendo del tipo de administración deseada (por ejemplo, intravenosa, oral, tópica, supositorio o parenteral).

[0135] En la preparación de las composiciones en formas de dosificación líquidas orales (por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones), medios típicos farmacéuticos, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes conservantes, aromatizantes, agentes colorantes y similares pueden ser empleados. De manera similar, cuando se preparan formas de dosificación sólidas orales (por ejemplo, polvos, tabletas y cápsulas), se pueden emplear vehículos tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares.

[0136] Otro aspecto de una realización de la descripción proporciona composiciones de los compuestos de la descripción, solo o en combinación con otro inhibidor S1P₁ u otro tipo de agente terapéutico, o ambos. Como se establece en el presente documento, los compuestos de la divulgación incluyen estereoisómeros, tautómeros, solvatos, hidratos, sales que incluyen sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Las composiciones que contienen un compuesto de la divulgación se pueden preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a edición, 1995, incorporado aquí como referencia. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

[0137] Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la divulgación y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un vehículo o un diluyente. Por ejemplo, el compuesto activo normalmente se mezclará con un portador, o se diluirá con un portador, o se incluirá dentro de un portador que puede tener la forma de una ampolla, cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el compuesto activo se mezcla con un vehículo, o cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo se puede adsorber en un vehículo sólido granular, por ejemplo contenido en una bolsita. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilo inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

[0138] Las formulaciones se pueden mezclar con agentes auxiliares que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos. Dichos aditivos pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, sal para influir en la presión osmótica, tampones y/o agentes conservantes de sustancias colorantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones también se pueden esterilizar si se desea.

[0139] La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo de la descripción que inhibe la actividad enzimática de la quinasa de adhesión focal para el sitio de acción apropiado o deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, solución intradérmica, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, de depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica o un ungüento, prefiriéndose la vía oral.

[0140] Para la administración parenteral, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, aunque otros ingredientes que contribuyen a la solubilidad o sirven como conservantes pueden también ser incluidos. Además, también se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

[0141] Para la administración tópica, los compuestos de la presente divulgación se pueden formular usando bases sosas, hidratantes tales como pomadas o cremas.

[0142] Si un vehículo sólido se usa para la administración oral, la preparación puede ser en comprimidos, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de gránulos o puede estar en la forma de un troche o pastilla. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

[0143] Las formas de dosificación inyectables generalmente incluyen suspensiones acuosas o suspensiones oleosas que se pueden preparar usando un agente dispersante o humectante adecuado y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden estar en fase de solución o en forma de suspensión, que se prepara con un disolvente o diluyente. Los

disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, se pueden emplear aceites estériles como disolventes o agentes de suspensión. Preferiblemente, el aceite o ácido graso no es volátil, incluidos aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono, di o tri-glicéridos.

[0144] Para la inyección, la formulación también puede ser un polvo adecuado para reconstitución con una solución apropiada como se describió anteriormente. Ejemplos de estos incluyen, pero no se limitan a polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados o particulados. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores de pH, tensioactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, tal como mediante inyección en bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o en recipientes multidosis.

[0145] Las formulaciones de la divulgación pueden ser diseñadas para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos bien conocidos en la técnica. Por tanto, las formulaciones también se pueden formular para liberación controlada o liberación lenta.

[0146] Las composiciones contempladas por la presente divulgación pueden incluir, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o se puede administrar en una forma de liberación prolongada para proporcionar un almacenamiento prolongado y/o efecto de entrega. Por lo tanto, las formulaciones pueden comprimirse en gránulos o cilindros e implantarse por vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de depósito. Dichos implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables, por ejemplo, polilactida-poglicólido. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).

[0147] Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la descripción que inhibe la actividad enzimática de la quinasa de adhesión focal, disuelta o suspendida en un vehículo líquido, preferiblemente un vehículo acuoso, por aplicación de aerosol. El vehículo puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes tales como parabenos.

[0148] Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, soluciones preferiblemente acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxlado.

[0149] Las formas de dosificación se pueden administrar al día, o más de una vez al día, tal como dos veces o tres veces al día. Alternativamente, las formas de dosificación se pueden administrar con menos frecuencia que a diario, como en días alternos, o semanalmente, si el médico que prescribe lo considera aconsejable.

[0150] Una realización de la descripción también abarca profármacos de un compuesto de la descripción que en administración experimentan conversión química por procesos fisiológicos metabólicos u otros antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. La conversión mediante procesos metabólicos u otros procesos fisiológicos incluye, sin limitación, la transformación química enzimática (por ejemplo, catalizada enzimáticamente específica) y no enzimática (por ejemplo, general o específica inducida por ácido o base) del profármaco en la sustancia farmacológica activa. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de un compuesto de la divulgación que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en un compuesto de la divulgación. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0151] En otra realización de la descripción, se proporcionan métodos de fabricación de una composición de un compuesto descrito en el presente documento, incluyendo la formulación de un compuesto de la revelación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para la administración oral. En algunas de tales realizaciones, los métodos pueden incluir además la etapa de formular la composición en una tableta o cápsula. En otras realizaciones, el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para la administración parenteral. En algunas de tales realizaciones, los métodos incluyen además la etapa de liofilizar la composición para formar una preparación liofilizada.

[0152] Los compuestos de la divulgación pueden ser utilizados terapéuticamente en combinación con i) uno o más de otros inhibidores S1P₁ y/o ii) uno o más otros tipos de inhibidores de proteína quinasa y/o uno o más otros tipos de agentes terapéuticos que se puede administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada (p. ej., secuencial o no secuencial) o mediante inyección juntos o por separado (p. ej., secuencial o no secuencialmente).

[0153] Por consiguiente, en otra realización, la divulgación proporciona combinaciones, que comprenden:

- a) un compuesto de la divulgación como se describe en el presente documento; y
- b) uno o más compuestos que comprenden:

- i) otros compuestos de la presente divulgación,
 ii) otros medicamentos adaptados para el tratamiento de una enfermedad para la que la activación de S1P₁ está indicada médicamente, por ejemplo, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante o dificultad respiratoria en adultos síndrome.

[0154] Las combinaciones de la divulgación incluyen mezclas de compuestos de (a) y (b) en una única formulación y compuestos de (a) y (b) como formulaciones separadas. Algunas combinaciones de la divulgación se pueden empaquetar como formulaciones separadas en un kit. En algunas realizaciones de la divulgación, dos o más compuestos de (b) se formulan juntos mientras que un compuesto de la divulgación se formula por separado.

[0155] Las dosis y formulaciones para los otros agentes a emplear, cuando sea aplicable, serán las establecidas en la última edición de Physicians' Desk Reference, incorporada aquí como referencia.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[0156] En ciertas realizaciones, la presente descripción abarca compuestos biodisponibles por vía oral que específicamente agonizan S1P₁ sin unión (S1P₂, S1P₃ y S1P₄), o que tienen especificidad significativa sobre (S1P₅), otros receptores EDG. Un agonista selectivo S1P₁ se puede utilizar para tratar enfermedades con una respuesta autoinmune, inmune hiperactiva, la angiogénesis o componentes inflamatorios, pero no se limita a tales condiciones. Los agonistas selectivos de S1P₁ tienen ventajas sobre las terapias actuales al aumentar la ventana terapéutica debido a la reducción de la toxicidad debido a la participación de otros receptores EDG.

[0157] En ciertas realizaciones, la presente descripción abarca compuestos que se unen con alta afinidad y especificidad al receptor S1P₁ de una manera agonista. Tras la ligación del receptor S1P₁ con el agonista, la señalización procede a través de G_{ai}, inhibiendo la generación de AMPc por ciclase de adenilato.

[0158] En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para activar o agonizar (es decir, para tener un efecto agónico, para actuar como un agonista) un subtipo de receptor de esfingosina-1-fosfato, tales como S1P₁, con un compuesto de la divulgación. El método implica poner en contacto el receptor con una concentración adecuada de un compuesto descrito para provocar la activación del receptor. El contacto puede tener lugar *in vitro*, por ejemplo, al llevar a cabo un ensayo para determinar la actividad de activación del receptor SIP de un compuesto descrito que se somete a experimentación relacionada con una presentación para aprobación regulatoria.

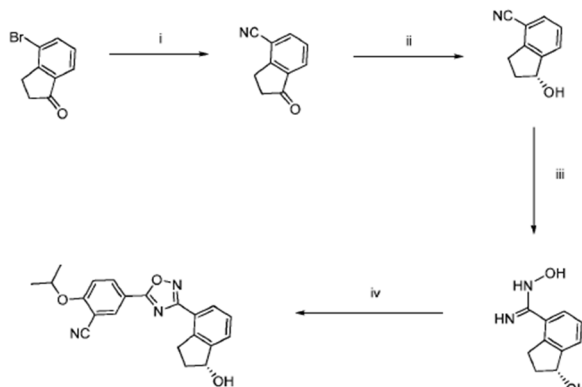
[0159] En ciertas realizaciones de la descripción, el método para la activación de un receptor de SIP, tales como S1P₁, puede también llevarse a cabo *in vivo*, es decir, dentro del cuerpo vivo de un mamífero, tal como un paciente humano o una prueba animal. El compuesto descrito se puede suministrar al organismo vivo a través de una de las rutas descritas anteriormente, por ejemplo, por vía oral, o se puede proporcionar localmente dentro de los tejidos corporales, por ejemplo mediante la inyección de un tumor dentro del organismo. En presencia del compuesto descrito, tiene lugar la activación del receptor y se puede estudiar el efecto del mismo.

[0160] Una realización de la presente descripción proporciona un método de tratamiento de una afección en un paciente para que la activación de un receptor de SIP, tales como S1P₁, está indicado médicamente, en donde el paciente se administra el compuesto revelado en una dosis, en una frecuencia y una duración para producir un efecto beneficioso en el paciente. El compuesto descrito puede administrarse por cualquier medio adecuado, cuyos ejemplos se describen anteriormente.

PREPARACIÓN DE CIERTAS REALIZACIONES

[0161]

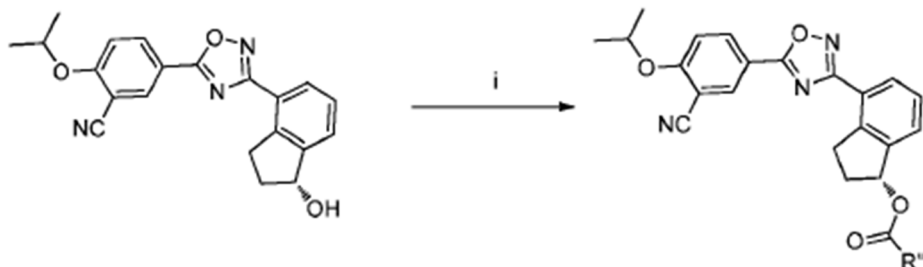
Esquema 1:



Reactivos: (i) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NMP; (ii) (S)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, BH_3 -DMS, tolueno; (iii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 o TEA, EtOH; (iv) HOBt, EDC, ácido benzoico sustituido, DMF.

[0162] El enantiómero (S) se preparó de la misma forma indicada en el *Esquema 1* usando (R)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en el paso (ii). El material racémico se puede preparar de la misma manera que se describe en el *Esquema 1* usando NaBH_4 en (ii).

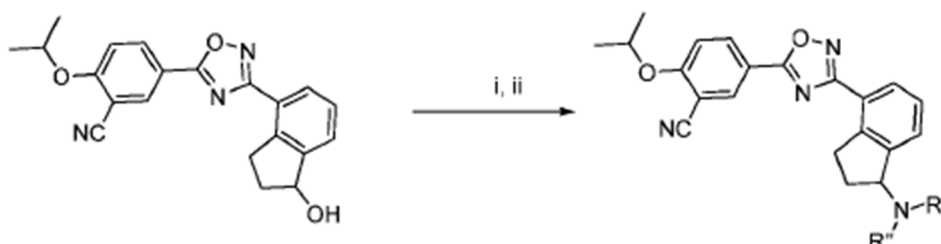
Esquema 2:



[0163] Reactivos: (i) piridina, $\text{R}'''\text{-COCl}$, DCM

[0164] El enantiómero (S) y material racémico se puede preparar de la misma manera que se describe en el *Esquema 2* utilizando los materiales de partida apropiados.

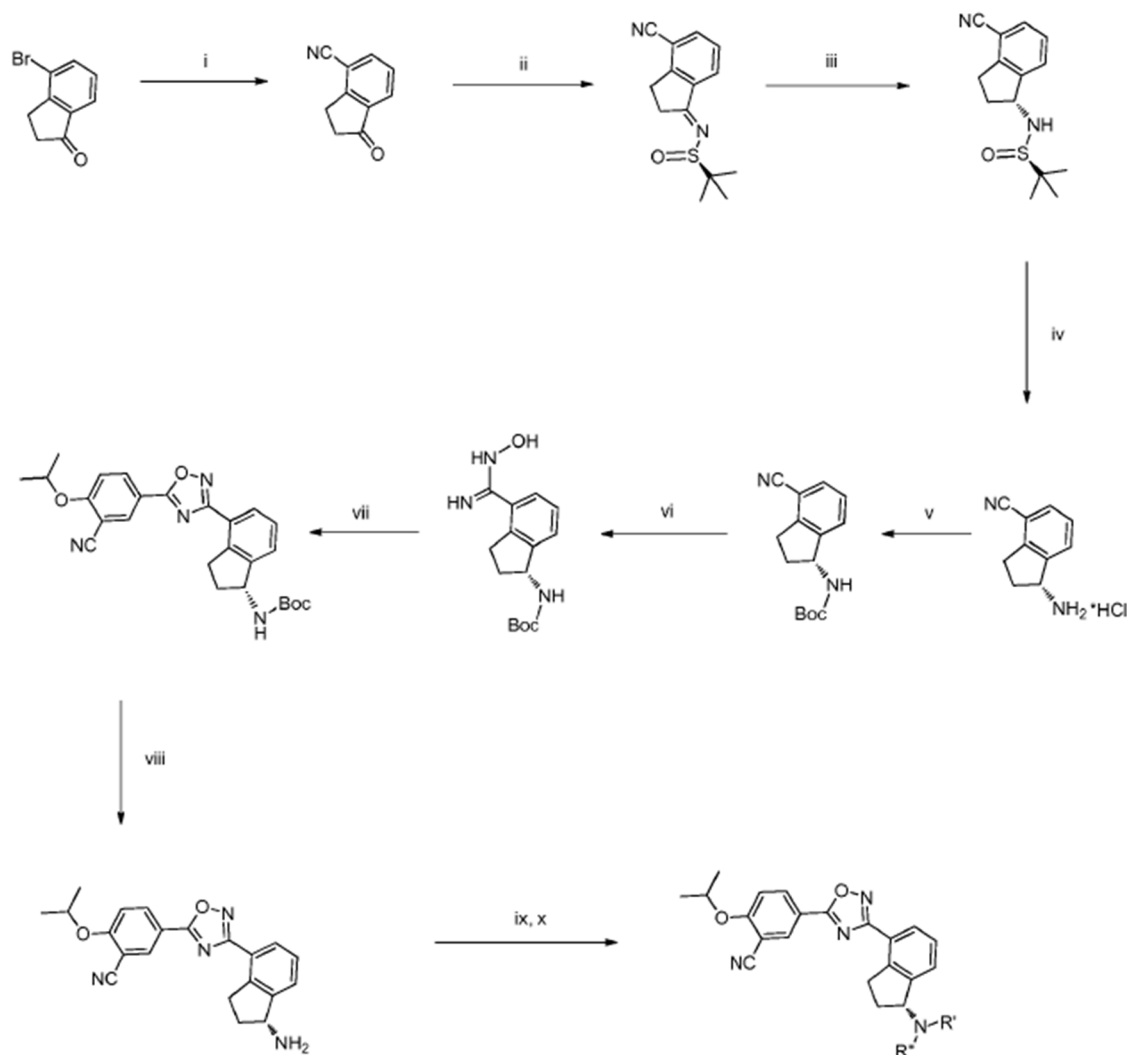
Esquema 3:



Reactivos: (i) (a) MsCl , piridina; (b) TsCl , piridina; (c) NsCl , piridina; (d) SOCl_2 , DCM; (e) SOCl_2 , piridina, DCM; (f) NaN_3 , PPh_3 , CBr_4 ; (ii) (a) DIEA, DMA, $\text{HNR}'\text{R}''$; (b) DIEA, NaBr o NaI , DMA, $\text{HNR}'\text{R}''$.

[0165] El material enriquecido enantioméricamente se puede preparar de la misma manera que se describe en el *Esquema 3* utilizando los indanoles (R) o (S).

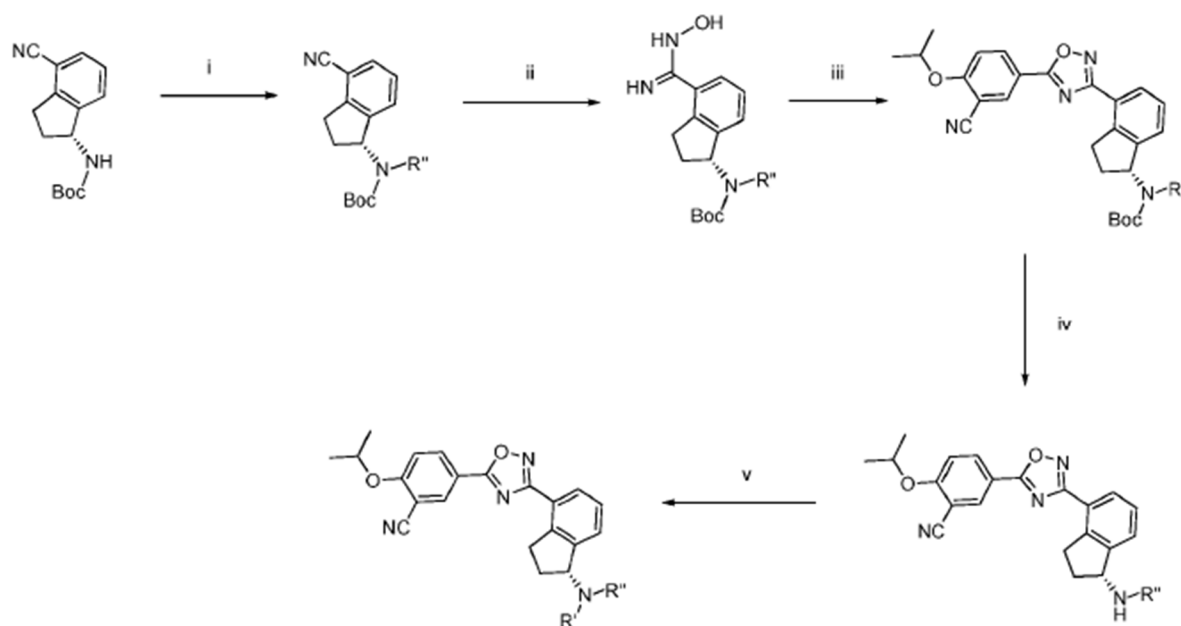
Esquema 4:



Reactivos: (i) Zn(CN)₂, Pd(PPh₃)₄, NMP; (ii) (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, Ti(OEt)₄, tolueno; (iii) NaBH₄, THF; (iv) 4M HCl en dioxano, MeOH; (v) Boc₂O, TEA, DCM; (vi) NH₂OH HCl, TEA, EtOH; (vii) HOBt, EDC, ácido benzoico sustituido, DMF (viii) 4M HCl en dioxano; (ix) (a) R'-LG o R''-LG, donde LG representa un grupo saliente, K₂CO₃, CH₃CN; (b) R¹-CO₂H o R²-CO₂H, HOBt, EDC, DMF o R¹-COCl o R²-COCl, TEA, DCM; (c) R¹-SO₂Cl o R³-SO₂Cl, TEA, DCM (d) R²-CHO, HOAc, NaBH₄ o NaCNBH₃ o Na(OAc)₃BH, MeOH; (e) R¹-OCOCi o R²-OCOCi, DIEA, DMF; (f) HN(R⁵R⁵), CDI, TEA, DCM; (g) H₂NSO₂NH₂, Δ, dioxano; (h) dimetilo-xirano, Δ, EtOH; (x) (a) Si R' o R'' = H, entonces se pueden realizar las reacciones (ix) (a-d); (b) Si R' o R'' contiene un éster, entonces (i) hidrólisis de NaOH, EtOH o (ii) se puede realizar la reducción de NaBH₄, MeOH; (c) Si R' o R'' contiene un ácido, entonces se pueden realizar los acoplamiento HN(R⁵R⁵), HOBt, EDC, DMF; (d) Si R' o R'' contiene un alqueno activado apropiado, entonces se pueden realizar adiciones de Michael HN(R⁵R⁵)DMF.

[0166] El enantiómero (S) fue preparado de la misma manera descrita en el Esquema 4 usando (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida en el paso (ii).

Esquema 5:



Reactivos: (i) NaH , DMF y haluro R'' ; (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ o Na_2CO_3 , TEA, EtOH; (iii) HOBt, EDC, ácido benzoico sustituido, DMF; (iv) 4M HCl en dioxano; (v) (a) $\text{R}'\text{-LG}$, TEA, DCM; (b) $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{Cl}$ o $\text{R}^3\text{-SO}_2\text{Cl}$, TEA, DCM; (c) $\text{R}^1\text{-COCl}$ o $\text{R}^2\text{-COCl}$, TEA, DCM o $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ o $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{H}$, HOBt, EDC, DMF o $\text{R}^1\text{-COCl}$ o $\text{R}^2\text{-COCl}$, TEA, DCM; (d) $\text{R}^2\text{-CHO}$, HOAc, NaBH_4 o NaCNBH_3 o $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, MeOH;

(a) Si R' o R'' contiene un éster, entonces se puede realizar (i) hidrólisis NaOH , EtOH o (ii) reducción de NaBH_4 , MeOH;
 (b) Si R' o R'' contiene un ácido, entonces se pueden realizar los acoplamientos $\text{H}(\text{R}^5\text{R}^5)$, HOBt, EDC, DMF;
 (c) Si R' o R'' contiene un alqueno apropiadamente activado, entonces se pueden realizar adiciones de Michael $\text{HN}(\text{R}^5\text{R}^5)\text{DMF}$.

[0167] El enantiómero (S) fue preparado de la misma manera descrita en el Esquema 5 a partir de (S)-*terc*-butilo 4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato.

EJEMPLOS

Métodos generales

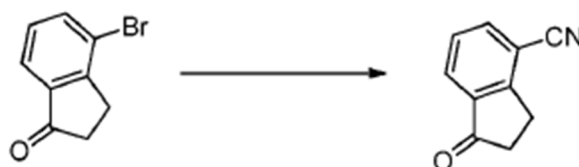
[0168] Se obtuvieron ^1H RMN (400 MHz) y ^{13}C RMN (100 MHz) en solución de deuteriocloroformo (CDCl_3), deuteriometanol (CD_3OD) o dimetilsulfóxido - D_6 (DMSO). Los espectros de RMN se procesaron usando Mestrec 5.3.0 y 6.0.1. Los picos de ^{13}C RMN que están entre corchetes son dos rotómeros del mismo carbono. Los espectros de masas (CLEM) se obtuvieron utilizando un sistema HPLC Agilent 1100/6110 equipado con una columna Thompson ODS-A, 100A, 5 μ (50 X 4,6 mm) utilizando agua con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil B. El gradiente fue del 20-100% con la fase móvil B durante 2,5 minutos y luego se mantuvo al 100% durante 2,5 minutos. El caudal fue de 1 ml/min. A menos que se indique lo contrario, los datos CLEM proporcionados utilizan este método. Para compuestos más hidrófobos, se utilizó el siguiente gradiente, indicado como Método 1: 40-95% durante 0,5 min, mantener al 95% durante 8,5 min, luego volver al 40% durante 2 min, con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se comprobó la pureza de los compuestos finales usando el Método 2: 5% durante 1 min, 5-95% durante 9 min, luego se mantuvo al 95% durante 5 min, con un caudal de 1 ml/min. El exceso enantiomérico se determinó mediante la integración de picos que se separaron en una columna Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 μm . Caudal de 1 mL/min y fase móvil isocrática. A menos que se indique lo contrario, los datos quirales proporcionados utilizan este método. Alternativamente, las separaciones quirales se realizaron en las siguientes condiciones, denominadas Método Quiral 1: Chiralpak AY-H, columna de 250 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 μm . Caudal de 1 mL/min y fase móvil isocrática. Método quiral 2: Chiralcel OZ-3, 250 x 4,6, tamaño de partícula de 3 μm a un caudal de 0,75 ml/min. La piridina, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), y tolueno utilizado en los procedimientos eran de botellas Aldrich Sure-Seal mantenidas en atmósfera de nitrógeno (N_2). Todas las reacciones se agitaron magnéticamente y las temperaturas son temperaturas de reacción externas. Las cromatografías se llevaron a cabo usando un sistema de purificación de flash Combiflash Rf (Teledyne Isco) equipado con columnas Redisep (Teledyne Isco) gel de sílice (SiO_2). Las purificaciones preparativas por HPLC se realizaron en el sistema Varian ProStar/PrepStar utilizando agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% como fase móvil A y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05% como fase móvil B. El gradiente fue del 10 al 80% con la fase móvil B durante 12 min, se mantuvo al 80% durante 2 min y luego volvió al 10% durante 2 min con un caudal de 22 ml/min. Pueden haberse empleado otros métodos similares a este. Las

fracciones se recogieron usando un colector de fracciones Varian Prostar y se evaporaron usando una bomba de vacío Savant SpeedVac Plus. Se supuso que los compuestos con centros que pueden ser salinos eran la sal del ácido trifluoroacético (TFA). El calentamiento por microondas se realizó usando un reactor de microondas Biotage Initiator equipado con recipientes de microondas Biotage. Se utilizan las siguientes abreviaturas: acetato de etilo (AE), trietilamina (TEA), dietilamina (DEA), hidroxibenzotriazol (HOBt), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), isopropanol (IPA), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA). Tampoco es carbón activado.

Procedimientos experimentales

1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (INT-1)

[0169]



[0170] A una solución agitada de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (100,0 g, 0,48 mol) en 150 ml de 1-metil-2-pirrolidina (NMP), se añadió cianuro de zinc (111,8 g, 0,95 mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio $[Pd(PPh_3)_4]$ (2,75 g, 0,024 mol). La solución se desgasificó con N_2 y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 7 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (3,5 l). El compuesto y las sales inorgánicas de Zn precipitaron. El sólido se recogió y se repartió entre DCM (3 x 100 ml) y agua. Las capas orgánicas se filtraron para eliminar las sales de Zn y el filtrado se concentró y cristalizó en una mezcla 4:1 de EtOH y MeOH (400 ml) para dar 45,5 g (60%) de 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo **INT-1** como un sólido amarillo claro. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{10}H_7NO$: 157,2; encontrado 158,1 $[M+H]^+$, $t_R=2,67$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00-7,90 (m, 1H), 7,86 (dd, $J=7,5, 1,1$, 1H), 7,50 (t, $J=7,6$, 1H), 3,40 - 3,19 (m, 2H), 2,90 - 2,61 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 204,70, 157,90, 138,38, 137,88, 128,44, 128,28, 116,31, 111,70, 36,01, 25,49.

(S)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (INT-2)

[0171]



[0172] A un matraz de 3 bocas con un termómetro interno y embudo de adición se añadió solución de (R)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en tolueno (3,0 ml) y borano-dimetilsulfuro (300 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se diluyó con DCM (25 ml). Se añadió borano-dimetilsulfuro (6,0 ml) y, después de agitar durante 5 min, la reacción se enfrió a -20°C. Se añadió gota a gota 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo **INT-1** (4,7 g, 30 mmol) en DCM (25 ml) mediante un embudo de adición durante 20 min mientras se mantenía la reacción a $-20 \pm 5^\circ C$. La reacción se agitó durante 1 hora y luego se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (20 ml). Después de que cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió MeOH (30 ml) y se eliminó calentando a presión atmosférica. Se añadió MeOH (50 ml) en dos y se eliminó calentando dos veces. Se evaporó todo el disolvente para dar un sólido que se recrystalizó en AE (9 ml) y hexano (22 ml). El compuesto se filtró y se lavó con hexano/AE 5:1 (30 ml) para proporcionar 3,73 g (78%) de (S)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo **INT-2** como un polvo blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{10}H_9NO$: 159,1; encontrado 160,1 $[M+H]^+$, $t_R=2,39$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 3,23 (ddd, $J=17,0, 8,7, 4,4$ Hz, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,00 (dddd, $J=13,4, 8,7, 7,1, 5,7$ Hz, 1H), 1,91 (d, $J=5,4$ Hz, 1H). HPLC quiral: (S)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo se eluyó en 20% de IPA en hexano: > 99,9% de ee, $t_R=7,42$ min. El enantiómero (R) se obtuvo de forma análoga usando (S)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina. t_R para (R)-enantiómero=6,79 min.

(+/-) 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo

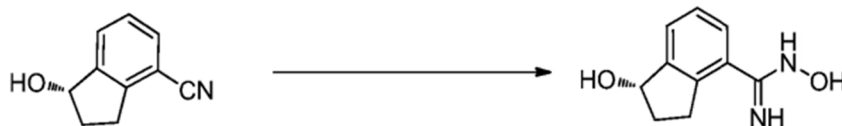
[0173]



[0174] A una suspensión agitada de 1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (1,2 g, 7,64 mmol) y gel de sílice (catalítico) en EtOH a 0°C se añadió NaBH₄ (237,2 mg, 7,64 mmol). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía (50% AE/hexano) para proporcionar 1,02 g (82,3%) de 1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo en forma de color blanco. sólido. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₀H₉NO; 159,18; encontrado 160,1 [M+H]⁺, t_R=2,39 min.

(*S*)-*N*,1-dihidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carboximidamida (**INT-3**)

[0175]



[0176] A clorhidrato de hidroxilamina (0,87 g, 12,5 mmol) y carbonato de sodio (1,32 g, 12,5 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió (*S*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo **INT-2** (1,59 g, 10 mmol) en una porción y la solución se calentó a reflujo. Después de 16 h, la reacción se enfrió y se filtró para eliminar los sólidos. El EtOH se eliminó y el compuesto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para dar 1,74 g (90%) de (*S*)-*N*,1-dihidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carboximidamida **INT-3**, como una espuma blanca. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₀H₁₂N₂O₂: 192,1; encontrado: 193,1 [M+H]⁺, t_R=0,56 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 10,30 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2 H), 5,22 (t, J=6,5, 1H), 3,17 - 3,03 (m, 1H), 2,99 - 2,83 (m, 1H), 2,49 (dddd, J=11,4, 8,0, 7,0, 4,4, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H). (*R*)-*N*,1-dihidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carboximidamida se prepara de forma análoga a partir de (*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo.

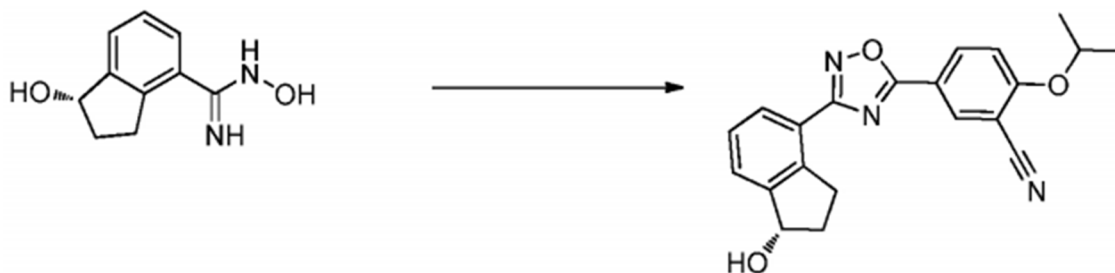
Procedimiento General 1. Preparación de indanoles

[0177] Al ácido benzoico (1 eq) en DMF (0,15 M) se añadió HOBT (1,5 eq) y EDC (1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-16 h hasta que el ácido se activó por completo. Se añadió (*R*)- o (*S*)-*N*,1-dihidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carboximidamida en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta la formación completa del intermedio pre-ciclado. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua y la mezcla se dejó reposar. El precipitado resultante se filtró. El material se purificó por cromatografía (AE/hexano) o se recrystalizó para dar el 5-(3-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzenos como sólidos blancos.

[0178] Los compuestos **1 - 12** se prepararon usando el *Procedimiento General 1*.

(*S*)-5-(3-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (Compuesto **6**)

[0179]

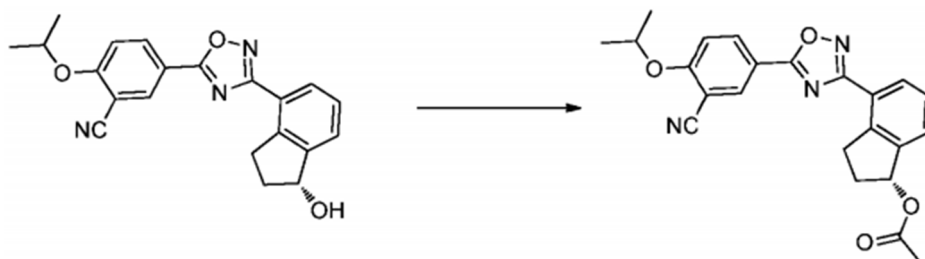


[0180] Se preparó usando el *Procedimiento general 1*. A ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (93,2 mg, 0,45 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HOBT (104,3 mg, 0,68 mmol) y EDC (130,6 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h hasta que el ácido se activó por completo. Se añadió (*S*)-*N*,1-dihidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carboximidamida **INT-2** (97 mg, 0,5 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material crudo se calentó a 85°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml) y se dejó reposar la mezcla y se filtró el precipitado marrón oscuro. El precipitado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (AE/hexano) para dar 73 mg (40%) de (*S*)-5-(3-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **6** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₁H₁₉N₃O₃: 361,1; encontrado 362,1 [M+H]⁺, t_R=3,63 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J=2,1, 1H), 8,36 (dd, J=8,9, 2,2, 1H), 8,16 (dd, J=7,7, 0,5, 1H), 7,63 (d, J=7,5, 1H), 7,46 (t, J=7,6, 1H), 7,15 (d, J=9,0, 1H), 5,36 (dd, J=12,6, 6,8, 1H), 4,82 (hept, J=6,1, 1H), 3,54 (ddd, J=17,5, 8,7, 4,6, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 1H), 2,63 (dddd, J=13,2, 8,4, 7,1, 4,7, 1H), 2,07 (dddd, J=14,1, 8,7, 6,6, 5,5, 1H), 1,84 (d, J=7,1, 1H), 1,50 (d, J=6,1, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 173,07, 168,30, 162,46, 148,27,

142,29, 134,57, 133,77, 127,53, 127,28, 127,05, 122,26, 116,00, 115,25, 114,87, 102,43, 74,05, 72,49, 35,03, 30,80, 21,46. HPLC quiral: se eluyó (S)-5-(3-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo con 20% de IPA en hexano: > 99,9% de ee, t_R =25,07 min. (R)-5-(3-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **5** y material racémico fueron obtenidos de forma análoga a partir de (R)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo y 1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo racémico respectivamente usando el

Acetato de (R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo (Compuesto **13**)

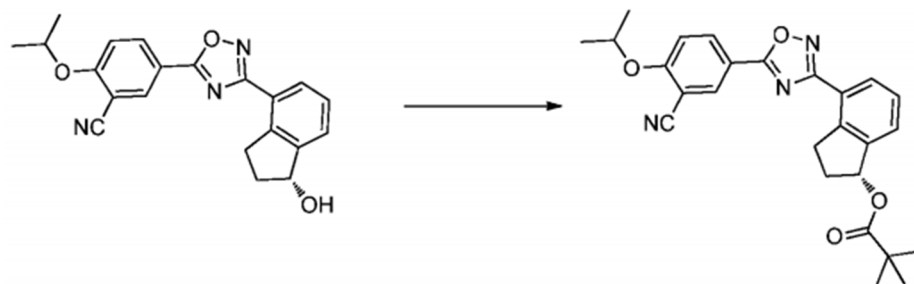
[0181]



[0182] A un matraz que contiene (R)-5-(3-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **5** (36 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (24 ml, 0,3 mmol) y cloruro de acetilo (21 ml, 0,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción bruta se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía (AE/hexano) para dar 37 mg (92%) de acetato de (R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo **13** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_4$: 403,2; encontrado 426,1 $[M+Na]^+$, t_R =4,19 min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J =2,1, 1H), 8,27 (dd, J =8,9, 2,2, 1H), 8,10 (dd, J =7,7, 0,9, 1H), 7,53 (d, J =7,4, 1H), 7,35 (t, J =7,7, 1H), 7,06 (d, J =9,0, 1H), 6,21 (dd, J =7,2, 3,7, 1H), 4,73 (hept, J =6,1, 1H), 3,44 (ddd, J =17,5, 8,3, 6,3, 1H), 3,26 (ddd, J =17,6, 8,7, 4,8, 1H), 2,52 (tdd, J =14,9, 7,9, 6,3, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 2,02 (s, 3 H), 1,41 (d, J =6,1, 6H).

Pivalato de (R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo (Compuesto **14**)

[0183]



[0184] A un matraz que contiene (R)-5-(3-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **5** (36 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 ml) se añadió piridina (24 ml, 0,3 mmol) y cloruro de pivaloilo (37 μ l, 0,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción bruta se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía (AE/hexano) para dar 23 mg (52%) de (R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo **14** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{26}H_{27}N_3O_4$: 445,2, t_R =4,7 min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J =2,2, 1H), 8,28 (dd, J =8,9, 2,2, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,46 (d, J =7,4, 1H), 7,34 (t, J =7,6, 1H), 7,06 (d, J =9,0, 1H), 6,19 (dd, J =7,3, 4,6, 1H), 4,73 (hept, J =6,1, 1H), 3,44 (ddd, J =17,5, 8,7, 5,4, 1H), 3,24 (ddd, J =17,5, 8,6, 5,7, 1H), 2,56 (tdd, J =8,6, 7,4, 5,4, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,41 (d, J =6,1, 6H), 1,14 (s, 9 H).

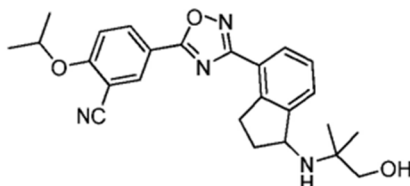
Procedimiento General 2. Preparación de aminas de indano de indanoles

[0185] A un matraz que contiene 5-(3-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (1 eq) en DCM (0,14 M) a 0°C se añadió $SOCl_2$ (2 eq). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se colocó a alto vacío durante 2 h. El cloruro bruto resultante se disolvió en DMA (0,02 M). Se añadieron la amina (3 eq), DIEA (3 eq) y, en algunos casos, NaBr (3 eq) y las reacciones resultantes se agitaron a 55-60°C durante la noche y se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía en columna. Si la amina contuviera un éter, el material podría hidrolizarse adicionalmente con NaOH al ácido. Las diaminas protegidas con grupos Boc se pueden desproteger usando TFA.

[0186] Los compuestos **15** - **48** se prepararon usando el *Procedimiento General 2*.

5-*(3-(1-((1-hidroxipropil-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo*
(Compuesto **15**)

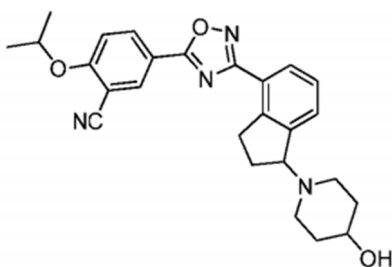
[0187]



[0188] Se preparó usando el *Procedimiento general 2* de 2-amino-2-metilpropan-1-ol. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_3$: 432,5; encontrado 433,2 $[M+H]^+$, $t_R=6,58$ min (Método 2).

5-*(3-(1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo* (Compuesto **16**)

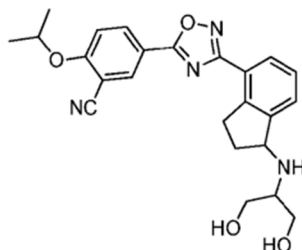
[0189]



[0190] Se preparó usando el *Procedimiento general 2* de piperidin-4-ol. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_3$: 444,5; encontrado 445,2 $[M+H]^+$, $t_R=6,42$ min (Método 2).

5-*(3-(1-((1,3-dihidroxipropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo*
(Compuesto **17**)

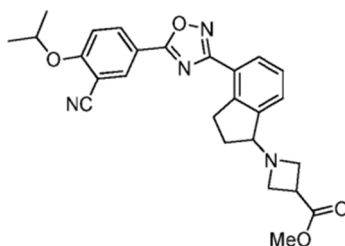
[0191]



[0192] Se preparó usando el *Procedimiento general 2* de 2-aminopropano-1,3-diol. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_4$: 434,5; encontrado 435,2 $[M+H]^+$, $t_R=6,24$ min (Método 2).

1-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)azetidina-3-carboxilato de metilo

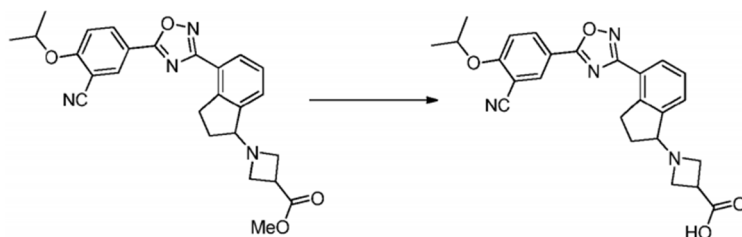
[0193]



[0194] Se preparó usando el *Procedimiento general 2* a partir de azetidina-3-carboxilato de metilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{26}H_{26}N_4O_4$: 458,4; encontrado 459,2 $[M+H]^+$, $t_R=2,64$ min.

Ácido 1-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)azetidina-3-carboxílico (Compuesto **18**)

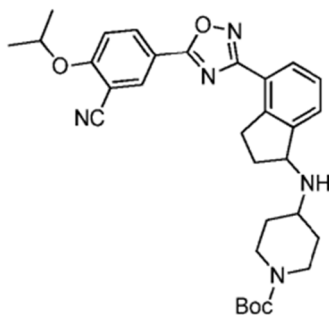
[0195]



[0196] A una solución de 1-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)azetidina-3-carboxilato (6,8 mg, 0,02 mmol) se añadió 5N NaOH (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se disolvió en 250 ml de DMSO:MeOH 1:1 y se purificó mediante HPLC preparativa. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{24}N_4O_4$: 444,5; encontrado 445,1 $[M+H]^+$, $t_R=6,52$ min (Método 2).

4-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

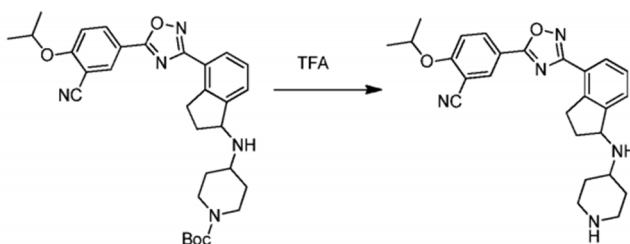
[0197]



[0198] Se preparó usando el *Procedimiento general 2* de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{31}H_{37}N_5O_4$: 543,7; encontrado 544,3 $[M+H]^+$, $t_R=2,82$ min.

2-isopropoxi-5-(3-(1-(piperidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (compuesto **19**)

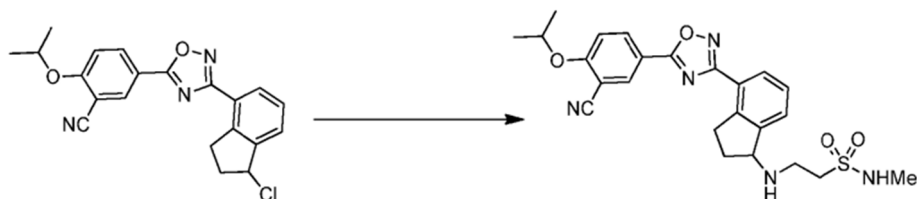
[0199]



[0200] Una solución de 4-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (15,7 mg, 0,03 mmol) en TFA puro (1 ml) se agitó durante 30 min y se concentró para proporcionar 12 mg (99%) de 2-isopropoxi-5-(3-(1-(piperidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{26}H_{29}N_5O_2$: 443,5; encontrado 444,2 $[M+H]^+$, $t_R=5,31$ min (Método 2).

2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-N-metiletanosulfonamida (Compuesto 45)

[0201]



[0202] Se preparó usando el Procedimiento general 2. 5-(3-(1-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (152 mg, 0,4 mmol) se disolvió en DMA (2 ml) y se trató con clorhidrato de 2-amino-N-metiletanosulfamida (209 mg, 1,2 mmol), bromuro de sodio (123 mg), 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (210 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se vertió en agua (30 ml) y el precipitado resultante se recogió y purificó por cromatografía (AE/hexano y luego MeOH/DCM) para dar 30 mg (16%) de 2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-N-metiletano sulfonamida como un aceite marrón. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_4$ S: 481,2; encontrado 482,1 $[M+H]^+$, $t_R=2,56$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=8,9$, 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,77 (hept, $J=12,1$, 6,1 Hz, 1H), 4,32 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 3,43 (ddd, $J=17,4$, 8,6, 4,9 Hz, 1H), 3,32 - 3,11 (m, 5 H), 2,77 (s, 3 H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,45 (d, $J=6,1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173,22, 169,08, 162,93, 146,06, 143,70, 134,27, 134,09, 128,46, 127,25, 126,91, 123,50, 116,98, 115,49, 113,75, 104,03, 72,93, 63,12, 50,70, 41,86, 33,05, 32,02, 29,43, 21,91.

(R)-N-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-indeno-1-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (INT-4)

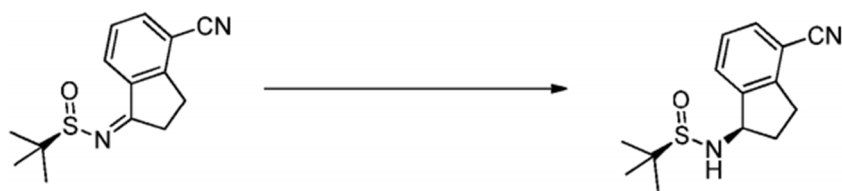
[0203]



[0204] A 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo INT-1 (42,5 g, 0,27 mol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (36,0 g, 0,30 mol) en tolueno (530 ml) se añadió tetraetóxido de titanio (84,1 ml, 92,5 g, 0,40 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 12 h bajo N_2 . La (R)-N-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-indeno-1-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida INT-4 en bruto se usó directamente en el siguiente experimento. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{14}H_{16}N_2OS$: 260,3; encontrado 261,1 $[M+H]^+$, $t_R=3,19$ min.

(R)-N-((R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (INT-5)

[0205]



[0206] A una matraz que contiene la suspensión cruda de (R)-N-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-indeno-1-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida INT-4 bajo N_2 se añadió THF (1,0 L) y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se añadió en porciones borohidruro de sodio (40,9 g, 1,08 mol) durante 30 minutos. (La temperatura interna no aumentó durante la adición). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, se sacó la mitad del baño durante 30 minutos, luego se calentó

a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción a 0°C se colocó en un baño de hielo y se inactivó con salmuera (100 ml) seguido de tartrato de sodio y potasio saturado (420 ml) y precipitaron las sales de Ti. La mezcla de reacción se diluyó con AE (1,5 l) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las capas orgánicas se decantaron y se lavaron sucesivamente con NH₄Cl saturado, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de una almohadilla de MgSO₄. El filtrado se concentró para producir 52,9 g de (*R*)-*N*-((*R*)-4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida cruda **INT-5** como un aceite marrón, que se utilizó directamente en el siguiente paso. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₄H₁₈N₂OS: 262,3; encontrado 263,1 [M+H]⁺, t_R=2,99 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J=7,7, 1H), 7,56 (t, J=6,8, 1H), 7,36 (t, J=7,7, 1H), 4,97 (q, J=7,5, 1H), 3,50 (d, J=7,6, 1H), 3,22 (ddd, J=16,9, 8,8, 3,9, 1H), 3,01 (dt, J=22,4, 6,9, 1H), 2,70 - 2,53 (m, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 1H), 1,33 - 1,20 (m, 9H).

(*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-il)-4-carbonitrilo (**INT-6**)

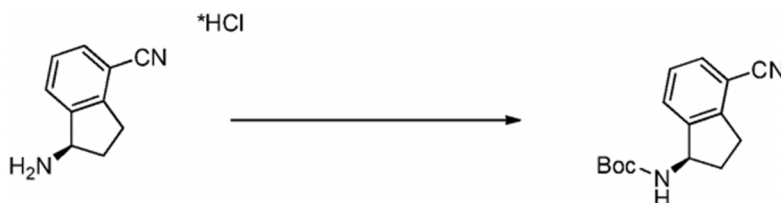
[0207]



[0208] A (*R*)-*N*-((*R*)-4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida cruda **INT-5** (52,9 g, 0,20 mol) en MeOH (200 ml) se añadió 4N HCl en dioxano (152,0 ml, 0,60 mol) y la suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con MeOH (500 ml) y se filtró para eliminar algunos subproductos de Ti. El filtrado se concentró y el sólido resultante se calentó a reflujo en acetonitrilo (500 ml). El sólido blanco resultante se recogió para producir 13,0 g (31% en 3 pasos) de la sal de HCl de (*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-il)-4-carbonitrilo **INT-6**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₀H₁₀N₂: 158,2; encontrado 142,0 [M-NH₂]⁺, t_R=0,84 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 3 H), 7,96 (d, J=7,7, 1H), 7,83 (d, J=7,5, 1H), 7,52 (t, J=7,7, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,23 (ddd, J=16,6, 8,7, 5,2, 1H), 3,05 (ddd, J=16,6, 8,6, 6,3, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 148,09, 141,15, 132,48, 130,32, 127,89, 117,27, 108,05, 54,36, 39,08, 29,64. La base libre se puede preparar mediante extracción con 1N NaHCO₃ y DCM. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₀H₁₀N₂: 158,2; encontrado 142,0 [M-NH₂]⁺, t_R=0,83 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,38 (m, 2H), 7,23 (dd, J=17,4, 9,8, 1H), 4,35 (t, J=7,6, 1H), 3,11 (ddd, J=16,8, 8,7, 3,2, 1H), 2,89 (dt, J=16,9, 8,5, 1H), 2,53 (dddd, J=12,8, 8,1, 7,3, 3,2, 1H), 1,70 (dtd, J=12,8, 8,8, 8,0, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 150,16, 146,67, 130,19, 128,74, 127,38, 117,77, 107,42, 56,86, 38,86, 29,14. Se eluyó HPLC quiral: (*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-il)-4-carbonitrilo usando EtOH al 5% en hexanos, más TEA al 0,05%: ee al 95%, t_R=23,02 min. El enantiómero (*S*) **INT-7** se preparó de forma análoga usando (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida. t_R para enantiómero (*S*) = 20,17 min.

4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato de (*R*)-terc-butilo (**INT-8**)

[0209]



[0210] A (*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-il)-4-carbonitrilo HCl **INT-6** (11,6 g, 59,6 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C se añadió TEA (12,0 ml, 131,0 mmol). A la solución resultante se le añadió una solución de anhídrido de Boc (14,3 g, 65,6 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Se añadió más DCM hasta un volumen total de 250 ml y se añadió Norit (4,5 g). El producto se calentó a reflujo durante 15 minutos y la mezcla caliente se filtró a través de una capa de celite/silíce. El filtrado se concentró y recristalizó en AE (50 ml) y hexano (150 ml) para producir 12,93 g (84%) de 4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato de (*R*)-terc-butilo **INT-8** como un sólido blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₅H₁₈N₂O₂: 258,3; encontrado 281,1 [M+Na]⁺, t_R=3,45 min. Análisis elemental determinado para C₁₅H₁₈N₂O₂: C calculado=69,74%; encontrado=69,98%. H calculado=7,02%; encontrado=7,14%. N calculado=10,84%; encontrado=10,89%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64-7,49 (m, 2H), 7,34 (dt, J=7,7, 3,8, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,78 (d, J=6,8, 1H), 3,20 (ddd, J=16,9, 8,9, 3,3, 1H), 3,02 (dt, J=25,4, 8,4, 1H), 2,82 - 2,53 (m, 1H), 1,88 (dq, J=13,2, 8,6, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 9H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 155,52, 146,68, 146,32, 130,89, 128,70, 127,63, 117,51, 107,76, 77,98, 55,09, 31,88, 29,11, 28,19. HPLC quiral: (*R*)-terc-butilo 4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato se eluyó usando 2,5% de EtOH en hexanos: >99,9% de ee, t_R=19,36 min. El enantiómero (*S*) **INT-9** se preparó de forma análoga usando (*S*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-il)-4-carbonitrilo HCl. t_R para (*S*)-enantiómero=28,98 min.

Procedimiento general 3. Preparación de oximas de amida de indano

[0211] A 4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (R) o (S)-terc-butilo (1 eq) en EtOH (0,56 M) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (3 eq) y TEA (3 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1-2 h. Las oximas de amida orgánicas solubles se aislaron eliminando el disolvente y repartiendo entre agua y DCM. Las oximas de amida solubles en agua se cromatografiaron o se utilizaron directamente en la ciclación. Las oximas de amida puras se pueden obtener mediante recristalización en disolventes alcohólicos.

Ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H inden-1-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (INT-10)

[0212]



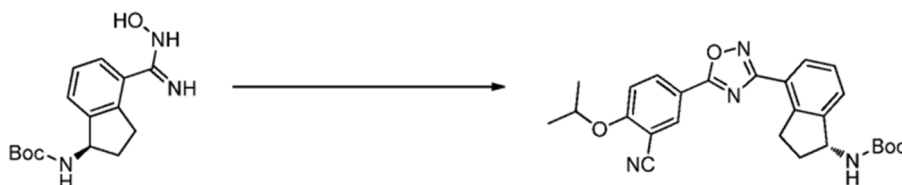
[0213] Se preparó usando el *Procedimiento General 3*. A (R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-8** (15,0 g, 58,2 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (12,1 g, 174,2 mmol) y TEA (17,6 mL, 174,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 h. Los disolventes se eliminaron y el sólido blanco resultante se repartió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se recristalizaron en isopropanol (50 ml) para proporcionar 14,4 g (85%) del ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (R)-terc-butilo **INT-10** como un sólido cristalino blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₅H₂₁N₃O₃: 291,4; encontrado 292,1 [M+H]⁺, t_R=2,04 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,53 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,12 (m, 3 H), 5,68 (s, 2 H), 4,97 (q, J=8,5, 1H), 3,07 (ddd, J=16,6, 8,7, 2,6, 1H), 2,86 (dt, J=16,8, 8,4, 1H), 2,30 (ddd, J=12,6, 7,6, 3,6, 1H), 1,75 (dq, J=12,3, 9,0, 1H), 1,44 (s, 9 H).

Procedimiento general 4. Ciclación a aminas de indano oxadiazol

[0214] Se agitó una solución del ácido apropiado (1 eq), HOBt (1,3 eq) y EDC (1,3 eq) en DMF (0,08 M en ácido) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. Después de la formación completa del complejo de ácido HOBt (1-3 h), (R)-o (S)-amida oxima se añadió a la mezcla (1,1 eq). Después de la formación completa del intermedio acoplado (aproximadamente 0,5-2 h), la mezcla se calentó a 75-95°C hasta que se completó la ciclación (8-12 h). La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AE. Los extractos orgánicos combinados se secaron, concentraron y purificaron por cromatografía (AE/hexanos) o se tomaron directamente. El oxadiazol se trató con HCl (5 N en dioxano, 5 eq) a 50-60°C durante 0,5-6 h. La mezcla de reacción se pudo extraer (DCM/NaHCO₃) o la sal de HCl resultante se podría concentrar, suspender en Et₂O y recogerse. Las aminas indano puras se pueden obtener mediante recristalización en disolventes alcohólicos o mediante cromatografía.

4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (**INT -12**)

[0215]

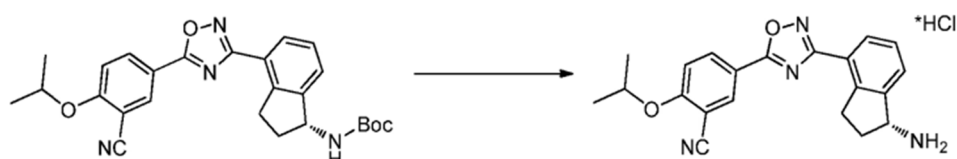


[0216] Se preparó usando el *Procedimiento general 4*. A una solución de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (7,74 g, 37,7 mmol) en DMF (50 ml) se añadió HOBt (6,02 g, 44,6 mmol) y EDC (8,53 g, 44,6 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h hasta la formación completa del complejo HOBt-ácido. Se añadió 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (R)-terc-butilo **INT-10** (10,0 g, 34,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta la formación de **INT-11**, 4-(N-(3-ciano-4-isopropoxibenzoliloil)-carbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (R)-terc-butilo. La mezcla se repartió entre AE y NaHCO₃ y la capa orgánica se recogió y se secó sobre MgSO₄. Se redisolvió **INT-11** (16,3 g, 34,0 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se calentó a 95°C durante 12 h. La reacción se diluyó con NaHCO₃ (200 ml) y se extrajo con AE (3 X 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir 12,8 g (81%) de 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (R)-terc-butilo **INT-12** como un sólido marrón claro y se utiliza sin más purificación en el siguiente paso. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₈N₄O₄: 460,5; encontrado 483,2 [M+Na]⁺, t_R=4,25

min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, $J=2,1$, 1H), 8,34 (dd, $J=8,9$, 2,2, 1H), 8,09 (d, $J=7,6$, 1H), 7,51 (d, $J=7,5$, 1H), 7,39 (t, $J=7,6$, 1H), 7,12 (d, $J=9,0$, 1H), 5,28 (d, $J=8,2$, 1H), 4,80 (hept, $J=6,0$, 1H), 3,47 (ddd, $J=17,4$, 8,9, 3,5, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 1H), 2,68 (d, $J=8,7$, 1H), 1,87 (td, $J=16,7$, 8,5, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 15H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173,00, 168,82, 162,70, 155,68, 145,31, 142,96, 134,05, 133,83, 128,25, 127,21, 126,79, 123,09, 116,78, 115,24, 113,52, 103,87, 79,52, 72,70, 55,72, 33,86, 31,47, 28,39, 21,70. HPLC quiral: 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (*R*)-terc-butilo se eluyó usando 20% *i*-PrOH en hexanos: >99,9% de ee, $t_R=13,33$ min. El enantiómero (*S*) **INT-13** se preparó de una manera análoga usando el 4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (*S*)-terc-butilo usando *Procedimientos Generales* 3 y 4 (t_R para (*S*)-enantiómero = 16,31 min).

Clorhidrato de (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 49)

[0217]



[0218] A 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (*R*)-terc-butilo (12,8 g, 27,8 mmol) en dioxano (200 ml) se añadió 4N HCl en dioxano (69 ml). La solución se calentó a 55°C durante 1 hora y el producto precipitó. Se eliminó el dioxano y el sólido resultante se suspendió en éter y se recogió. El material se recrystalizó en MeOH (200 ml) para producir 8,11 g (81%) de (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** como la sal de HCl. CLEM-ESI (m/z): calculado para: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: 360,4; encontrado 383,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=2,49$ min. Análisis elemental y espectros de RMN determinados para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$; C calculado=62,14%; encontrado=62,25%. H calculado=5,46%; encontrado=5,30%. N calculado=13,80%; encontrado=13,84%. Cl calculado=8,73%; encontrado=8,34%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 3 H), 8,49 (d, $J=2,3$, 1H), 8,39 (dd, $J=9,0$, 2,3, 1H), 8,11 (d, $J=7,6$, 1H), 7,91 (d, $J=7,6$, 1H), 7,55 (t, $J=8,5$, 2 H), 4,97 (hept, $J=6,1$, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,47 (ddd, $J=17,4$, 8,7, 5,3, 1H), 3,23 (ddd, $J=17,4$, 8,6, 6,4, 1H), 2,55 (ddd, $J=13,7$, 8,3, 3,2, 1H), 2,22 - 1,97 (m, 1H), 1,38 (d, $J=6,0$, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173,28, 167,98, 162,53, 143,69, 141,29, 134,59, 133,80, 128,93, 128,11, 127,55, 122,72, 115,87, 115,24, 114,91, 102,46, 72,54, 54,38, 31,51, 29,91, 21,47. HPLC quiral de la base libre: (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi benzonitrilo se eluyó usando 15% *i*-PrOH en hexanos más 0,3% de DEA: >99,9% de ee, $t_R=30,80$ min. (*S*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo **50** fue preparado de una manera análoga a partir de (*S*)-terc-butilo 4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de: >99,9% de ee, t_R para (*S*)-enantiómero=28,58 min.

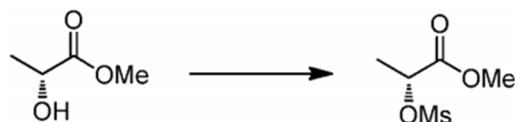
Procedimiento General 5. Alquilación de aminas de indano

[0219] A una solución 0,2 M de la amina (*R*) o (*S*)-indano en CH_3CN (0,15 M) se añadió K_2CO_3 (2 eq) y haluro o mesilato de alquilo apropiado (1,1 eq). En algunos casos, también se añadió TEA (1,1 eq). La mezcla se calentó con calentamiento convencional o irradiación de microondas a 80-160°C durante intervalos de 30 minutos hasta que se consumió el material de partida o prevaleció la dialquilación de la amina. Si es necesario, se agrega haluro o mesilato de alquilo adicional para impulsar la reacción. La mezcla de reacción se concentra, se resuspende en AE y se lava con agua. La capa orgánica se seca y se concentra, luego se purifica por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado.

[0220] Los compuestos **51 - 56, 58, 118, 124, 140 - 142, y 144** se prepararon usando el *Procedimiento General* 5.

2-((metilsulfonil)oxi)propanoato de (*R*)-metilo

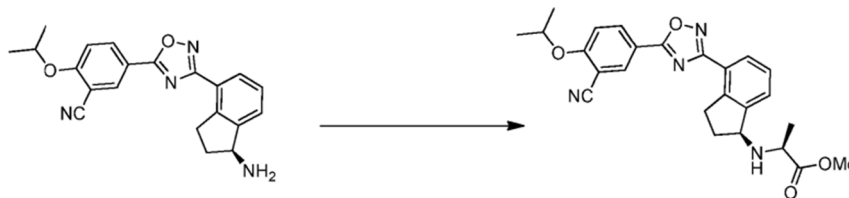
[0221]



[0222] Se enfrió una solución agitada de 2-hidroxipropoato de (*R*)-metilo (1,0 g, 9,61 mmol) en tolueno (15 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,82 ml, 10,6 mmol). Después de 2 h, la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 45 min. El precipitado blanco pesado resultante se eliminó mediante filtración al vacío y la solución transparente se concentró para proporcionar 1,75 g (99%) de 2-((metilsulfonil)oxi)propanoato de (*R*)-metilo como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,14 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J=4,5$ Hz, 3H), 3,16 (d, $J=4,5$ Hz, 3H), 1,62 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H). 2-((metilsulfonil)oxi)propanoato de (*S*)-metilo se preparó de una manera análoga usando 2-hidroxipropoato de (*S*)-metilo.

2-(((S)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoato de (S)-metilo

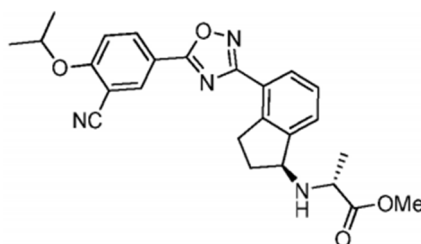
[0223]



[0224] Se preparó usando el *Procedimiento general 5*. A una solución de (S)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **50** (75,0 mg, 0,21 mol) en CH₃CN (290 ml) se añadió 2-((metilsulfonil)oxi)propanoato de (R)-metilo (75,8 mg, 0,42 mmol) y K₂CO₃ (57 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C usando irradiación de microondas durante 1,5 h. Se añadió más 2-((metilsulfonil)oxi)propanoato de (R)-metilo (36 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se calentó durante 0,5 horas más a 150°C. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DCM y se cromatografió (AE/hexanos) para proporcionar 33 mg (35%) de 2-(((S)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoato de (S)-metilo como un polvo blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₆N₄O₄: 446,5; encontrado 447,2 [M+H]⁺, t_R=2,61 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46-8,40 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 4,88 - 4,71 (m, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (s, 3H), 3,55 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 2 H), 2,52 - 2,35 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 1H), 1,48 (d, J=6,1 Hz, 6H), 1,36 (d, J=6,9 Hz, 3H).

2-(((S)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoato de (R)-metilo

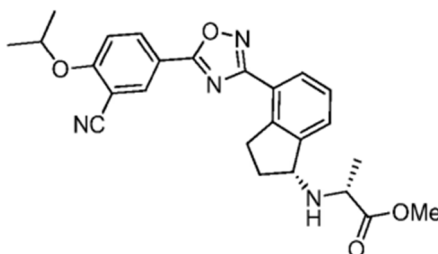
[0225]



[0226] Se preparó usando el *Procedimiento general 5*. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₆N₄O₄: 446,5; encontrado 447,2 [M+H]⁺, t_R=2,61 min.

2-(((R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoato de (R)-metilo

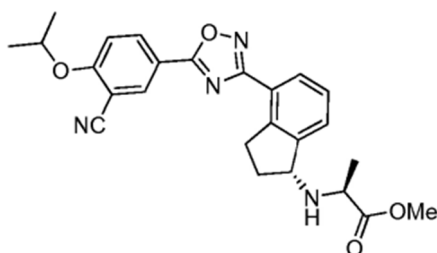
[0227]



[0228] Preparado usando el *Procedimiento general 5*. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₆N₄O₄: 446,5; encontrado 447,1 [M+H]⁺, t_R=2,61 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,87 - 4,72 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,52 - 2,26 (m, 1H), 2,11 - 1,78 (m, 1H), 1,47 (d, J=5,5 Hz, 6H), 1,35 (t, J=6,3 Hz, 3H).

2-(((R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoato de (S)-metilo

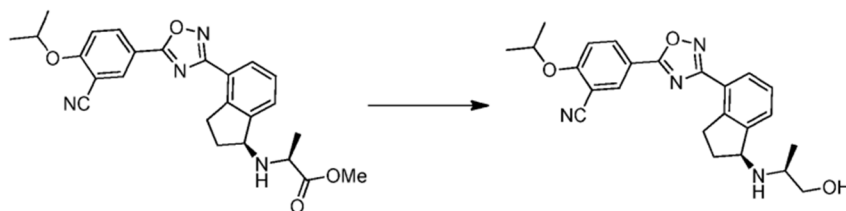
[0229]



[0230] Se preparó usando el *Procedimiento general 5*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_4$: 446,5; encontrado 447,1 $[M+H]^+$, $t_R=2,65$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=8,9$, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,88 - 4,69 (m, 1H), 4,26 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66 - 3,39 (m, 1H), 3,31 - 3,12 (m, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 1H), 2,11 - 1,81 (m, 2 H), 1,47 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 1,37 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

5-(3-((S)-1-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **53**)

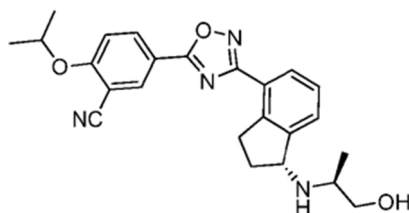
[0231]



[0232] A una solución de 2-(((S)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoato de (S)-metilo (33 mg, 0,07 mmol) en MeOH (2 ml) a $0^\circ C$ se añadió $NaBH_4$ (14 mg, 0,4 mmol). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente después de 1 h. Se añadieron cantidades incrementales de $NaBH_4$ (~ 10 -15 mg cada una) a intervalos de 1 h hasta que la CL/EM indicó una conversión en producto $>80\%$. La mezcla de reacción se diluyó con 1N HCl y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El sólido bruto resultante se disolvió en DCM y se cromatografió (MeOH/DCM) para proporcionar 12,1 mg (40%) de 5-(3-((S)-1-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **53**. CLEM-ESI (m/z) calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_4$: 418,5; encontrado 419,1 $[M+H]^+$, $t_R=2,56$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J=8,9$, 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,69 - 4,51 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,19 (m, 1H), 3,10 (m, 2 H), 2,95 - 2,78 (m, 1H), 2,46 (dd, $J=6,5$, 4,6 Hz, 1H), 2,34 - 2,17 (m, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,28 (d, $J=6,1$ Hz, 6H), 0,98 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). HPLC quiral eluyendo con 10% de IPA/hexanos, además de 0,3% de TEA, $t_R=13,72$ min.

5-(3-((R)-1-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (compuesto **54**)

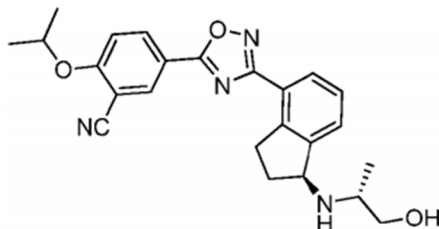
[0233]



[0234] Preparado de la misma manera que el compuesto **53** para dar 5-(3-((R)-1-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzo-nitrilo **54**. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_4$: 418,5; encontrado 419,2 $[M+H]^+$, $t_R=2,52$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=8,9$, 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,79 (dt, $J=12,2$, 6,1 Hz, 1H), 4,33 (dd, $J=16,1$, 7,4 Hz, 1H), 3,68 (ddd, $J=10,0$, 5,5, 4,2 Hz, 1H), 3,47 (ddd, $J=17,3$, 8,8, 3,7 Hz, 1H), 3,36 - 3,24 (m, 1H), 3,26 - 3,02 (m, 2 H), 2,99 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 2,51 - 2,36 (m, 1H), 1,82 (ddd, $J=15,9$, 12,7, 8,4 Hz, 1H), 1,46 (t, $J=11,3$ Hz, 6H), 1,16 (dd, $J=12,3$, 7,3 Hz, 3H). HPLC quiral eluyendo con 10% de IPA/hexanos, además de 0,3% de TEA, $t_R=33,15$ min.

5-(3-((S)-1-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (compuesto **55**)

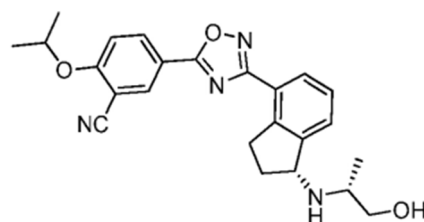
[0235]



[0236] Preparado de la misma manera que el compuesto **53** para dar 5-(3-((S)-1-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzo-nitrilo **55**. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_4$: 418,5; encontrado 419,2 $[M+H]^+$, $t_R=2,52$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J=8,9$, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,87 - 4,71 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,49 (s, 2 H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 3,24 - 3,01 (m, 2 H), 2,73 - 2,57 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,48 (d, $J=6,1$ Hz, 6H), 1,18 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). HPLC quiral: 10% IPA/hexanos, más 0,3% de TEA, $t_R=29,36$ min.

5-(3-((R)-1-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (compuesto **56**)

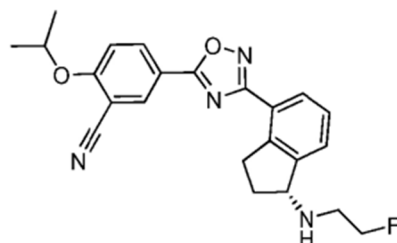
[0237]



[0238] Preparado de la misma manera que el compuesto **53** para dar 5-(3-((R)-1-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzo-nitrilo **56**. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_4$: 418,5; encontrado 419,2 $[M+H]^+$, $t_R=2,52$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J=8,9$, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 1H), 4,41 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J=10,5$, 4,1 Hz, 1H), 3,49 (s, 2 H), 3,30 (dd, $J=10,5$, 7,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,52 - 2,38 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,48 (d, $J=6,1$ Hz, 6H), 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). HPLC quiral eluyendo con 10% de IPA/hexanos, además de 0,3% de TEA, $t_R=37,38$ min.

(R)-5-(3-(1-(2-fluoroetil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **124**)

[0239]



[0240] Se preparó usando el Procedimiento general 5 a partir de (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2 isopropoxibenzonitrilo **49**, metanosulfonato de 2-fluoroetilo, K_2CO_3 y TEA bajo irradiación de microondas a $140^\circ C$ durante 2 h. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$: 406,4; encontrado 407,1 $[M+H]^+$, $t_R=6,89$ min (Método 2). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 - 8,38 (m, 2H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 7,79 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J=7,7$, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 2H), 4,83 (t, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,56 - 3,33 (m, 4H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 1,44 (d, $J=6,1$ Hz, 6H).

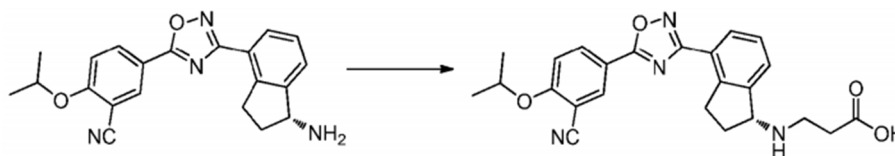
Procedimiento general 6. Preparación de ácidos de indano

[0241] A la solución de (R)- o (S)-amina de indano (1 eq) en CH₃CN (0,1 M) se le añadió K₂CO₃ (3 eq) y ésteres de bromo metilo (1 eq) o ésteres de mesilato de metilo (1 eq). La reacción se calentó a 80°C durante 30 min o hasta que se completó la reacción. El disolvente se evaporó y los residuos se repartieron entre AE y agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía (MeOH/DCM con TEA al 0,025%) para dar el éster metílico de indano como un sólido blanco. El éster metílico de indano se disolvió en EtOH (0,03 M) y se añadió NaOH acuoso (11,8 M). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 40°C. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

[0242] Los compuestos **61** - **64** y **145** - **148** se prepararon usando el *Procedimiento General 6*.

Ácido (R)-3-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoico (Compuesto **62**)

[0243]



[0244] Preparado usando el *Procedimiento general 6*. A la solución de (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** (90,0 mg, 0,25 mmol) y K₂CO₃ (103,5 mg, 0,75 mmol) se añadió 3-bromopropanoato de metilo (41,8 mg, 0,25 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 30 min y se repitió cuatro veces a 80°C durante 30 min añadiendo 3-bromopropanoato de metilo adicional (41,8 mg, 0,25 mmol) cada vez. El disolvente se evaporó y los residuos se repartieron entre AE y agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía (MeOH/DCM con TEA al 0,025%) para dar 71 mg (63%) de 3-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoato de (R)-metilo como un sólido. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₆N₄O₄: 446,5; encontrado 447,2 [M+H]⁺, t_R=2,61 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J=2,1, 1H), 8,31 (dd, J=8,9, 2,2, 1H), 8,04 (d, J=7,6, 1H), 7,49 (d, J=7,5, 1H), 7,35 (t, J=7,6, 1H), 7,09 (d, J=9,0, 1H), 4,77 (dt, J=12,2, 6,1, 1H), 4,31 (t, J=6,8, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 3H), 3,43 (ddd, J=17,4, 8,7, 4,6, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 3,04 - 2,85 (m, 2H), 2,56 (t, J=6,5, 2H), 2,47 (dtd, J=12,8, 8,4, 4,7, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 1H), 1,54 - 1,32 (m, 6H).

[0245] A (R)-3-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)propanoato (71,0 mg, 0,16 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió NaOH acuoso (1,9 ml, 1 M). La solución se agitó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (10 ml) y se neutralizó a pH 7 con HCl 1M. La solución se repartió entre DCM y H₂O. La capa orgánica se recogió, se secó al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 29,7 mg (31%) de (R)-3-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propanoico **62**. CLEM-ESI (m/z): calculado para: C₂₄H₂₄N₄O₄, 432,5; [M+H]⁺ encontrado 433,20, t_R=2,51 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, J=2,1, 1H), 8,45 - 8,40 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J=9,0, 1H), 5,06 - 4,92 (m, 2H), 3,69 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 1H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,0, 6H).

Procedimiento General 7. Preparación de amidas de indano por acoplamiento ácido

[0246] Para el ácido apropiado (1,1 eq) en DMF (0,04 M) se añadió HOBt (1,3 eq), y EDC (1,3 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h hasta que el ácido se activó por completo. Se añadió (R)- o (S)-amina de indano (1 eq) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con AE y se lavó con NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas resultantes se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía (MeOH/DCM) para producir las amidas de indano.

[0247] Los compuestos **65 a 68**, **136**, y **137** se prepararon usando el *Procedimiento General 7*. (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxiacetamida (Compuesto **65**)

[0248]



[0249] Se preparó usando el *Procedimiento general 7*. A ácido 2-hidroxiacético (7 mg, 0,08 mmol) en DMF (2 ml) se le

añadió HOBt (12 mg, 0,09 mmol) y EDC (17 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h hasta que el ácido se activó por completo. (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** (25,0 mg, 0,07 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con AE y se lavó con NaHCO₃. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con AE. Las capas orgánicas combinadas resultantes se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un aceite marrón que se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar 14 mg (48%) de (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxiacetamida **65** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₂N₄O₄: 418,5; encontrado 419,0 [M+H]⁺, t_R=2,47 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,80 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,23 (dd, J=17,1, 8,5 Hz, 1H), 2,80 - 2,60 (m, 1H), 1,93 (dd, J=13,0, 8,4 Hz, 1H), 1,47 (t, J=5,6 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 173,11, 171,21, 168,78, 162,78, 144,48, 143,21, 134,11, 133,88, 128,56, 127,42, 126,83, 123,29, 116,76, 115,26, 113,55, 103,90, 72,77, 62,25, 54,00, 33,52, 31,71, 21,72.

Procedimiento general 8A. Preparación de sulfonamidas de indano a través de cloruros de sulfonilo

[0250] A una solución agitada de (R)- o (S)-amina de indano (1 eq) en DCM (0,05 M) se le añadió TEA (2 eq) y el correspondiente cloruro de sulfonilo (2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló después de purificación por HPLC preparativa.

[0251] Los compuestos **69**, **70**, **73**, **76**, **79** - **82** y **163** - **167** se prepararon usando el *Procedimiento general 8A*.

(S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida (Compuesto **69**)

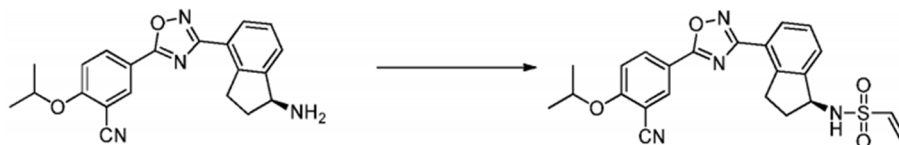
[0252]



[0253] Se preparó usando el *Procedimiento general 8A*: A una solución agitada de (S)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **50** (18 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TEA (13,9 µL, 0,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (19 mg, 0,1 mmol). Después de 1 h, se añadieron más TEA (13,9 ml, 0,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (19 mg, 0,1 mmol). Después de 1 h adicional de agitación, el disolvente se evaporó y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 9,8 mg (45%) de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metano sulfonamida **69**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₂N₄O₄S: 438,1; encontrado 439,1 [M+H]⁺, t_R=3,70 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, J=16,5, 7,8 Hz, 1H), 4,78 (hept, J=6,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J=17,5, 8,8, 3,4 Hz, 1H), 3,29 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,74 (dtd, J=12,9, 8,0, 3,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,1 Hz, 6H).

(S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etenosulfonamida (**INT- 14**)

[0254]



[0255] A una solución agitada de (S)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **50** (180 mg, 0,5 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C se añadió TEA (348 ml, 2,5 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (245 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadieron más TEA (348 ml, 2,5 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (245 mg, 1,5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó y el producto se purificó por cromatografía (AE/hexano) para dar 144 mg (64%) de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etenosulfonamida **INT-14** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₂N₄O₄S: 450,1; encontrado 473,1 [M+Na]⁺, t_R=3,84 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=16,5, 9,9 Hz, 1H), 6,32 (d, J=16,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,83 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,75 (hept, J=6,1 Hz, 1H), 3,42 (ddd, J=17,4, 8,8, 3,3 Hz, 1H), 3,17 - 3,01 (m, 1H), 2,63 (dtd, J=13,0, 8,0, 3,4 Hz, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ

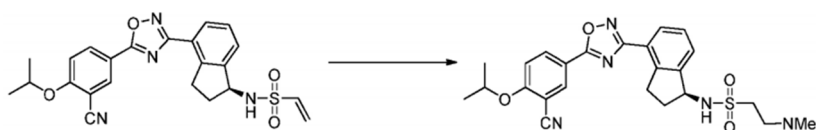
173,20, 168,72, 162,89, 143,74, 142,71, 137,15, 134,16, 134,00, 128,91, 127,62, 127,15, 126,54, 123,38, 116,77, 115,38, 113,70, 103,96, 72,89, 58,59, 34,71, 31,56, 21,83. (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) etanosulfonamida se preparó de forma análoga a partir de (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49**.

Procedimiento general 8B. Preparación de sulfonamidas de indano a través de adición de Michael

[0256] A una solución agitada de (R)- o (S)-indano vinilo sulfonamida (1 eq) en DMF (0,1 M) se añadió la correspondiente amina (10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h. Los productos se purificaron mediante HPLC preparativa.

[0257] Los compuestos **74**, **75**, **77**, **78** y **168** - **181** se prepararon usando el *Procedimiento general 8B*. (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(dimetilamino)etanosulfonamida (Compuesto **78**)

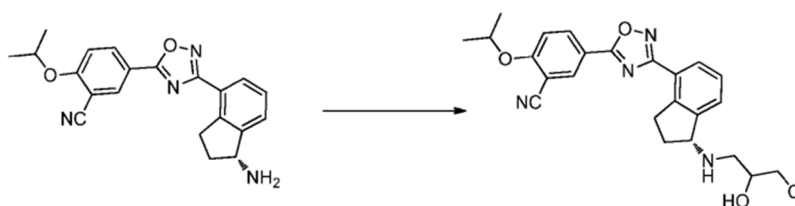
[0258]



[0259] Se preparó usando el *Procedimiento general 8B*. A una solución de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida **INT-14** (22,50 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió 2N metilamina en THF (0,25 ml, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 17,6 mg (58%) de la sal de TFA de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(dimetilamino)etanosulfonamida **78** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₉N₅O₄S: 495,2; encontrado 496,2 [M+H]⁺, t_R=2,65 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 - 8,14 (m, 2H), 7,93 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,93 - 4,81 (m, 1H), 4,74 (hept, J=6,1 Hz, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 3,43 - 3,23 (m, J=8,0 Hz, 1H), 3,12 - 2,93 (m, J=16,9, 8,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,65 - 2,44 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, J=11,6 Hz, 1H), 1,43 (d, J=6,0 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172,96, 168,45, 162,75, 143,40, 142,55, 133,90, 128,76, 127,46, 126,98, 123,19, 116,53, 115,28, 113,59, 103,68, 72,82, 58,75, 52,07, 48,41, 43,38, 33,89, 31,39, 21,72.

5-(3-((1R)-1-(3-cloro-2-hidroxipropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (**INT-15**)

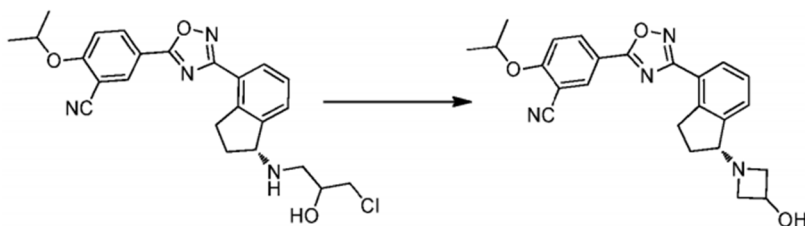
[0260]



[0261] A un matraz que contiene (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** (84 mg, 0,23 mmol) se añadió 2 ml de IPA. La mezcla blanca turbia se enfrió a 0°C y se añadió epiclorhidrina (20,7 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El IPA se eliminó por concentración *al vacío* y se añadieron agua (500 ml) y alícuotas de epiclorhidrina (20,7 ml, 0,26 mmol) cada hora (4 en total) a temperatura ambiente hasta que se completó la conversión. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar 19,3 mg (18%) de 5-(3-((1 R)-1-(3-cloro-2-hidroxipropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-15** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₅ClN₄O₃: 452,9; encontrado 453,1 [M+H]⁺, t_R=2,62 min.

Preparación de (R)-5-(3-(1-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **83**)

[0262]



5

10 **[0263]** A un matraz que contiene 5-(3-((1 *R*)-1-(3-cloro-2-hidroxiopropilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-15** (77,0 mg, 0,17 mmol) en CH₃CN (4 ml) se añadió TEA (44,5 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante la noche, luego se concentró *al vacío*, se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar 19 mg (27%) de (*R*)-5-(3-(1-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **83** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃: 416,5; encontrado 417,1 [M+H]⁺, t_R=6,19 min (Método 2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=7,7, 0,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,79 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,46 (p, J=5,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=7,0, 3,5 Hz, 1H), 3,70 (dt, J=19,2, 5,6 Hz, 2H), 3,47 (d, J=6,7 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=16,6, 8,7 Hz, 1H), 3,28 (ddd, J=17,5, 8,8, 4,2 Hz, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,13 (dddd, J=16,9, 12,6, 8,4, 5,5 Hz, 2H), 1,47 (d, J=6,1 Hz, 6H). (*S*)-5-(3-(1-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **84** se preparó de forma análoga a partir de (*S*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **50**.

15

20

Procedimiento general 9. Alquilación de aminas de ciano indano

25 **[0264]** A un matraz secado a la llama bajo N₂ se añadió (*R*)- o (*S*)-ciano amina de indano (1 eq) en DMF anhidra (0,14 M). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió en porciones hidruro de sodio (5 eq, 60% en aceite, 160,6 mmol). Después de agitar a 0°C durante 2,75 h, se añadió el haluro de alquilo. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución sat. NaHCO₃ a 0°C. Una vez que se completó el desprendimiento de gas, la reacción se extrajo con AE. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía (AE/hexanos) o HPLC preparativa.

30

[0265] Los compuestos **85 - 91**, **105**, **107**, y **143** se prepararon usando los *Procedimientos generales* 9, 3, y 4 secuencialmente.

35

(*R*)-*terc*-butilo 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etilo(4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato (**INT-16**)

[0266]

40



45

50 **[0267]** Preparado usando el *Procedimiento general* 9. a un matraz secado a la llama bajo N₂ se añadió 4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato de (*R*)-*terc* butilo **INT-8** (8,3 g, 32,1 mmol) en DMF anhidra (240 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio (3,8 g, 60% en aceite, 160,6 mmol) en porciones. Después de agitar a 0°C durante 2,75 h, se añadió (2-bromoetoxi)(*terc*-butilo)dimetilsilano (16,9 ml, 70,7 mmol). El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución sat. NaHCO₃ a 0°C. Una vez que se completó el desprendimiento de gas, la reacción se extrajo con AE. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 10,76 g (80%) de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etilo(4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-*terc*-butilo **INT-16** como aceite incoloro. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₃₆N₂O₃Si: 416,6; encontrado 317,2 [M-Boc]⁺ y 439,0 [M+Na]⁺, t_R=4,04 min (Método 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J=7,6, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 1H), 5,69 (s, 0,5 H), 5,19 (s, 0,5 H), 3,70 (ddd, J=48,8, 26,6, 22,9, 1,5 H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,17 (ddd, J=16,7, 9,4, 2,2, 2H), 2,93 (m, 1,5 H), 2,45 (s, 1H), 2,21 (dd, J=24,5, 14,5, 1H), 1,56 - 1,37 (sa, 4,5 H), 1,22 (sa, 4,5 H), 0,87 - 0,74 (m, 9 H), -0,04 (dd, J=26,6, 8,2, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 155,03, 146,55, 145,54, 131,16, 130,76, [128,11, 127,03], 117,58, 109,20, 79,88, [63,93, 61,88], [61,44, 60,34], [49,73, 46,76], 30,30, 29,70, 28,44, 28,12, [25,87, 25,62], -5,43. 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etilo(4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*S*)-*terc*-butilo **INT-17** se prepara de una manera análoga usando **INT-9**.

60

65

2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo (4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (INT-18)

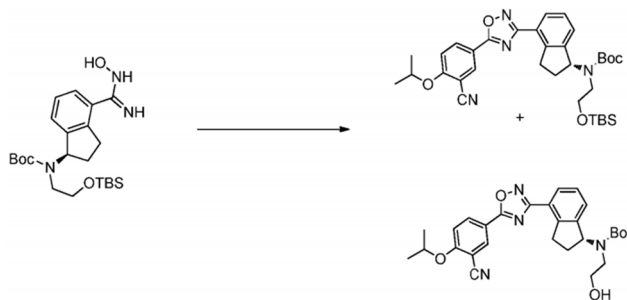
[0268]



[0269] Preparado utilizando el *Procedimiento general 3*. A una solución de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo(4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-16** (12,0 g, 28,9 mmol) en EtOH (120 ml), bajo una atmósfera de N₂ se añadió hidroxilamina-HCl (6,0 g, 86,5 mmol) y trietilamina (13,4 ml, 9,7 g, 86,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad y luego se diluyó con DCM (500 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para producir 11,8 g de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo(4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-18** como un sólido espumoso blanco, que se usó sin purificación en el siguiente experimento. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₃₉N₃O₄Si: 449,7; encontrado 350,2 [M-Boc]⁺ y 472,2 [M+Na]⁺, t_R=1,79 min (Método 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 5,69 (s, 0,5 H), 5,19 (s, 0,5 H), 4,89 (s, 2H), 3,85 - 3,50 (m, 2H), 3,31 (ddd, J=12,2, 9,2, 2,5 Hz, 2H), 3,28 - 3,03 (m, 2H), 3,03 - 2,70 (m, 1H), 2,29 (t, J=23,6 Hz, 1H), 1,43 (bs, 4,5 H), 1,28 (sa, 4,5 H), 1,16 - 1,04 (m, 1H), 0,90 - 0,71 (m, 9 H), 0,08 - -0,14 (m, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170,99, [156,20, 155,62], 152,38, [144,53, 143,57], [141,82, 141,21], 129,61, 126,78, [126,59, 126,25], [125,02, 124,77], [79,91, 79,68], 64,04, 61,88, [61,57, 61,23], [46,03, 45,76], 30,76, 30,21, [28,53, 28,28], 25,95, [25,66, 25,29], 25,13, [18,28, 17,94], 3,72, - 5,34. 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo(4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*S*)-*tert*-butilo **INT-19** se prepara de forma análoga utilizando **INT-17**.

2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo y 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il) (2-hidroxietil)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo

[0270]

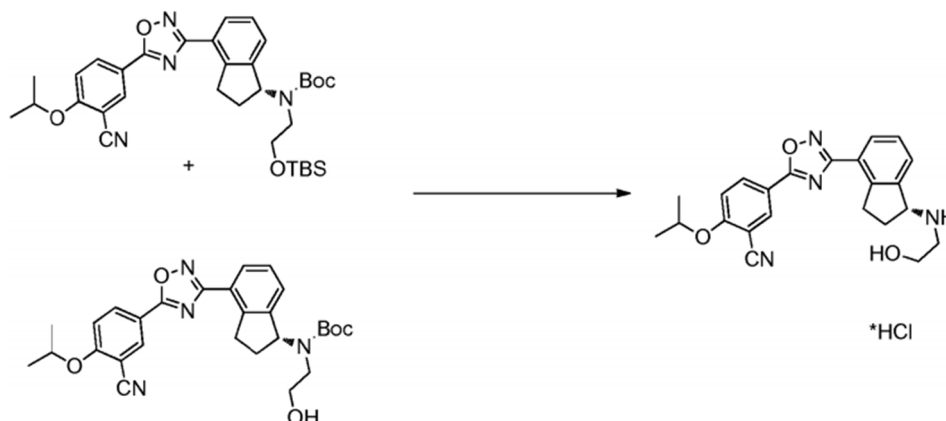


[0271] Se preparó usando el *Procedimiento general 4*. A una solución de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (4,5 g, 21,9 mmol) en DMF anhidra (100 ml), se añadió HOBt (5,4 g, 40,0 mmol) y EDC (5,6 g, 29,6 mmol). Después de 1 h, 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo(4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-18** (11,8 g, 26,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis CLEM mostró una conversión completa al intermedio, 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo(4-(*N*-(3-ciano-4-isopropoxibenzoiloxi)-carbamiimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-20**. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AE (250 ml). NaHCO₃ (250 ml) y agua (350 ml) se añadieron hasta que todos los sólidos se disolvieron. La mezcla se extrajo con AE y las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para producir 15,3 g de una mezcla de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-21**, y el material correspondiente sin el grupo protector TBS, 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)(2-hidroxietil)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-22**. La mezcla era un aceite marrón, que podía usarse directamente sin purificación adicional o purificarse por cromatografía (AE/hexano). **INT-21**: CLEM-ESI (m/z) calculado para C₃₄H₄₆N₄O₅Si: 618,8; encontrado 519,2 [M-Boc]⁺ y 641,3 [M+Na]⁺, t_R=7,30 min (Método 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J=2,1, 1H), 8,34 (dd, J=8,9, 2,2, 1H), 8,07 (d, J=8,1, 1H), 7,46 - 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, J=9,0, 1H), 5,85 (s, 0,5H), 5,37 (s, 0,5H), 4,80 (dt, J=12,2, 6,1, 1H), 3,92 - 3,32 (m, 3,5 H), 3,17 (s, 2H), 2,95 (s, 0,5 H), 2,62 - 2,39 (m, 1H), 2,38 - 2,05 (m, 1H), 1,53 (s, 4,5 H), 1,48 (d, J=6,1, 6H), 1,33 - 1,27 (m, 4,5

H), 0,94 - 0,77 (m, 9 H), 0,01 (d, $J=20,9$, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 173,02, 169,00, 162,75, [156,22, 155,52], [145,18, 144,12], [143,39, 142,76], 134,16, 133,89, 128,20, [128,01, 127,85], [127,04, 126,90], 126,43, 123,31, 116,93, 115,30, 113,55, 103,96, [79,95, 79,68], 72,73, 67,61, 63,42, [61,91, 61,77], 60,99, 46,11, 31,78, [30,47, 29,87], [28,55, 28,26], 25,93, 21,75, 18,30, 0,00, -5,37. **INT-22**: CLEM-ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$: 504,6; encontrado 527,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=2,65$ min (Método 1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J=2,1$, 1H), 8,27 (dd, $J=8,9$, 2,2, 1H), 8,03 (d, $J=7,2$, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, $J=9,0$, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,73 (dt, $J=12,2$, 6,1, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,44 (ddd, $J=17,5$, 9,5, 3,2, 2H), 3,11 (dt, $J=17,4$, 8,6, 3H), 2,54 - 2,38 (m, 1H), 2,04 (td, $J=17,6$, 8,8, 1H), 1,50 - 1,24 (m, 15H). 2-(*tert*-butildimetilsililo)etilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*S*)-*tert*-butilo **INT-23** y 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)(2-hidroxi)etil)-carbamato de (*S*)-*tert*-butilo **INT-24** se prepararon de una manera análoga.

(*R*)-5-(3-(1-(2-hidroxi)etilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **85**)

[0272]



[0273] A una solución de 2-(*tert*-butildimetilsililo)etilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-21** y 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)(2-hidroxi)etil)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-22** (13,9 g, 27,5 mmol) en dioxano (70 ml) a 0°C se añadió 4N HCl en dioxano (68,8 g, 275,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a 50°C durante 1 h. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Et_2O (75 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para producir 10,5 g de un sólido blanquecino. La sal de HCl se recrystalizó en MeOH (165 ml) para producir 5,98 g (rendimiento total del 56% de 2-(*tert*-butildimetilsililo)etilo(4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato) (*R*)-*tert*-butilo de (*R*)-5-(3-(1-(2-hidroxi)etilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **85** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: 404,5; encontrado 405,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,44$ min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 2H), 8,53 (d, $J=2,3$, 1H), 8,42 (dd, $J=9,0$, 2,3, 1H), 8,17 (d, $J=7,7$, 1H), 7,97 (d, $J=7,6$, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 5,28 (t, $J=5,0$, 1H), 4,99 (hept, $J=6,1$, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,72 (q, $J=5,2$, 2H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 3,27 (ddd, $J=17,6$, 9,1, 5,0, 1H), 3,15-2,85 (m, $J=24,2$, 2H), 2,53 (dtd, $J=9,0$, 5,5, 5,3, 3,6, 1H), 2,30 (ddd, $J=13,4$, 8,9, 4,6, 1H), 1,39 (d, $J=6,0$, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 173,25, 167,86, 162,47, 144,56, 139,13, 134,53, 133,77, 129,30, 128,93, 127,45, 122,83, 115,79, 115,15, 114,84, 102,40, 72,46, 61,04, 56,51, 46,38, 31,53, 27,74, 21,37. Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$: C calc.=62,65%; encontrado=62,73%; H calc.=5,71%; encontrado=5,60%; N calc.=12,71%; encontrado=12,64%; Cl calc.=8,04%; encontrado=8,16%. HPLC quiral de la base libre: (*R*)-5-(3-(1-(2-hidroxi)etilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzo-nitrilo se eluyó usando 10% *i*-PrOH en hexanos más 0,3% de DEA: >99,9% de ee, $t_R=37,72$ min. (*S*)-5-(3-(1-(2-hidroxi)etilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi benzonitrilo **86** se obtuvo de manera análoga a partir de 2-(*tert*-butildimetilsililo)etilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*S*)-*tert*-butilo **INT-23** y 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)(2-hidroxi)etil)-carbamato de (*S*)-*tert*-butilo **INT-24**: >99,9% de ee, t_R para (*S*)-enantiómero=35,86 min.

Ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)acético (**INT-25**)

[0274]



[0275] 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)(2-hidroxietil)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo **INT-22** (4,8 g, 9,5 mmol) se disolvió en CH₃CN (48 ml) y 0,67 M, pH 6,7, tampón de fosfato de sodio (38 mL). A la mezcla de reacción se le añadió TEMPO (0,10 g, 0,67 mmol) y la reacción se calentó a 35°C. Clorito de sodio (1,72 g, 19 mmol) en agua (9,5 ml) e hipoclorito de sodio (0,28 ml, 0,19 mmol) en agua (5,70 ml) fueron simultáneamente añadidos gota a gota desde embudos de adición separados durante 1 hora. Después de la adición, la reacción se calentó a 35°C durante una hora más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (80 ml) y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8,5 con 2,0 N NaOH (12 ml). La reacción se interrumpió vertiéndola en una solución helada de sulfito de sodio (2,9 g en 50 ml de agua) y la temperatura se mantuvo por debajo de 20°C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió Et₂O (50 ml) y la capa orgánica se separó y desechó. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,0 N (55 ml) a pH 3,0 y se extrajo con AE (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para dar 4,9 g (> 99%) de ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)acético **INT-25** como una espuma blanca. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₀N₄O₆: 518,2; encontrado 541,2 [M+Na]⁺, t_R=3,97 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,08 - 7,94 (m, J=6,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 2H), 7,03 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,85 (t, J=7,9 Hz, 0,6 H), 5,51 (t, J=7,8 Hz, 0,4 H), 4,70 (hept, J=6,2 Hz, 1H), 3,88 (d, J=17,1 Hz, 0,4 H), 3,69 (d, J=18,0 Hz, 0,6 H), 3,56 (d, J=17,2 Hz, 0,4 H), 3,43 (d, J=18,0 Hz, 0,6 H), 3,40 - 3,25 (m, 1H), 3,07 (dt, J=17,3, 8,5 Hz, 1H), 2,53 - 2,38 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 1H), 1,39 (s, 9 H), 1,38 (d, J=6,1 Hz, 6H).

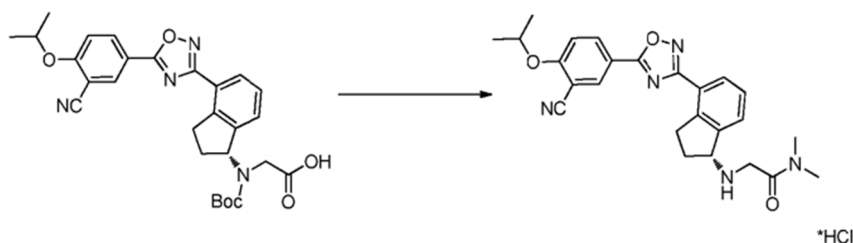
Procedimiento General 10. Formación de amidas

[0276] Para el aminoácido (*R*)- o (*S*)-indano boc-prottegido (1 equivalente) en DMF (2 M) se añadió HOBt (3 eq) y EDC (3 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió la amina (3 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se completó. El producto protegido con Boc se precipitó en agua o se extrajo (DCM/MeOH al 5%) y se secó sobre MgSO₄. El sólido se disolvió en 4M HCl en dioxano y la mezcla se calentó a 50°C. Después de 1 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo sólido se purificó mediante recristalización o HPLC preparativa.

[0277] Los compuestos **59**, **60**, **90**, **127 a 135** se prepararon usando el Procedimiento General 10.

Clorhidrato de (*R*)-2-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-*N,N*-dimetilacetamida (Compuesto **90**)

[0278]



[0279] Se preparó usando el Procedimiento general 10. A 4,9 g (9,5 mmol) de ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)acético **INT-25** en DMF (20 ml) se añadió HOBt (4,4 g, 28,5 mmol) y EDC (5,5 g, 28,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió dimetilamina (2,0 N en THF, 14,25 ml, 28,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y el precipitado se filtró. El sólido se lavó a fondo con agua (200 ml). El sólido se disolvió en DCM con MeOH al 5%, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se añadió 4M HCl en dioxano y la mezcla se calentó a 50°C. Después de 1 h, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo sólido se recristalizó en 120 ml de MeOH/120 ml de Et₂O/70 ml de hexano/10 ml de mezcla de IPA para proporcionar 3,37 g (74%) de clorhidrato de (*R*)-2-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-*N,N*-dimetilacetamida **90** como un polvo blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₇N₅O₃: 445,5; encontrado 446,2 [M+H]⁺, t_R=2,52 min. Análisis elemental de C₂₅H₂₈N₅O₃ Cl·H₂O: C calc.=60,05%; encontrado=59,68%; H calc.=6,05%; encontrado=6,45%; N calc.=14,01%; encontrado=13,91%; Cl calc.=7,09; encontrado=6,98%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 2H), 8,53 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 5,05 - 4,92 (m, 1H), 4,88 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 4,11 (d, J=16,1 Hz, 1H), 4,02 (d, J=16,0 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J=17,2, 8,2, 6,6 Hz, 1H), 3,25 (ddd, J=17,4, 8,8, 5,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,33 (dq, J=9,0, 4,9 Hz, 1H), 1,39 (d, J=6,0 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 173,33, 167,95, 164,97, 162,56, 144,68, 139,16, 134,61, 133,85, 129,43, 128,70, 127,63, 122,90, 115,87, 115,24, 114,92, 102,48, 72,54, 61,28, 44,84, 35,77, 34,98, 31,52, 27,68, 21,45. HPLC quiral de la base libre: (*R*)-2-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-*N,N*-dimetilacetamida se eluyó usando 15% *i*-PrOH en hexanos más 0,3% de DEA: 98,5% ee, t_R=41,19 min. (*S*)-2-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-*N,N*-dimetilacetamida **91** se puede obtener de forma análoga a partir de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilo(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)acético. t_R para (*S*)-enantiómero=34,35 min. A continuación se describe una ruta alternativa.

[0280] El compuesto **91** se preparó a partir de **INT-9** usando los *Procedimientos Generales* 9, 3 y 4 secuencialmente.

4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-carbamato de (S)-terc-butilo

[0281]



[0282] Se preparó usando el *Procedimiento General* 9. A una solución de 4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de (S)-terc-butilo **INT-9** (3,0 g, 1,16 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaH (1,39 g de dispersión al 60% en aceite mineral, 34,8 mmol) a 0°C con agitación durante 3 h antes de la adición de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (2,82 g, 23,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml) lentamente a 0°C. La mezcla se repartió entre AE (3 x 20 ml) y agua (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron por cromatografía (DCM/MeOH) para proporcionar el producto 3,82 g (96,0%) de 4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-carbamato de (S)-terc-butilo como un sólido de color marrón claro. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₉H₂₅ClN₆O₆; 343,4; encontrado 366,1 [M+Na]⁺, t_R=3,16 min.

2-(dimetilamino)-2-oxoetilo (4-(N-hidroxycarbamimidóil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-carbamato de (S)-terc-butilo

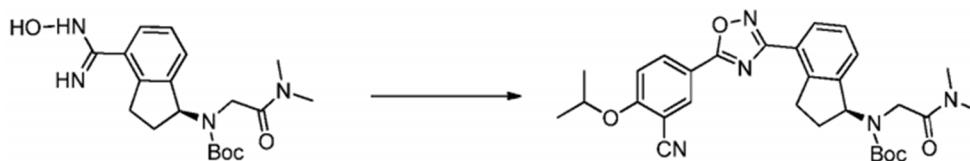
[0283]



[0284] Se preparó usando el *Procedimiento General* 3. A una solución de 4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-carbamato de (S)-terc-butilo (3,8 g, 11,07 mmol) en A EtOH (20 ml) se le añadió hidrocloreto de hidroxilamina (1,92 g, 27,67 mmol) y trietilamina (2,8 g, 27,67 mmol). La solución de reacción se calentó a 85°C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (3 x 10 ml) y agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para producir 4,10 g (87,7%) de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo(4-(N-hidroxycarbamimidóil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-carbamato de (S)-terc-butilo, que tenía una pureza del 65% y se usó directamente en el siguiente experimento. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₁₉H₂₈N₄O₄; 376,45; encontrado 377,2 [M+H]⁺, t_R=1,85 min.

4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-carbamato de (S)-terc-butilo

[0285]

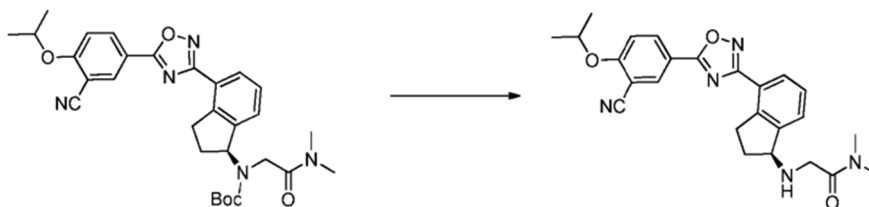


[0286] Preparado usando el *Procedimiento general* 4. A una solución de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (1,35 g, 6,6 mmol) en DMF (15 ml) se añadió HOBt (1,34 g, 9,9 mmol) y EDC (1,89 g, 9,9 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h seguido de la adición de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo(4-(N-hidroxycarbamimidóil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo)-carbamato de (S)-terc-butilo (3,82 g, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre AE (3 x 10 ml) y NaHCO₃ (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron para producir el intermedio 4-(N-(3-ciano-4-isopropoxibenzoiloxi)-carbamimidóil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-carbamato de (S)-terc-butilo. Este intermedio (3,2 g, 5,68 mmol) se disolvió en DMF (15 ml) y se calentó a 95°C durante 8 h. La reacción se diluyó con NaHCO₃ (30 mol) y se extrajo con AE (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar 2,36 g (78,4%) de 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-carbamato de (S)-terc-butilo

como un sólido marrón claro, y se usó sin purificación adicional en el siguiente experimento.

(*S*)-2-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-*N,N*-dimetilacetamida (Compuesto **91**)

[0287]

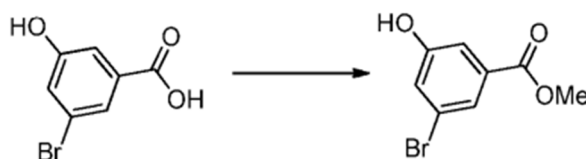


[0288] A una solución del producto en 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-carbamato de (*S*)-*terc*-butilo bruto (2,36 g, 4,33 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió 4*N* HCl en dioxano (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se suspendió en Et₂O. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener 2,3 g (78,4%) de la sal HCl de (*S*)-2-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-*N,N*-dimetilacetamida **91** que tenía una pureza del 95%. El material se puede recristalizar adicionalmente en isopropanol. CLEM-ESI (*m/z*) calculado para C₂₅H₂₇N₅O₃: 445,51; encontrado 446,2 [M+H]⁺, *t*_R=2,55 min. ¹H RMN y ¹³C para C₂₅H₂₈N₅O₃Cl: (400 MHz, DMSO) δ 9,46 (s, 2H), 8,53 (d, *J*=2,3, 1H), 8,42 (dd, *J*=9,0, 2,3, 1H), 8,17 (d, *J*=7,6, 1H), 7,97 (d, *J*=7,6, 1H), 7,67 - 7,51 (m, 2H), 4,99 (hept, *J*=6,1, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,12 (d, *J*=16,0, 1H), 4,04 (d, *J*=16,0, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 3,30 - 3,11 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,39 (d, *J*=6,0, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 173,30, 167,95, 164,93, 162,54, 144,69, 139,17, 134,61, 133,83, 129,39, 128,77, 127,58, 122,86, 115,87, 115,23, 114,92, 102,47, 72,54, 61,26, 44,73, 35,77, 34,99, 31,54, 27,61, 21,45. HPLC quiral de la base libre: (*S*)-2-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-*N,N*-dimetil acetamida se eluyó usando 15% de isopropanol en hexanos, más 0,3% de DEA: >99,9% de ee, *t*_R=34,35 min. (*R*)-2-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-*N,N*-dimetil acetamida **90** puede obtenerse de una manera análoga a partir de 4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato de (*R*)-*terc* butilo. *t*_R para (*R*)-enantiómero=41,19 min.

[0289] Los compuestos **92** - **101** y **252** se prepararon usando el Procedimiento General 4.

3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo

[0290]



[0291] A un matraz que contenía ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (2,0 g, 9,2 mmol) en MeOH anhidro (10 ml) a 0°C bajo N₂ Se añadió AcCl (912 µl, 12,9 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con AE y se lavó con NaHCO₃. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron para proporcionar 2,1 g (97%) de 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo como un sólido blanco. CLEM-ESI (*m/z*) calculado para C₈H₇BrO₃: 231,04; encontrado 232,9 [M+H]⁺, *t*_R=3,06 min.

3-bromo-5-isopropoxibenzoato de metilo

[0292]



[0293] A un matraz que contiene 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (2,1 g, 8,9 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se añadió K₂CO₃ (2,47 g, 17,9 mmol) y 2-yodopropano (1,07 ml, 10,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante la

noche, luego se diluyó con AE y se lavó con NaHCO_3 . Las capas orgánicas se secaron y concentraron para proporcionar 1,81 g (75%) de 3-bromo-5-isopropoxibenzoato de metilo como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$: 273,12; no se observó ion m/z, $t_R=4,17$ min.

5 3-ciano-5-isopropoxibenzoato de metilo

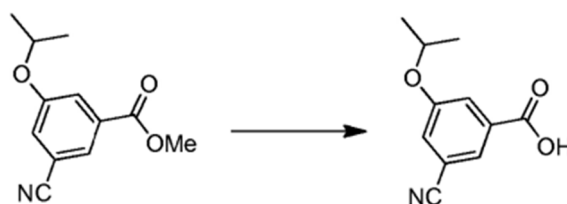
[0294]



[0295] Una solución de 3-ciano-5-isopropoxibenzoato de metilo (1,81 g, 6,6 mmol) en NMP anhidro (15 ml) se desgasificó 3 veces. Se añadieron cianuro de zinc (1,56 g, 13,3 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó 4 veces más. La mezcla se agitó bajo N_2 a 65°C durante la noche. Se añadió más $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0,09 mmol) y la reacción se desgasificó y se agitó durante la noche a 65°C . La mezcla de reacción se diluyó con AE y se lavó con NaHCO_3 . Las capas orgánicas se secaron y concentraron hasta un aceite crudo que se diluyó en DCM y se purificó por cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 1,19 g (82%) de 3-ciano-5-isopropoxibenzoato de metilo como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 219,2; encontrado 220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=3,60$ min.

25 Ácido 3-ciano-5-isopropoxibenzoico

[0296]



[0297] Se añadió a una solución de 3-ciano-5-isopropoxibenzoato de metilo (1,19 g, 5,4 mmol) en EtOH (4 ml) de 5N NaOH (3 ml, 15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con 1N HCl y se extrajo con AE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 920 mg (83%) de ácido 3-ciano-5-isopropoxibenzoico como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205,2; encontrado 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,97$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=2,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=2,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 1,38 (dd, $J=6,1, 2,2$ Hz, 6H).

45 Ácido 4-ciano-3-isopropoxibenzoico

[0298] Preparado de una manera análoga al ácido 3-ciano-5-isopropoxibenzoico a partir de ácido 4-bromo-3-hidroxibenzoico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205,2; encontrado 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,90$ min.

50 Ácido 5-ciano-2-isopropoxibenzoico

[0299] Preparado de una manera análoga al ácido 3-ciano-5-isopropoxibenzoico a partir de ácido 5-bromo-2-hidroxibenzoico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205,2; encontrado 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,70$ min.

55 3-cloro-4-isopropoxibenzoato de metilo

[0300] Preparado a partir de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento de 3-bromo-5-isopropoxibenzoato de metilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$: 228,7; encontrado 229,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=3,90$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,67 (dt, $J=12,2, 6,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,37 (dd, $J=34,4, 30,1$ Hz, 6H).

60 Ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico

[0301] Preparado a partir de 3-cloro-4-isopropoxibenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para el ácido 3-ciano-5-isopropoxibenzoico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$: 214,7; encontrado 215,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=3,22$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12,94 (s, 1H), 7,98 - 7,74 (m, 2H), 7,26 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,80 (dt, $J=12,1, 6,0$ Hz, 1H), 1,33 (t, $J=5,6$ Hz, 6H).

3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)benzoato de metilo

[0302] Preparado a partir de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento para 3-bromo-5-isopropoxibenzoato de metilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{12}H_{13}BrO_3$: 285,1; no m/z observado, $t_R=3,96$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (t, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,02 - 7,88 (m, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,88 (d, $J=5,5$ Hz, 3H), 1,41 - 1,26 (m, 1H), 0,76 - 0,59 (m, 2H), 0,52 - 0,31 (m, 2H).

3-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)benzoato de metilo

[0303] Preparado a partir de 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)benzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento de 3-ciano-5-isopropoxibenzoato de metilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{13}H_{13}NO_3$: 231,3; no se observó m/z, $t_R=3,97$ min.

Ácido 3-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)benzoico

[0304] Preparado a partir de 3-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)benzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para ácido 3-ciano-5-isopropoxibenzoico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{12}H_{11}NO_3$: 217,2; no se observó m/z, $t_R=2,92$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 a 8,8 (m, 2H), 7,32 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,28 (s, 1H), 0,71 - 0,52 (m, 2H), 0,49 - 0,31 (m, 2H).

3-bromo-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo

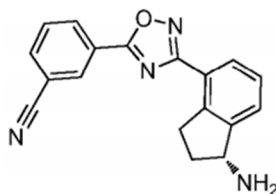
[0305] Preparado a partir de ácido 3-bromo-5-(trifluorometoxi)benzoico de acuerdo con el procedimiento de 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_9H_6BrF_3O_3$: 299,0; no se observó m/z, $t_R=4,08$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, $J=3,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,83 (dt, $J=2,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,57 (ddd, $J=2,4, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 3H).

3-ciano-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo

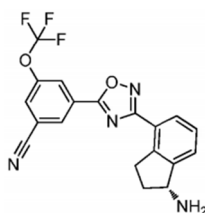
[0306] Preparado a partir de 3-bromo-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento de 3-ciano-5-isopropoxibenzoato de metilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{10}H_6F_3NO_3$: 245,2; no se observó m/z, $t_R=4,43$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H).

Ácido 3-ciano-5-(trifluorometoxi)benzoico

[0307] Preparado a partir de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para el ácido 3-ciano-5-isopropoxibenzoico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_9H_4F_3NO_3$: 231,1; no se observó m/z, $t_R=2,38$ min.

*(R)-3-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 92)***[0308]**

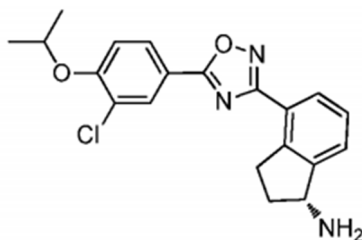
[0309] Preparado a partir de ácido 3-cianobenzoico usando el *Procedimiento general 4*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{18}H_{14}N_4O$: 302,3; encontrado 286,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R=0,78$ min. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 - 8,60 (m, 1H), 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, $J=0,4$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,12 - 2,93 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,12 - 1,89 (m, 1H), 1,76 - 1,59 (m, 1H).

*(R)-3-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(trifluorometoxi)benzonitrilo (Compuesto 93)***[0310]**

[0311] Preparado a partir de ácido 3-ciano-5-(trifluorometoxi)benzoico usando *el Procedimiento general 4*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{19}H_{13}F_3 N_4 O_2$: 386,3; encontrado 370,0 $[M-NH_2]^+$, $t_R=2,61$ min.

(R)-4-(5-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (Compuesto 95)

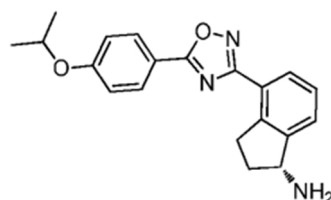
[0312]



[0313] Preparado a partir de ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico usando *el Procedimiento general 4*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{20}H_{20}ClN_3 O_2$: 369,8; encontrado 353,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R=1,70$ min.

(R)-4-(5-(4-isopropoxyfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (Compuesto 96)

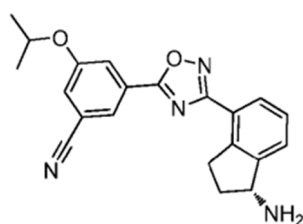
[0314]



[0315] Preparado a partir de ácido 4-isopropoxibenzoico usando *el Procedimiento general 4*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{20}H_{21}N_3 O_2$: 335,4; encontrado 319,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R=1,64$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 8,02 - 7,89 (m, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 7,17 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,88 - 4,71 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 1H), 3,12 - 2,91 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,0$ Hz, 6H).

(R)-3-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-isopropoxi benzo-nitrilo (Compuesto 97)

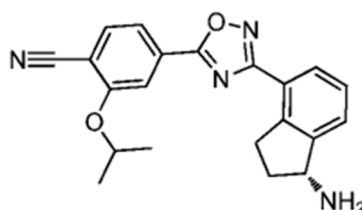
[0316]



[0317] Preparado a partir de ácido 3-ciano-5-isopropoxibenzoico usando *el Procedimiento general 4*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{21}H_{20}N_4 O_2$: 360,4; encontrado 344,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R=2,59$ min.

(R)-4-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi benzonitrilo (Compuesto 98)

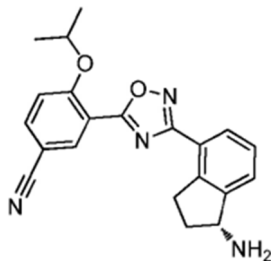
[0318]



[0319] Preparado a partir de ácido 4-ciano-3-isopropoxibenzoico usando *el Procedimiento general 4*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{21}H_{20}N_4 O_2$: 360,4; encontrado 344,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R=2,52$ min.

(*R*)-3-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-isopropoxi benzonitrilo (Compuesto **99**)

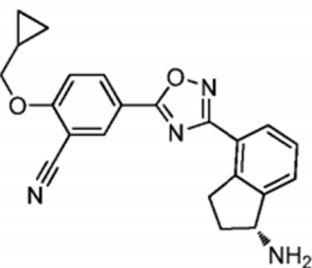
[0320]



[0321] Preparado a partir de ácido 5-ciano-2-isopropoxibenzoico usando el *Procedimiento general 4*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{21}H_{20}N_4O_2$: 360,4; encontrado 344,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R=1,86$ min.

(*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo (Compuesto **100**)

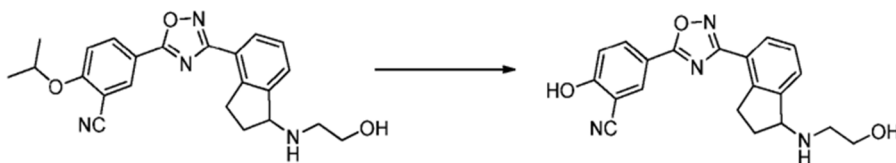
[0322]



[0323] Preparado a partir de ácido 3-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)benzoico usando el *Procedimiento general 4*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_2$: 372,4; encontrado 356,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R=1,61$ min.

2-hidroxi-5-(3-(1-((2-hidroxietil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto **102**)

[0324]



[0325] A 5-(3-(1-((2-hidroxietil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (15,0 mg, 0,37 mmol) en DCE (3 ml) se añadió BCl_3 (1,85 ml de solución de 1M DCM). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH) para dar 900,0 mg (67%) de 2-hidroxi-5-(3-(1-((2-hidroxietil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo **102** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{20}H_{18}N_4O_3$: 362,4; encontrado 363,1 $[M+H]^+$, $t_R=2,13$ min. Los materiales enantioméricamente puros se pueden obtener de forma análoga a partir de (*R*)- o (*S*)-5-(3-(1-(2-hidroxietilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo.

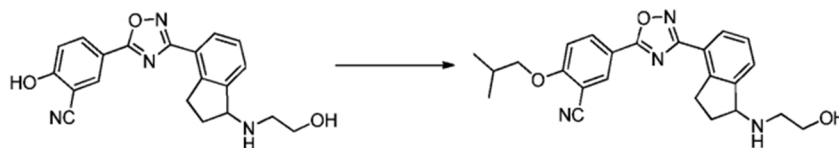
Procedimiento general 11. Alquilación de fenoles.

[0326] A una solución del fenol indano (1 eq) en DMA (0,75 M) se le añadió el correspondiente haluro alquilo (2 eq) y carbonato de potasio (3 eq). La mezcla se agitó 6 h a 75°C hasta que no se observó fenol de partida por TLC. El disolvente se evaporó y la mezcla se extrajo con AE y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El compuesto final se purificó mediante HPLC preparativa.

[0327] Los compuestos **103**, **104**, **106**, **108** y **109** se prepararon usando el *Procedimiento general 11*.

5-(3-(1-((2-hidroxietil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isobutoxibenzonitrilo (Compuesto **103**)

[0328]



[0329] Se preparó usando el *Procedimiento general 11*. A una solución de 2-hidroxi-5-(3-(1-(2-hidroxiethylamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo **102** (15,0 mg, 0,041 mmol) en DMA (2 ml) se añadió K₂CO₃ (16,9 mg, 0,12 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (11,3 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó durante 6 h a 75°C. El disolvente se evaporó y la mezcla se repartió entre AE y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El compuesto final se purificó mediante HPLC preparativa para dar 6,31 mg (37%) de 5-(3-(1-(2-hidroxiethylamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isobutoxybenzonitrilo **103** como un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₁₆N₄O₃: 418,5; encontrado 419,2 [M+H]⁺, t_R=2,61min.

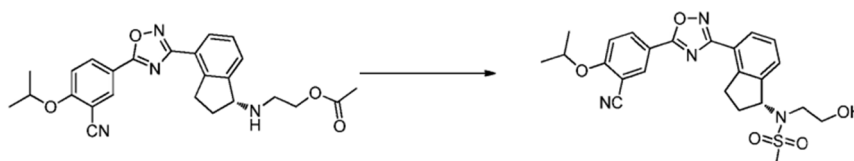
Procedimiento general 12. Alquilación, acilación y sulfonilación de aminas secundarias.

[0330] A una solución agitada de la (R)- o (S)-amina de indano secundaria (1 eq) a 0°C en DCM (0,04 M) se le añadió el haluro apropiado de alquilo, cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo (1,5 eq). Se añadió trietilamina (2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió toda la amina de indano. Las mezclas de reacción se inactivaron con agua, se concentraron a alto vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa. Para los derivados protegidos con acetilo, los productos se purificaron después de eliminar el grupo acetilo.

[0331] Los compuestos **110** - **117** se prepararon usando el *Procedimiento General 12*.

(R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N-(2-hidroxiethyl)metanosulfonamida (Compuesto **112**)

[0332]



[0333] Se preparó usando el *Procedimiento general 12*. A una solución agitada de acetato de (R)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)etilo (20 mg, 0,04 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (10,2 mg, 0,08 mmol) seguido de trietilamina (9,08 mg, 0,08 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (1 ml), se extrajo con DCM (2 X 1 ml) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄. Las capas orgánicas se concentraron para dar 23 mg (50%) de acetato de (R)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)etilo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₈N₄O₆S: 524,2; encontrado 547,1 [M+Na]⁺, t_R=3,82 min.

[0334] A una solución de acetato de (R)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)etilo (12 mg, 0,22 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH/H₂O se añadió K₂CO₃ (9,48 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró hasta sequedad. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC preparativa para producir (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N-(2-hidroxiethyl)metanosulfonamida **112**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₆N₄O₅S: 482,2; encontrado 505,1 [M+Na]⁺, t_R=3,55 min.

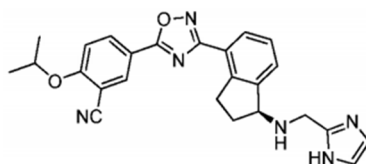
Procedimiento general 13. Aminación reductora de aminas de indano.

[0335] A una solución de (R)- o (S)-amina de indano primaria o secundaria opcionalmente sustituida (1 eq) en MeOH (0,01 M) se añadió ácido acético (0,01 eq) y el aldehído apropiado (1 eq). La reacción se agitó a 25-50°C hasta que se completó la formación de imina (2-18 h). Se añadió borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio (10 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reducción (2-8 h). El disolvente se evaporó y al residuo se le añadió NaHCO₃ y luego se extrajo con AE. La capa orgánica se recogió y se secó sobre Mg₂SO₄. El producto final se purificó mediante HPLC preparativa.

[0336] Los compuestos **119**, **156** - **162**, y **208** - **210** se prepararon usando el *Procedimiento General 13*.

(S)-5-(3-(1-(((1H-imidazol-2-il)metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isobutoxybenzonitrilo (Compuesto **158**)

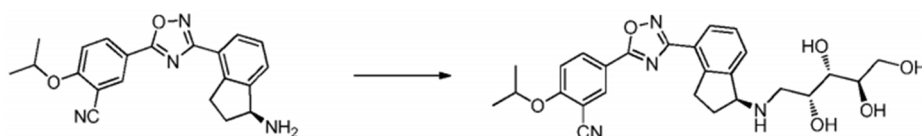
[0337]



[0338] Se preparó usando el *Procedimiento general 13* de 1H-imidazol-2-carbaldehído y calentamiento a 50°C durante 2 h, reducción con NaBH₄ durante 2 h. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₆N₆O₂: 440,5; encontrado 441,2 [M+H]⁺, t_R=2,49 min.

2-isopropoxi-5-(3-((S)-1-(((2R,3S,4R)-2,3,4,5-tetrahidroxipentil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto **119**)

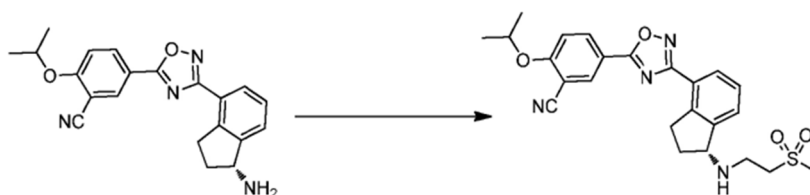
[0339]



[0340] Se preparó usando el *Procedimiento general 13*. A una solución de (S)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **50** (50 mg, 0,14 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió (2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahidroxipentanal (20,71 mg, 0,14 mmol) y ácido acético (2 gotas) con agitación a 50°C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente borohidruro de sodio (52,2 mg, 1,38 mmol) con agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ acuoso (10 ml) y se extrajo con AE (3 X 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Mg₂SO₄. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 8,68 mg (25%) de 2-isopropoxi-5-(3-((S)-1-(((2S,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahidroxipentil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo **119** como un sólido. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₃₀N₄O₆: 494,5; encontrado 495,2 [M+H]⁺, t_R=2,42 min.

(R)-2-isopropoxi-5-(3-(1-(((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto **125**)

[0341]



[0342] A una solución de (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** (18 mg, 0,05 mmol) en DMA (0,5 ml) se añadió DIEA (87 ml, 0,5 mmol) y metilvinilsulfona (53 mg, 0,5 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC preparativa para dar (R)-2-isopropoxi-5-(3-(1-(((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo **125**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₆N₄O₄S: 466,2; encontrado 467,1 [M+H]⁺, t_R=2,58 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,77 (hept, J=6,1 Hz, 1H), 4,33 (t, J=6,7 Hz, 1H), 3,44 (ddd, J=17,5, 8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,36 - 3,10 (m, 5 H), 3,03 (s, 3H), 2,57 - 2,43 (m, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 173,04, 168,94, 162,76, 146,05, 143,49, 134,11, 133,92, 128,24, 127,03, 126,83, 123,28, 116,84, 115,33, 113,58, 103,88, 72,76, 63,05, 55,41, 42,42, 40,86, 32,98, 31,86, 21,75. El compuesto **126** se preparó de forma análoga.

Procedimiento general 14. Preparación de amidas de indano a través de cloruros de ácido

[0343] A una solución agitada de (R)- o (S)-amina de indano (1 eq) en DCM (0,25 M) se añadió TEA (3 eq) y el correspondiente cloruro de ácido (1,5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se aisló después de repartir entre NH₄Cl saturado y DCM, seguido de NaHCO₃ saturado y DCM. El producto puro se puede obtener mediante recristalización en disolventes alcohólicos.

[0344] Los compuestos **122**, **138**, y **139** se prepararon usando el *Procedimiento General 14*.

(*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)acetamida (Compuesto **139**)

[0345]



[0346] Preparado usando el *Procedimiento general 14*: A una solución agitada de hidrocloreto de (*S*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **50** (500 mg, 1,26 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TEA (527 ml, 378 mmol). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de acetilo (135 ml, 1,89 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó sucesivamente con NH₄Cl saturado y NaHCO₃. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta un producto bruto. El producto bruto se recrystalizó en etanol caliente (75 ml) para producir 420 mg (83%) de (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)acetamida **139** como cristales blanquecinos. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃: 402,2; encontrado 403,1 [M+H]⁺, t_R=8,77 min (Método 2). Análisis elemental determinado para C₂₃H₂₂N₄O₃: C calculado=68,64%; encontrado=68,54%. H calculado=5,51%; encontrado=5,36%. N calculado=13,92%; encontrado=13,85%. RMN 1 H (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,47 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,08 (t, J=4,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 5,45 - 5,39 (m, 1H), 5,20 - 4,97 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,0 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 173,14, 169,85, 168,85, 162,79, 144,91, 143,26, 134,16, 133,89, 128,49, 127,40, 126,86, 123,29, 116,82, 115,29, 113,56, 103,97, 72,77, 54,56, 33,67, 31,70, 23,50, 21,75. HPLC quiral: (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)acetamida se eluyó usando 10% *i*-PrOH en hexanos más 0,3% de DEA: >99,9% de ee, t_R=15,09 min. (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)acetamida **138** se preparó de forma análoga a partir de (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49**: >99,9% de ee, t_R para (*R*)-enantiómero=16,44 min.

Procedimiento general 15. Preparación de carbamatos de indano

[0347] A una solución agitada de (*R*)- o (*S*)-amina de indano (1 eq) en DMF (0,05 M) se añadió DIEA (3 eq) y el correspondiente cloroformiato (2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló después de purificación por HPLC preparativa.

[0348] Los compuestos **149** - **153** se prepararon usando el *Procedimiento General 15*.

(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato de (*R*)-metilo (Compuesto **149**)

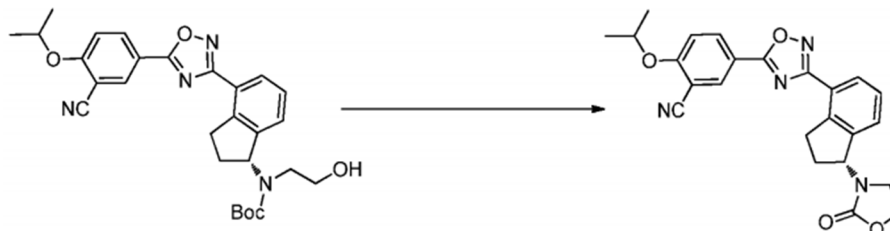
[0349]



[0350] Se preparó usando el *Procedimiento general 15*: a una solución agitada de (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** (20,0 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (19,4 mg, 0,15 mmol) y cloroformiato de metilo (9,5 mg, 0,1 mmol) durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2,35 mg (11%) de (*R*)-metilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-carbamato **149**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₂N₄O₄: 418,2; encontrado 419,1 [M+H]⁺, t_R=3,85 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,43 - 5,18 (m, 1H), 5,03 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,90 - 4,63 (m, 1H), 3,77 (d, J=27,4 Hz, 3H), 3,59 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,01 (m, 1H), 2,68 (ddd, J=12,7, 8,2, 4,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,75 (m, 1H), 1,47 (t, J=5,6 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 167,82, 163,56, 157,51, 151,63, 139,77, 137,77, 128,85, 128,63, 123,19, 122,08, 121,53, 117,97, 111,55, 110,03, 108,32, 98,67, 51,00, 46,99, 28,68, 26,28, 24,46, 16,50.

(*R*)-2-isopropoxi-5-(3-(1-(2-oxooxazolidin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto **154**)

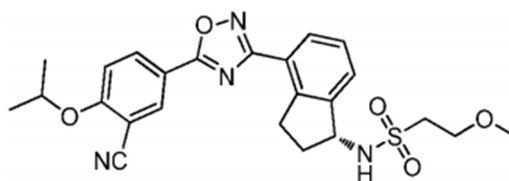
[0351]



[0352] A una solución agitada de (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)(2-hidroxietil)-carbamato de (*R*)-terc-butilo **INT-22** en DMF (1 ml) se añadió NaH (6 mg, 0,15 mmol, de una solución al 60% en aceite mineral). Después de agitar durante 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con AE y se lavó con NaHCO₃. Los extractos acuosos combinados se volvieron a extraer con AE. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (AE/hexanos) para proporcionar 11,9 mg (29%) de (*R*)-2-isopropoxi-5-(3-(1-(2-oxooxazolidin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo **154**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₂N₄O₄: 430,5; encontrado 431,1 [M+H]⁺, t_R=3,72 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,14 (t, J=4,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,13 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 4,80 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,35 (qt, J=15,7, 7,8 Hz, 2H), 3,56 - 3,39 (m, 2H), 3,25 (dtd, J=24,4, 8,6, 7,1 Hz, 2H), 2,65 - 2,48 (m, 1H), 2,10 (ddt, J=13,7, 9,0, 7,1 Hz, 1H), 1,48 (d, J=6,1 Hz, 6H). El compuesto **155** se preparó de forma análoga.

(*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metoxietanosulfonamida (Compuesto **163**)

[0353]



[0354] Se preparó usando el *Procedimiento general 8A*. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₆N₄O₅S: 482,2; encontrado 505,1 [M+Na]⁺, t_R=9,57 min (Método 2). Análisis elemental determinado para C₂₄H₂₆N₄O₅S; C calculado=59,74%; encontrado=59,34%; H calculado=5,43%; encontrado=5,37%; N calculado=11,61%; encontrado=11,46%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) delta 8,42 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,06 (q, J=7,8 Hz, 1H), 4,80 (hept, J=6,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 2H), 3,50 (ddd, J=17,4, 8,9, 3,4 Hz, 1H), 3,40 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 2,71 (dtd, J=12,9, 8,1, 3,5 Hz, 1H), 2,07 (ddd, J=16,4, 13,0, 8,6 Hz, 1H), 1,48 (d, J=6,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172,90, 168,49, 162,70, 144,03, 142,51, 133,89, 133,84, 128,52, 127,31, 127,12, 123,02, 116,53, 115,28, 113,65, 103,61, 72,79, 66,92, 59,02, 58,70, 52,98, 34,29, 31,49, 21,72. HPLC quiral: (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metoxietanosulfonamida se eluyó usando metanol (quiral Método 2): >99,9% de ee, t_R=11,26 min. (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metoxietanosulfonamida **164** se preparó de una manera análoga: >99,9% de ee, t_R para enantiómero (*S*)= 9,11 min (Método quiral 2).

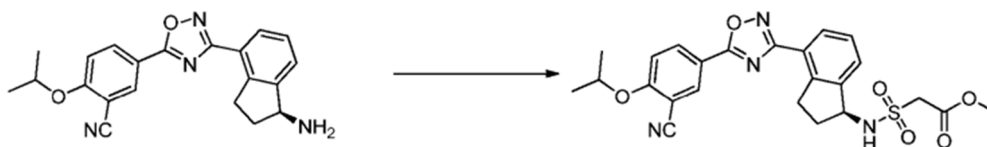
Procedimiento general 16. Preparación de ésteres de sulfonamida de indano

[0355] A una solución agitada de (*R*)- o (*S*)-amina de indano (1 eq) en DCM (0,2 M) se le añadió el cloruro de sulfonilo (1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción en bruto se repartió entre DCM y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna.

[0356] Los compuestos **72**, **182** y **183** se prepararon usando el *Procedimiento General 16*.

(*S*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamoyl)acetato de (*S*)-metilo (Compuesto **72**)

[0357]



[0358] Se preparó usando el *Procedimiento general 16*: a una solución agitada de (S)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **50** (0,36 g, 1,0 mmol) en DCM (5 ml) se añadió metil-2-(clorosulfonyl)acetato (112 mg, 0,6 mmol). Después de 0,5 h, la reacción bruta se repartió entre DCM y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía de columna (AE/hexanos) para dar 0,21 g (42%) de (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato **72**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₄N₄O₆S: 496,1; encontrado 519,1 [M+Na]⁺, t_R=3,71 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,78 (hept, J=6,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J=14,9 Hz, 1H), 4,08 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (ddd, J=17,4, 8,9, 3,5 Hz, 1H), 3,28 - 3,11 (m, 1H), 2,71 (dtd, J=11,3, 8,1, 3,6 Hz, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,1 Hz, 6H). (R)-metilo 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato se sintetizó de forma análoga a partir de (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49**.

Procedimiento general 17. Preparación de ácidos de sulfonamida de indano

[0359] A una solución agitada de (R)- o (S)-indanosulfonamida éster (1 eq) en MeOH (0,2 M) se añadió NaOH₆N (2 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción bruta se concentró y luego se repartió entre DCM/IPA y 1N HCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se aisló después de purificación por HPLC preparativa.

[0360] Los compuestos **71**, **184**, y **185** se prepararon usando el *Procedimiento General 17*.

Ácido (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético (Compuesto **184**)

[0361]



[0362] Se preparó usando el *Procedimiento general 17*: a una solución agitada de 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de (R)-metilo (0,40 g, 0,8 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió NaOH₆N (0,27 ml). Después de 24 h, la reacción bruta se concentró y luego se repartió entre DCM/IPA y 1N HCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 0,35 g (91%) de ácido (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético **184**. Se preparó una muestra analíticamente pura mediante purificación por HPLC preparativa. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₂N₄O₆S: 482,1; encontrado 505,1 [M+Na]⁺, t_R=8,72 min (Método 2). Ácido (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético se sintetizó de manera análoga a partir de 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético de (S)-metilo.

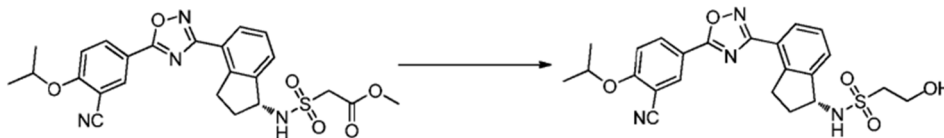
Procedimiento General 18. Preparación de alcoholes sulfonamida de indano

[0363] A una solución agitada de (R)- o (S)-indano sulfonamida borohidruro se añadió éster (1 eq) en THF (0,06 M) (4 eq) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75°C y se añadió gota a gota metanol (1 eq). Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre DCM y 0,5N HCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por recristalización.

[0364] Los compuestos **186** - **188** se prepararon usando el *Procedimiento General 18*.

(R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida (Compuesto **186**)

[0365]



[0366] Se preparó usando el *Procedimiento general 18*: a una solución agitada de (*R*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato (0,72 g, 1,5 mmol) en THF (25 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,24 g, 6,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75°C y se añadió gota a gota metanol (0,06 ml, 1,5 mmol). Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre DCM y 0,5N HCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se recrystalizó en metanol **82** para dar 0,40 g (60%) de (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxiitanosulfonamida **186**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₄N₄O₅S: 468,2; encontrado 491,1 [M+Na]⁺, t_R=8,64 min (Método 2). Análisis elemental determinado para C₂₃H₂₄N₄O₅S; C calculado=58,96%; encontrado=58,86%; H calculado=5,16%; encontrado=5,08%; N calculado=11,96%; encontrado=11,78%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,05 (q, J=7,9 Hz, 1H), 4,94 - 4,69 (m, 2H), 4,30 - 3,91 (m, 2H), 3,49 (ddd, J=17,4, 8,8, 3,5 Hz, 1H), 3,39 (td, J=4,8, 1,6 Hz, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 1H), 2,71 (dtd, J=11,5, 8,0, 3,6 Hz, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,48 (d, J=6,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 173,30, 168,79, 162,95, 143,72, 142,80, 134,25, 134,04, 129,06, 127,76, 127,23, 123,52, 116,84, 115,41, 113,72, 104,06, 72,94, 59,01, 57,56, 55,84, 34,85, 31,61, 21,88. HPLC quiral: (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxiitanosulfonamida se eluyó con metanol (Método quiral 2): 99,9% ee, t_R=8,59 min. (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxiitanosulfonamida **187** se sintetizó de forma análoga a partir de 2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)etilo de (*S*)-metilo: >ee 99,9%, t_R para enantiómero (*S*)= 6,62 min (Método quiral 2).

Procedimiento general 19. Preparación de amida de indansulfonamida

[0367] A una solución agitada de ácido (*R*)- o (*S*)-indansulfonamida (1 eq) en DMF (0,25 M) se le añadió EDC y *N*-hidroxibenzotriazol. Después de 5 min, se añadió la amina y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción bruta se añadió gota a gota a agua y el sólido se filtró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna.

[0368] Los compuestos **189 - 201** se prepararon usando el *Procedimiento General 19*.

(*S*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)-*N,N*-dimetilacetamida (Compuesto **195**)

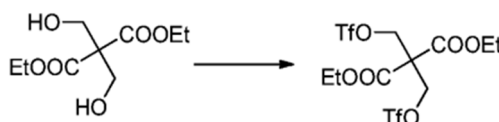
[0369]



[0370] Se preparó usando el *Procedimiento general 19*: a una solución agitada de ácido (*S*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético **71** (48 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,4 ml) se añadió *N*-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0,3 mmol) y EDC (57 mg, 0,3 mmol). Después de 5 min, se añadió dimetilamina (solución al 40% en peso en agua, 34 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción se añadió gota a gota a agua (20 ml) y el sólido se filtró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM) para dar 36 mg (70%) de (*S*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)-*N,N*-dimetilacetamida **195**. CLEM-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₇N₅O₅S: 509,2; encontrado 532,2 [M+Na]⁺, t_R=8,99 min (Método 2). (*R*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)-*N,N*-dimetilacetamida **194** se sintetizó de forma análoga a partir de ácido (*R*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético.

2,2-bis(((trifluorometil) sulfonil)oxi)metil)malonato de dietilo (INT-26)

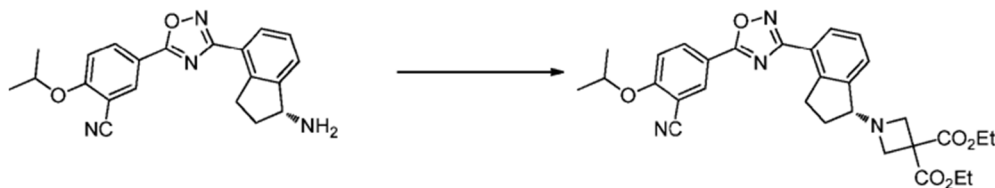
[0371]



[0372] A una solución agitada de 2,2-bis(hidroximetil)malonato de dietilo (330 μ L, 1,5 mmol) en CH_3CN (6 ml) a -15°C , bajo una atmósfera de N_2 , se añadió Ti_2O (324 μ L, 1,92 mmol) gota a gota durante 20 min. Después de agitar durante 5 min, se añadió lentamente DIEA (653 μ L, 3,75 mmol) durante 15 min. Después de 2 h, se añadió DIEA adicional (653 μ L, 3,75 mmol). La solución resultante de 2,2-bis(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)metil)malonato de dietilo **INT-26** se usó directamente en el siguiente paso.

1-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)azetidina-3,3-dicarboxilato de (R)-dietilo (**INT-27**)

[0373]



[0374] A una solución de (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** (247 mg, 0,62 mmol) en CH_3CN (2 ml) a -10°C , bajo N_2 , se añadió 2,2-bis(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)metil)malonato de dietilo **INT-26** (3 ml de una solución de 0,25 mmol en CH_3CN). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla se concentró, se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 93 mg (28%) de 1-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)azetidina-3,3-dicarboxilato de (R)-dietilo crudo **INT-27**, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$: 544,6; encontrado 545,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=3,03$ min.

Ácido (R)-1-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)azetidina-3-carboxílico (Compuesto **202**)

[0375]



[0376] A una solución agitada de 1-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)azetidina-3,3-dicarboxilato de (R)-dietilo crudo (93 mg, 0,17 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió $\text{NaOH}\cdot\text{N}$ (5 gotas). La solución resultante se calentó a 50°C en un vial cerrado. Después de 24 h, la solución se concentró, se disolvió en agua, se neutralizó con 1N HCl y se calentó a 100°C . Después de 15 h, se añadió 1N HCl adicional y la mezcla se agitó a 105°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM y AE. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar 25 mg (33%) de ácido (R)-1-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)azetidina-3-carboxílico **202**. CLEM-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$: 444,5; encontrado 445,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,55$ min. El compuesto **203** se preparó de forma análoga.

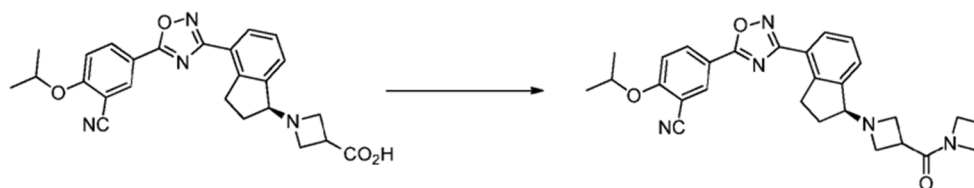
Procedimiento general 20. Preparación de amida de azetidina de indano.

[0377] A una solución de ácido (R)- o (S)-indano azetidina en DMF (0,03 mM) se añadieron hidroxibenzotriazol (1,3 eq) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,3 eq). Después de 2 h, la solución ácida activada se transfiere a un matraz que contiene amina (2 eq). Todas las aminas utilizadas como formas de sal fueron de base libre mediante la adición de DIEA (1,1 eq). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluye con AE y se lava con NaHCO_3 . Las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM).

[0378] Los compuestos **204 - 207** se prepararon usando el *Procedimiento general 20*.

(S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida (Compuesto **207**)

[0379]



[0380] Se preparó usando el *Procedimiento general 20*. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{28}H_{29}N_5O_3$: 483,6; encontrado 484,2 $[M+H]^+$, $t_R=2,55$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=8,9$, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, $J=7,7$, 0,8 Hz, 1H), 7,44 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=16,8$, 9,3 Hz, 1H), 7,11 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,05 (ddd, $J=22,6$, 15,0, 7,3 Hz, 4 H), 3,98 (dd, $J=6,8$, 3,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,34 - 3,20 (m, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 2,03 (ddd, $J=13,0$, 7,7, 3,7 Hz, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172,92, 171,71, 169,02, 162,69, 144,54, 144,30, 134,12, 133,86, 128,22, 127,18, 126,66, 123,40, 116,96, 115,30, 113,51, 103,91, 72,69, 70,79, 55,05, 54,53, 49,77, 48,05, 32,13, 31,04, 28,64, 21,73, 15,34.

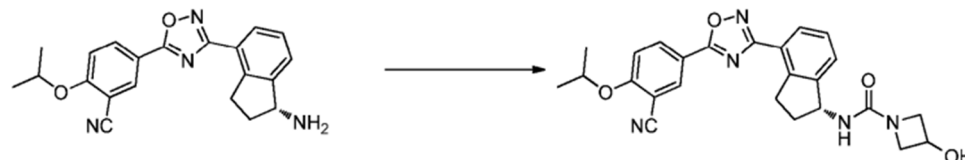
Procedimiento General 21. Preparación de ureas de indano

[0381] A una solución agitada de CDI (2 eq) y Et_3N (3 eq) en DCM (0,16 M) se le añadió la solución de (R)- o (S)-amina de indano (1 eq) y Et_3N (3 eq) en DCM (0,01 M) durante 1 h y luego esta solución se añadió a la solución preparativa de amina (3 eq) y Et_3N (3 eq) en DCM (0,4 M) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h hasta que se consumió todo el material de partida. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló después de cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH).

[0382] Los compuestos **120**, **211 a 247** se prepararon usando el *Procedimiento General 21*.

(R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida (Compuesto **234**)

[0383]



[0384] Se preparó usando el *Procedimiento general 21*: a una solución agitada de CDI (268,5 mg, 1,66 mmol) y Et_3N (279,0 mg, 2,76 mmol) en DCM (10 ml) se añadió a la solución de (R)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** (500,0 mg, 1,38 mmol) y Et_3N (279,0 mg, 2,76 mmol) en DCM (10 ml) durante 1 h a ambiente temperatura y luego esta solución se añadió a la solución preparativa de hidrocloreto de acetidina-3-ol (453,54 mg, 4,14 mmol) y Et_3N (418,55 mg, 4,14 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló después de cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH) para producir 474,32 mg (74,8%) de (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida **234**. CLEM-ESI (m/z) calculada para $C_{25}H_{25}N_5O_4$: 459,5; encontrado 460,2 $[M+H]^+$, $t_R=3,20$ min. Análisis elemental: C calc.=65,35%; encontrado=65,07%; H calc.=5,48%; encontrado=5,47%; N calc.=15,24%; encontrado=15,14%. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,50 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=9,0$, 2,3 Hz, 1H), 8,08 - 7,89 (m, 1H), 7,55 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=7,0$, 5,9 Hz, 2H), 6,72 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,23 (q, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,98 (hept, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,39 (ddd, $J=11,3$, 6,6, 1,9 Hz, 1H), 4,10 - 3,91 (m, 2H), 3,60 (dt, $J=8,6$, 4,3 Hz, 2H), 3,39 (ddd, $J=9,4$, 7,8, 2,3 Hz, 1H), 3,05 (dt, $J=8,4$, 5,2 Hz, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 1H), 1,37 (d, $J=6,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, $DMSO$) δ 173,10, 168,25, 162,48, 159,59, 147,03, 142,45, 134,57, 133,78, 127,32, 127,13, 126,97, 122,25, 115,98, 115,26, 114,86, 102,45, 72,52, 59,93, 59,08, 54,48, 32,86, 31,08, 21,48. HPLC quiral: (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida **234** se eluyó en 15% de EtOH en hexano: >99,9% de ee, $t_R=20,30$ min (Método quiral 1). Compuesto **235** se preparó de una manera análoga a partir de **50**: >99,9% de ee, t_R para el enantiómero (S)= 23,61 min (Método quiral 1).

Procedimiento General 22. Preparación de sulfamidas de indano

[0385] A una solución agitada de la amina de indano (1 eq) en dioxano se añadió sulfamida (5 eq), la reacción se agitó a 110°C durante 18 h. El disolvente se evaporó y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM) y el material aislado resultante se recrystalizó en MeOH.

[0386] Los compuestos **248 - 249** se prepararon usando el *Procedimiento General 22*.

(*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida (Compuesto **248**)

[0387]



[0388] Se preparó usando el *Procedimiento general* 22: a una solución agitada de (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **49** (50 mg, 0,14 mmol) en dioxano (1,5 ml) se añadió sulfamida (66 mg, 0,69 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C. Después de 14 h de agitación, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna. La purificación adicional por recristalización en MeOH proporcionó 15,9 mg (26%) de (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida **248**. CLEM-ESI (*m/z*) calculada para C₂₁H₂₁N₅O₄S: 439,5; encontrado 440,1 [M+H]⁺, *t_R*=3,42 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J*=8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J*=16,1, 7,9 Hz, 1H), 4,80 (dt, *J*=12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,59 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 3,50 (ddd, *J*=17,5, 8,8, 3,7 Hz, 1H), 3,30 - 3,09 (m, 1H), 2,87 -2,67 (m, 1H), 2,07 (dt, *J*=21,3, 8,2 Hz, 1H), 1,47 (t, *J*=6,3 Hz, 6H).

[0389] Los compuestos seleccionados y sus datos analíticos correspondientes se muestra en *la Tabla 1*, donde los datos de CLEM se recogieron usando el Método 2 (ver Métodos Generales). La pureza enantiomérica se determinó para los intermedios clave y los compuestos finales seleccionados y se presume a partir de la síntesis de los compuestos restantes.

TABLA 1

ESTRUCTURA	Nº COMPUUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	1	9,23	<i>R</i>
	2	9,25	<i>S</i>
	3	8,69	<i>R</i>
	4	8,68	<i>S</i>

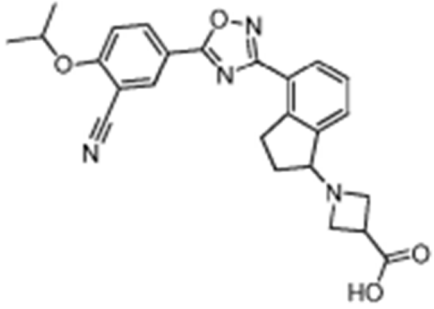
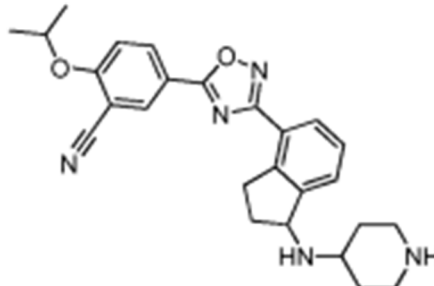
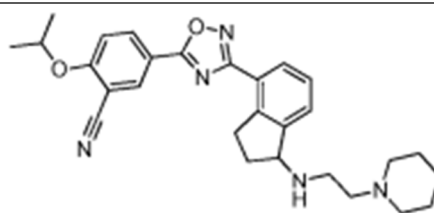
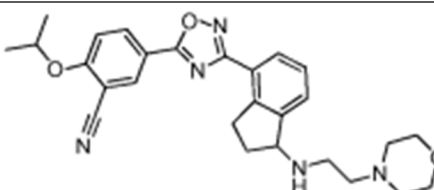
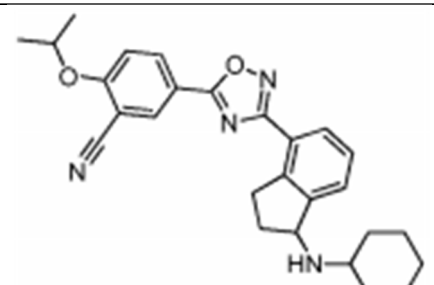
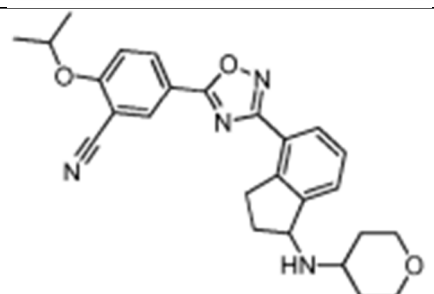
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	5	9.12	R
	6	9.08	S
	7	10.54	R
	8	10,54	S
	9	10,13	R
	10	10,09	S
	11	8,91	R

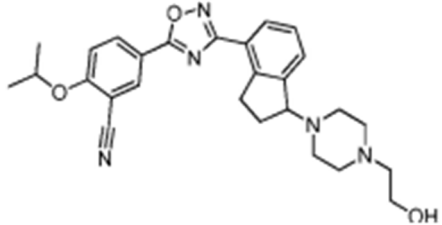
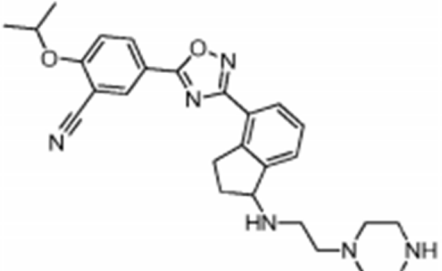
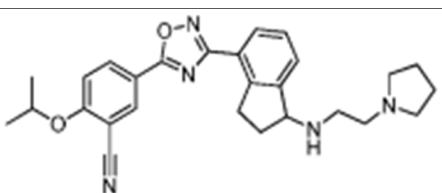
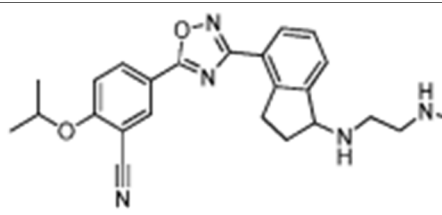
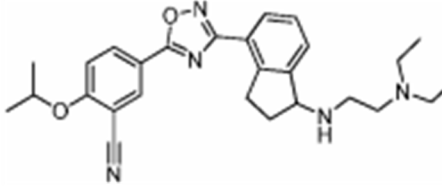
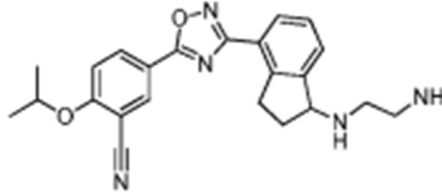
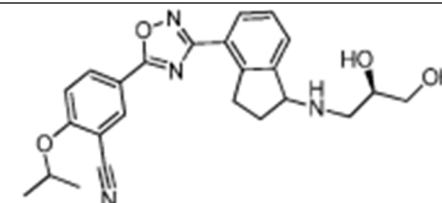
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	12	8,91	S
	13	10,72	R
	14	11,96	R
	15	6,58	Mezcla racémica
	16	6,42	Mezcla racémica
	17	6,24	Mezcla racémica

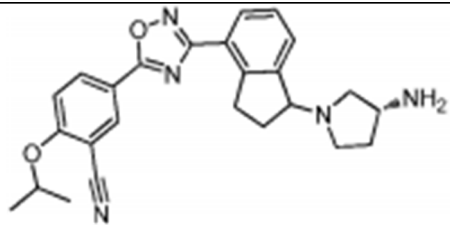
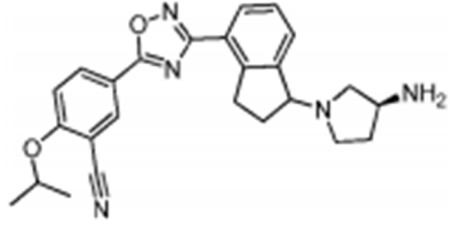
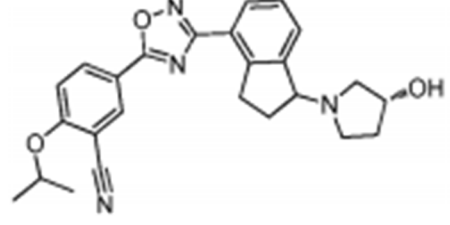
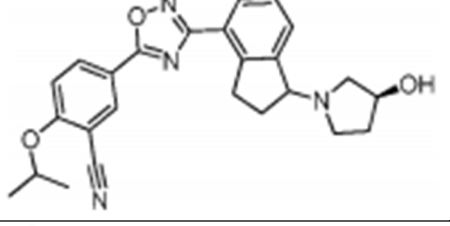
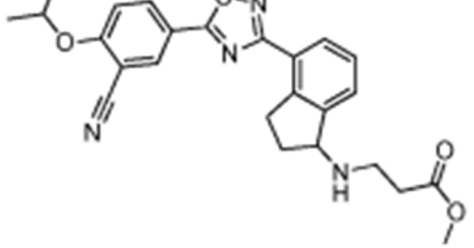
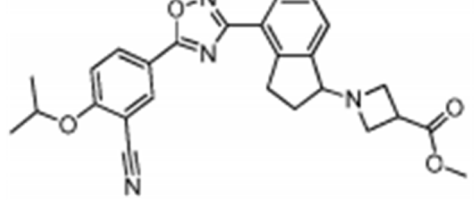
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	18	6,52	<i>Mezcla racémica</i>
	19	5,31	<i>Mezcla racémica</i>
	20	5,63	<i>Mezcla racémica</i>
	21	5,81	<i>Mezcla racémica</i>
	22	7,36	<i>Mezcla racémica</i>
	23	6,65	<i>Mezcla racémica</i>

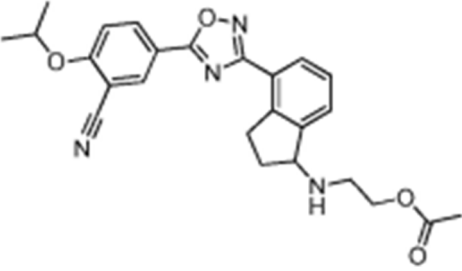
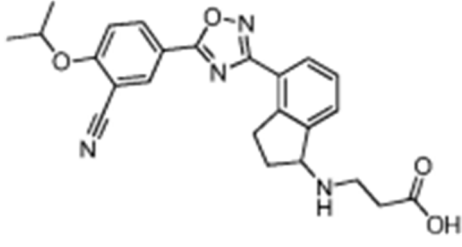
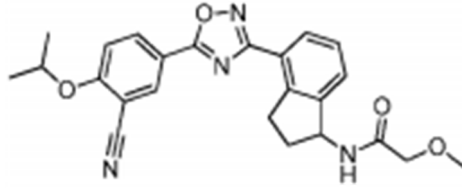
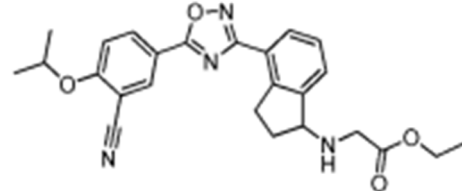
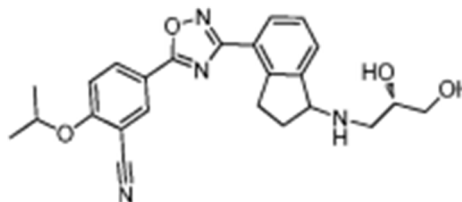
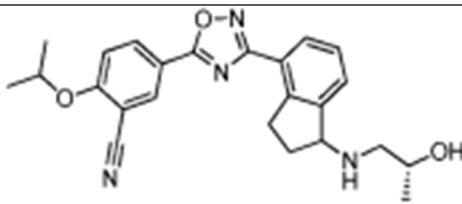
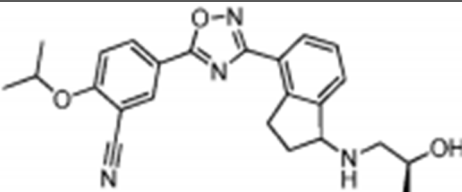
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	24	6,40	<i>Mezcla racémica</i>
	25	5,51	<i>Mezcla racémica</i>
	26	5,77	<i>Mezcla racémica</i>
	27	5,43	<i>Mezcla racémica</i>
	28	5,62	<i>Mezcla racémica</i>
	29	5,47	<i>Mezcla racémica</i>
	30	6,21	<i>Mezcla diastereomérica</i>

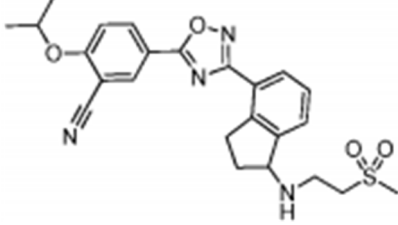
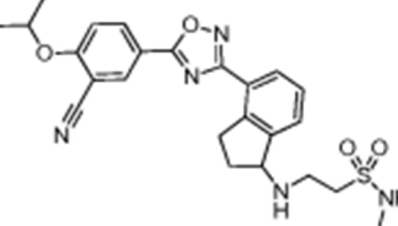
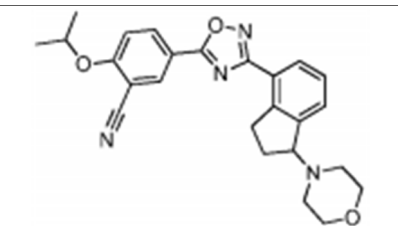
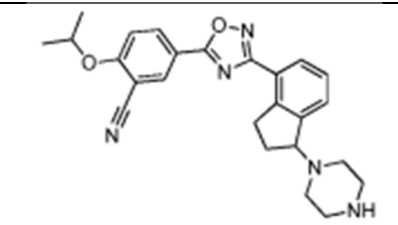
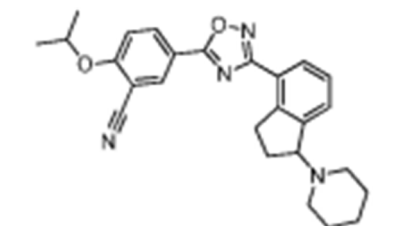
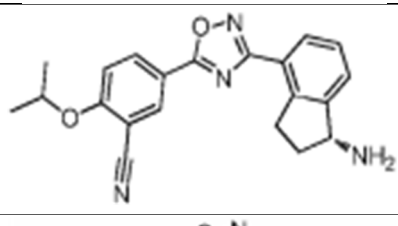
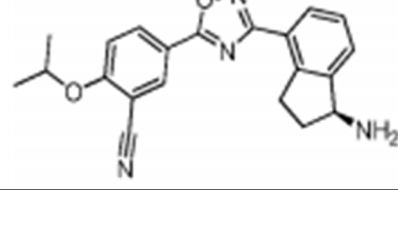
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	31	5,69	<i>Mezcla diastereomérica</i>
	32	5,66	<i>Mezcla diastereomérica</i>
	33	6,39	<i>Mezcla diastereomérica</i>
	34	6,37	<i>Mezcla diastereomérica</i>
	35	6,70	<i>Racémico</i>
	36	6,83	<i>Mezcla racémica</i>

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	37	6,70	<i>Mezcla racémica</i>
	38	6,51	<i>Mezcla racémica</i>
	39	9,22	<i>Mezcla racémica</i>
	40	6,86	<i>Mezcla racémica</i>
	41	6,02	<i>Mezcla diasteromérica</i>
	42	6,26	<i>Mezcla diasteromérica</i>
	43	6,35	<i>Mezcla diasteromérica</i>

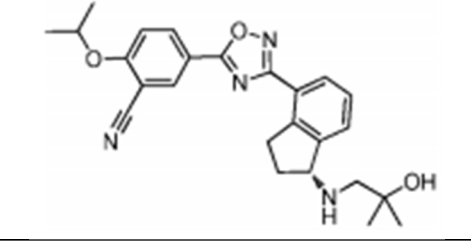
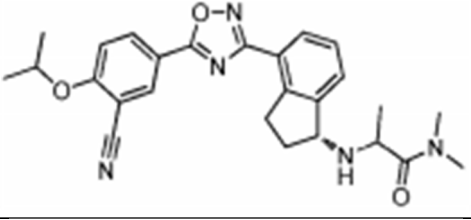
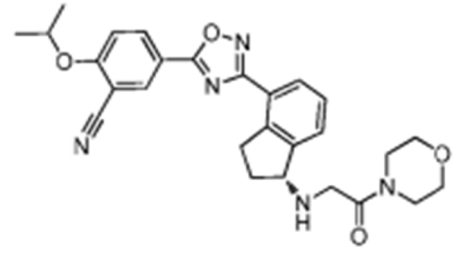
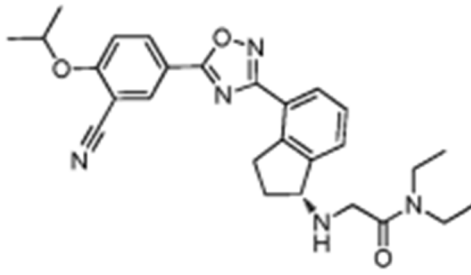
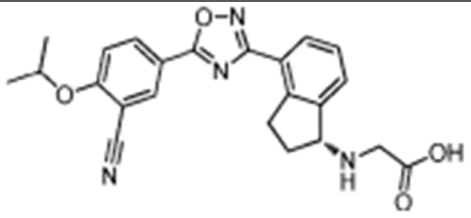
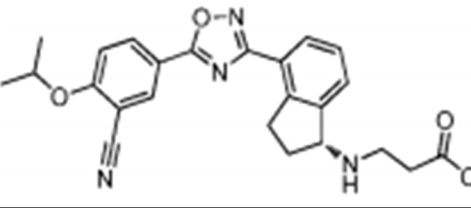
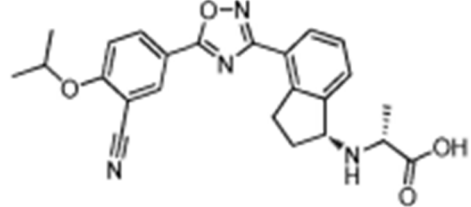
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	44	6,61	<i>Mezcla racémica</i>
	45	6,66	<i>Mezcla racémica</i>
	46	6,47	<i>Mezcla racémica</i>
	47	6,23	<i>Mezcla racémica</i>
	48	6,81	<i>Mezcla racémica</i>
	49	6,29	<i>R</i>
	50	6,42	<i>S</i>

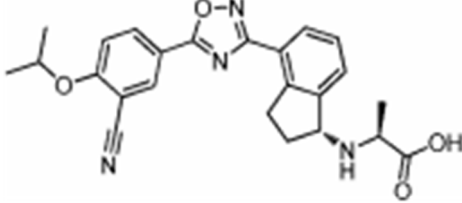
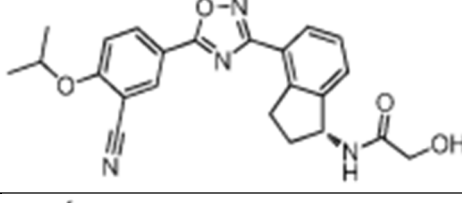
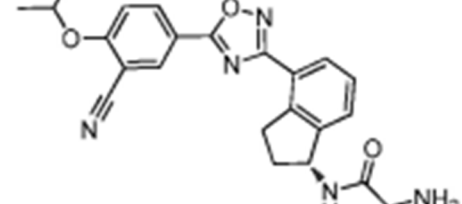
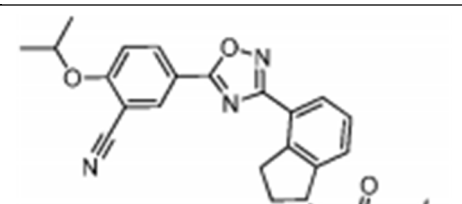
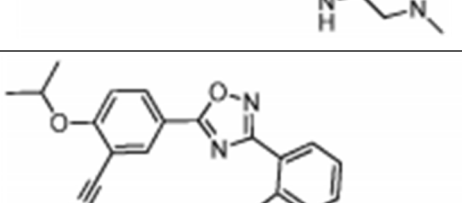
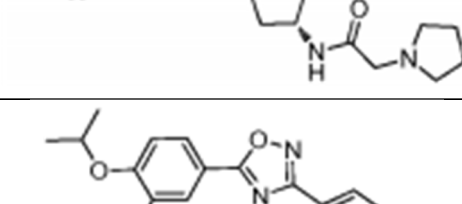
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	51	6,44	<i>R</i>
	52	6,33	<i>R</i>
	53	6,42	<i>S,S</i>
	54	6,46	<i>R,S</i>
	55	6,30	<i>S,R</i>
	56	6,36	<i>R,R</i>

(Continuación)

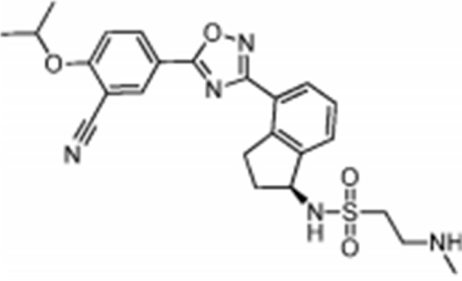
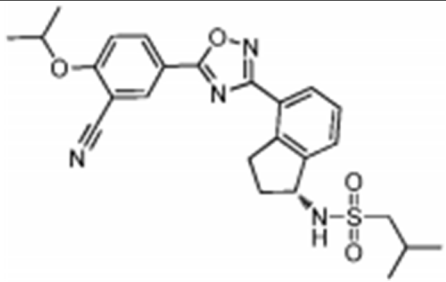
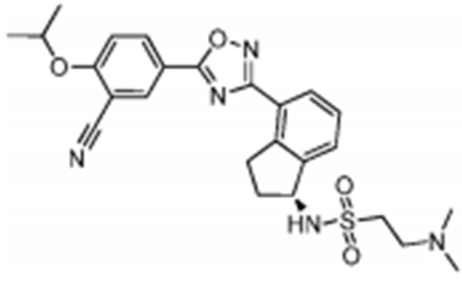
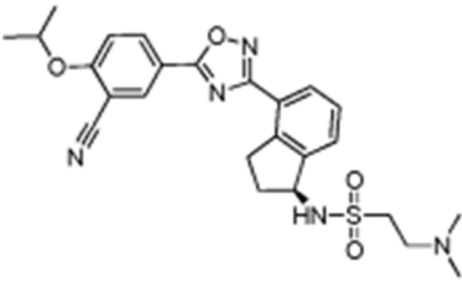
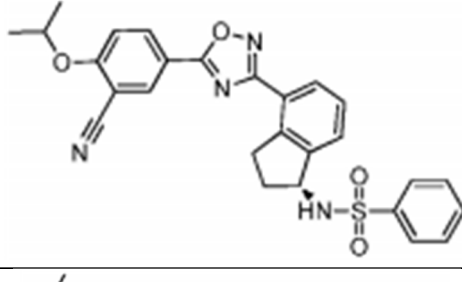
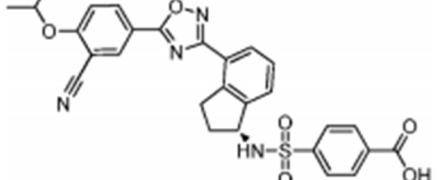
ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	57	6,50	<i>R</i>
	58	6,61	<i>Mezcla diastereomérica</i>
	59	6,58	<i>R</i>
	60	7,03	<i>R</i>
	61	6,63	<i>R</i>
	62	6,56	<i>R</i>
	63	6,70	<i>R,R</i>

(Continuación)

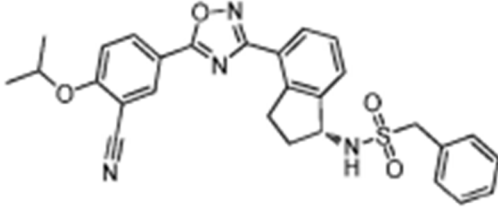
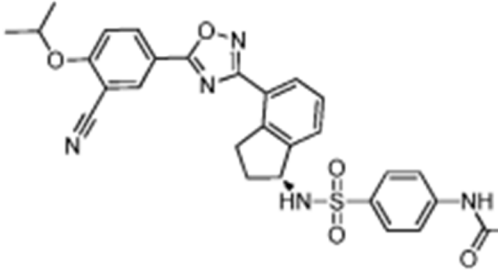
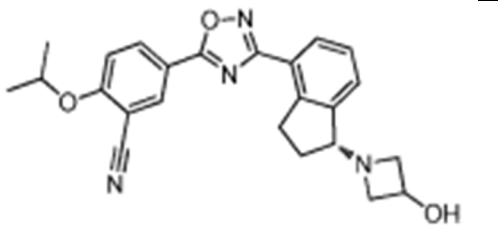
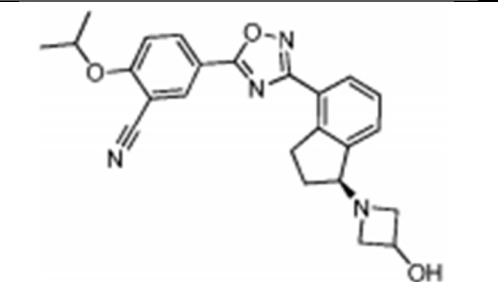
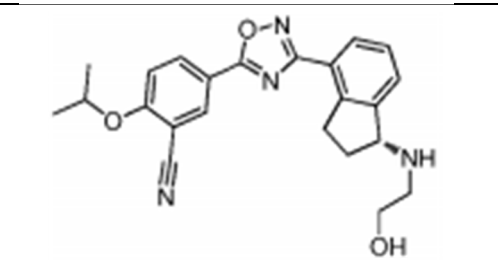
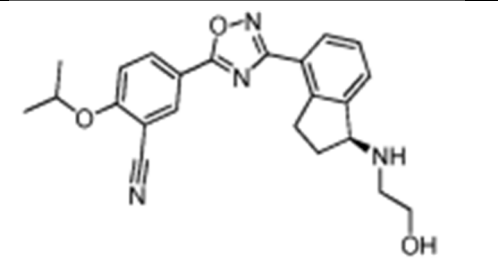
ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	64	6,71	<i>R,S</i>
	65	8,23	<i>R</i>
	66	6,44	<i>R</i>
	67	6,64	<i>R</i>
	68	6,71	<i>R</i>
	69	9,30	<i>S</i>

90

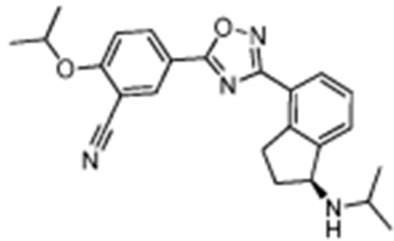
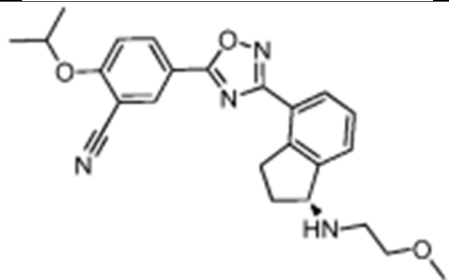
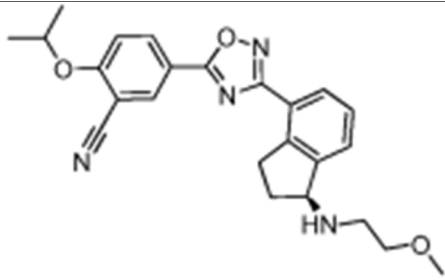
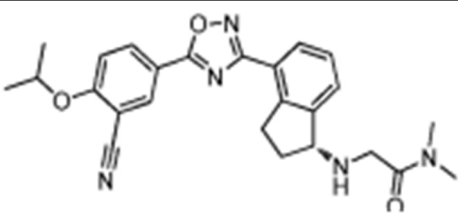
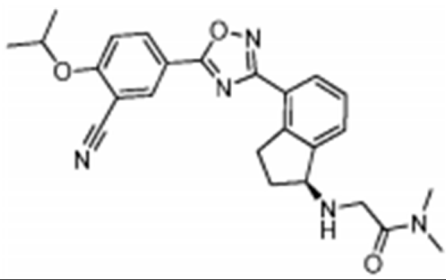
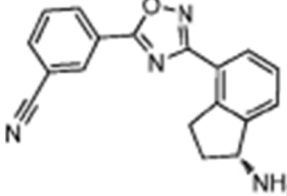
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	75	6,66	<i>S</i>
	76	10,35	<i>R</i>
	77	6,96	<i>R</i>
	78	6,69	<i>S</i>
	79	10,37	<i>R</i>
	80	9,36	<i>R</i>

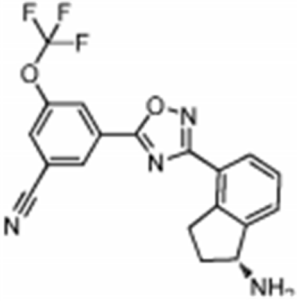
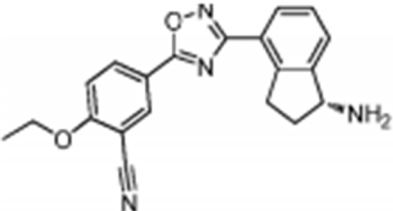
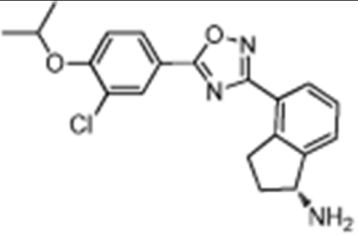
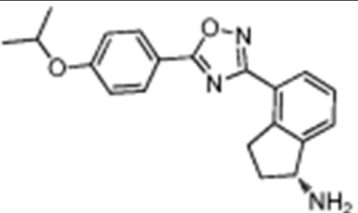
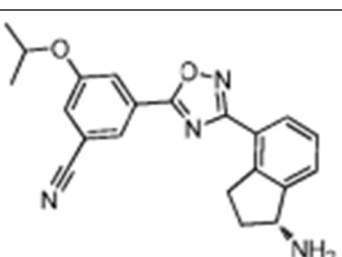
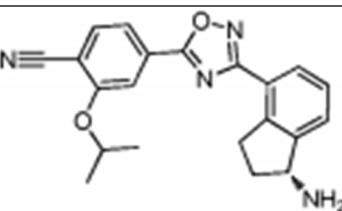
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	81	10,33	<i>R</i>
	82	9,27	<i>R</i>
	83	6,19	<i>R</i>
	84	6,46	<i>S</i>
	85	6,30	<i>R</i>
	86	6,41	<i>S</i>

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	87	6,80	S
	88	6,61	R
	89	6,66	S
	90	6,58	R
	91	6,56	S
	92	5,46	R

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	93	6,57	<i>R</i>
	94	8,30	<i>R</i>
	95	7,11	<i>R</i>
	96	6,55	<i>R</i>
	97	6,41	<i>R</i>
	98	6,39	<i>R</i>

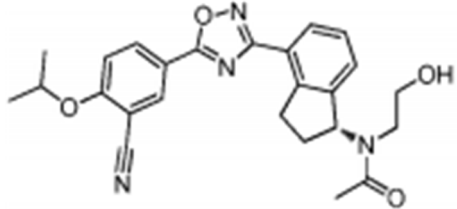
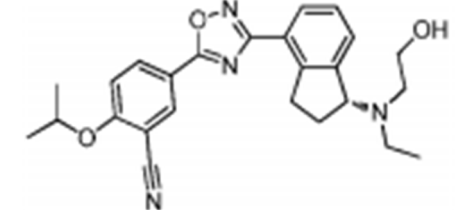
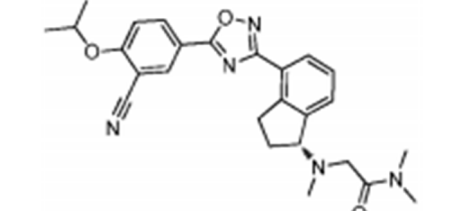
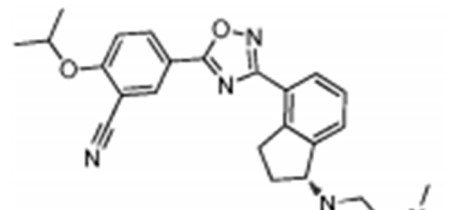
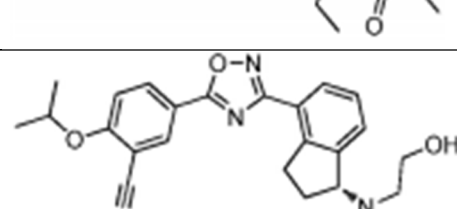
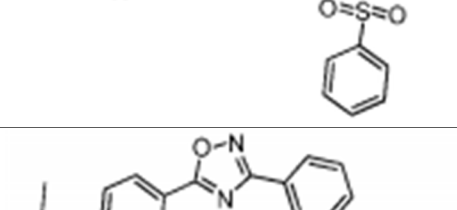
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	99	6,26	<i>R</i>
	100	6,47	<i>R</i>
	101	7,06	<i>R</i>
	102	5,37	<i>Mezcla racémica</i>
	103	6,80	<i>Mezcla racémica</i>
	104	5,16	<i>Mezcla diastereomérica</i>
	105	6,44	<i>S</i>

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	106	5,76	<i>Racémico</i>
	107	6,70	<i>S</i>
	108	6,56	<i>Mezcla racémica</i>
	109	6,45	<i>Mezcla racémica</i>
	110	9,08	<i>S</i>
	111	6,42	<i>R</i>
	112	8,98	<i>R</i>

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	113	8,45	R
	114	6,64	R
	115	6,77	R
	116	6,92	R
	117	10,17	S
	118	6,09	R

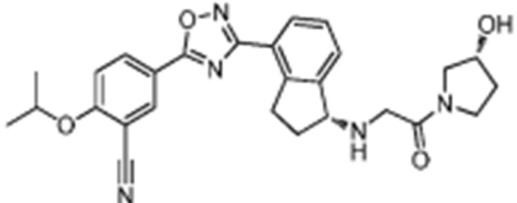
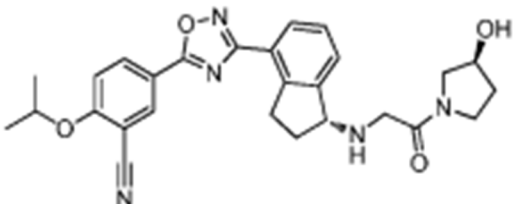
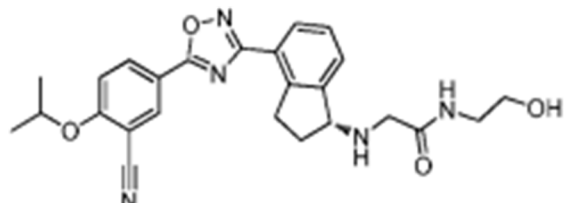
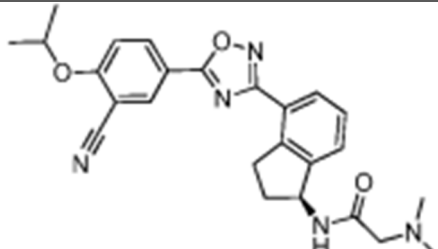
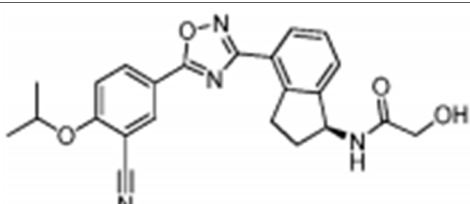
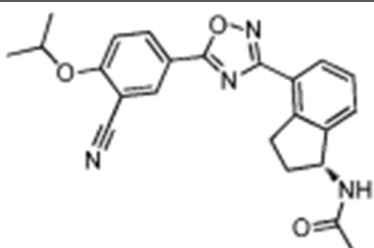
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	119	6,15	S,R,S,R
	120	9,09	S
	121	5,87	S
	122	10,80	R
	123	7,38	S,S
	124	6,89	R
	125	6,50	R

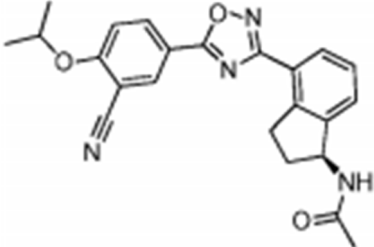
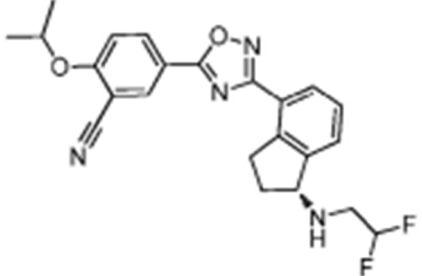
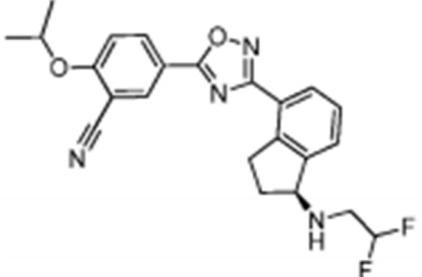
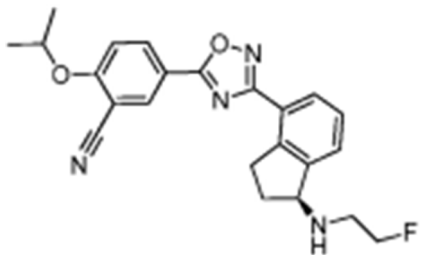
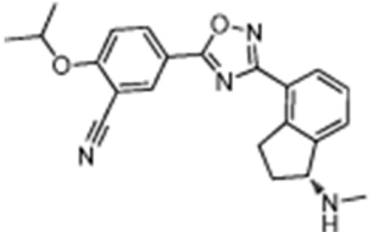
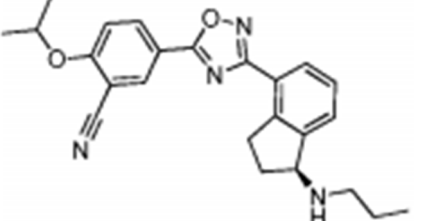
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	126	6,67	S
	127	5,35	R
	128	6,47	R
	129	6,48	R
	130	6,95	R
	131	5,44	R
	132	5,64	R

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	133	6,34	<i>R,R</i>
	134	6,32	<i>R,S</i>
	135	6,24	<i>R</i>
	136	6,82	<i>S</i>
	137	8,21	<i>S</i>
	138	8,76	<i>R</i>

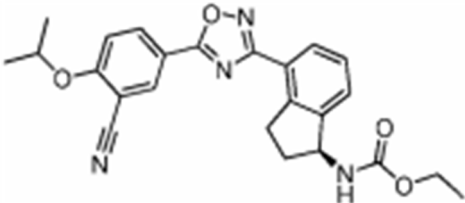
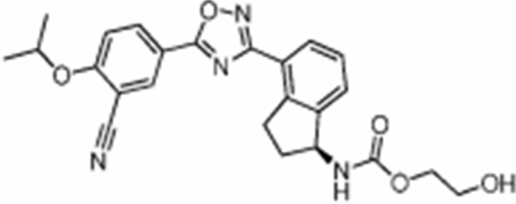
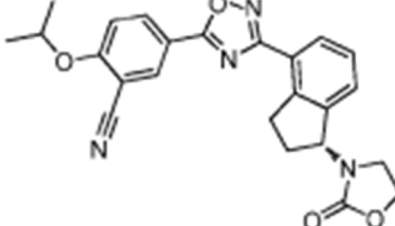
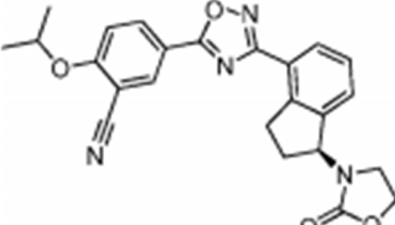
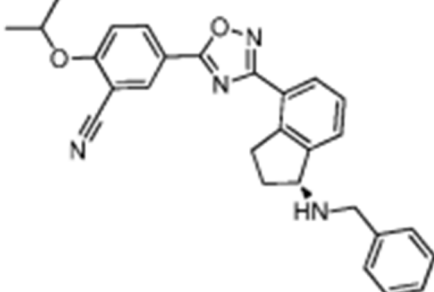
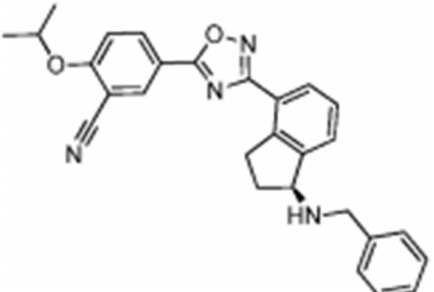
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	139	8,76	S
	140	7,01	R
	141	9,83	S
	142	7,11	S
	143	6,33	R
	144	6,71	S

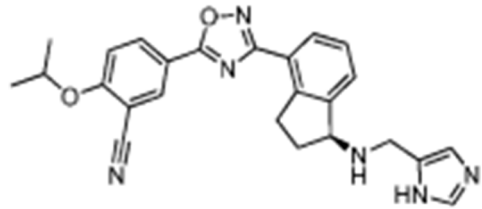
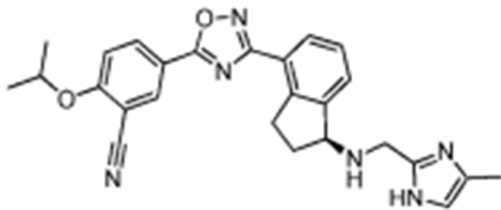
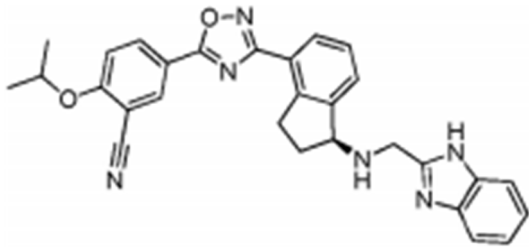
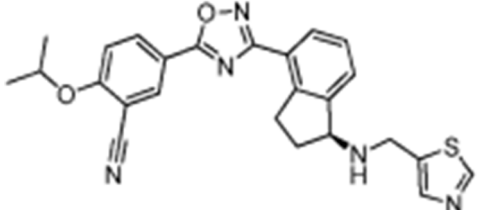
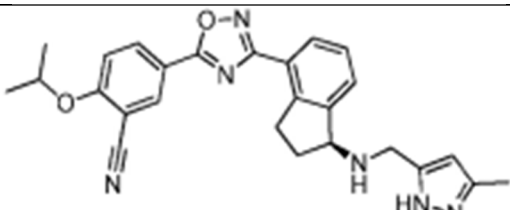
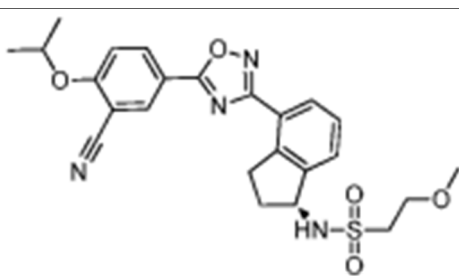
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	145	7,01	S
	146	6,65	S
	147	7,18	Mezcla racémica
	148	6,78	S
	149	9,74	R
	150	9,75	S
	151	10,14	R

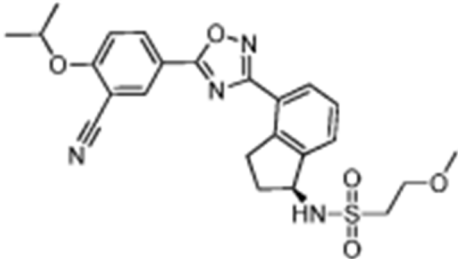
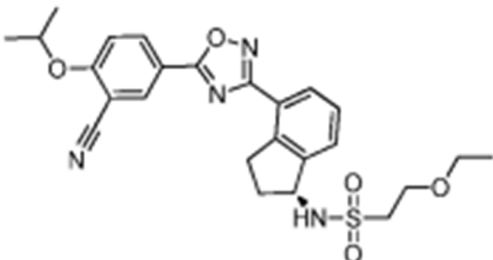
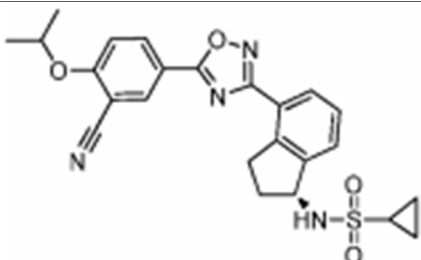
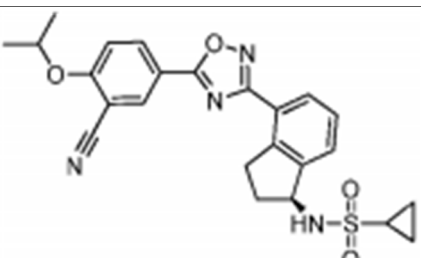
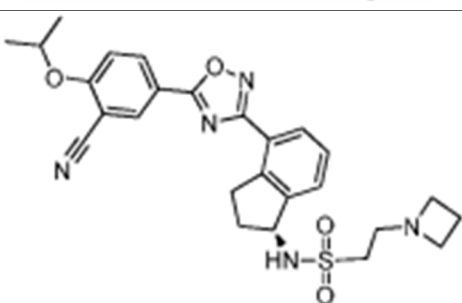
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	152	10,15	S
	153	8,60	S
	154	9,40	R
	155	9,41	S
	156	7,39	R
	157	7,39	S

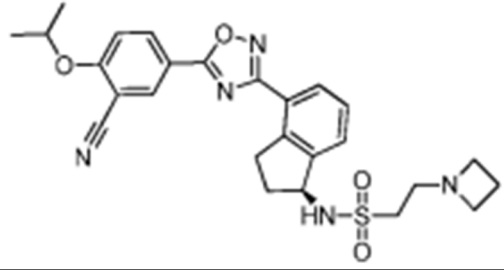
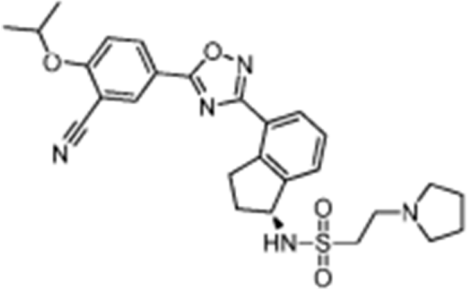
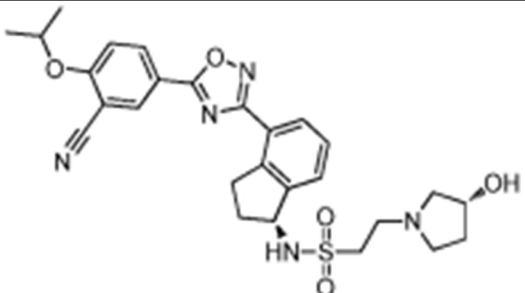
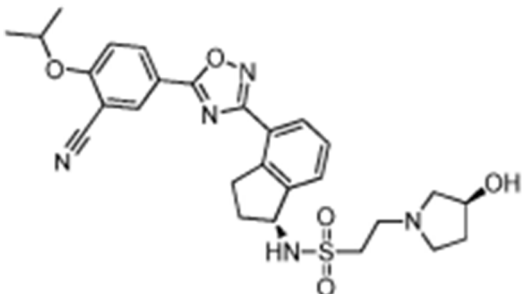
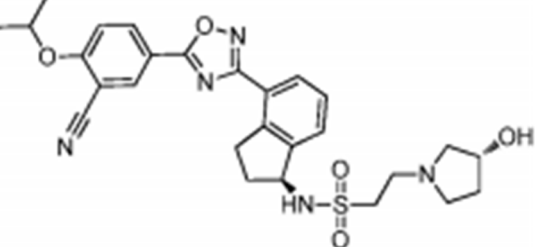
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	158	5,86	S
	159	6,29	S
	160	7,13	S
	161	6,64	S
	162	6,95	S
	163	9,55	R

(Continuación)

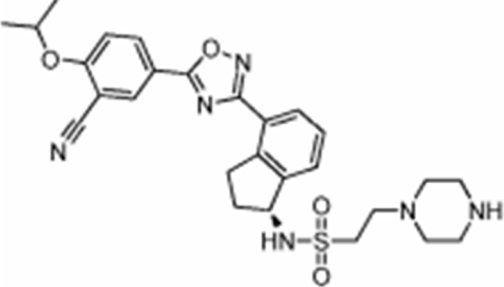
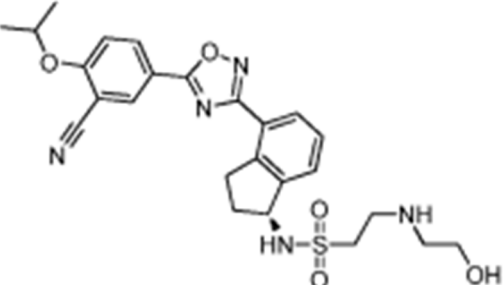
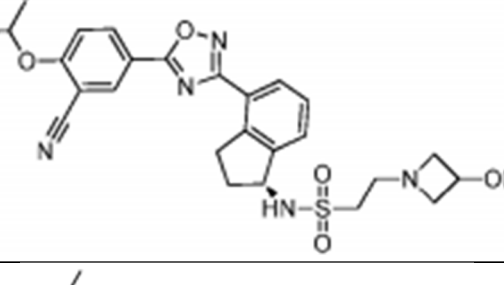
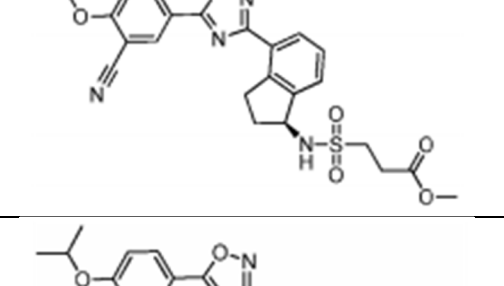
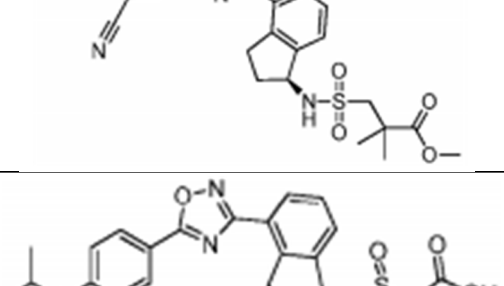

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	164	9,56	S
	165	9,95	R
	166	9,75	R
	167	9,73	S
	168	6,92	R

(Continuación)

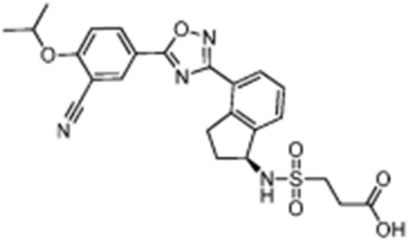
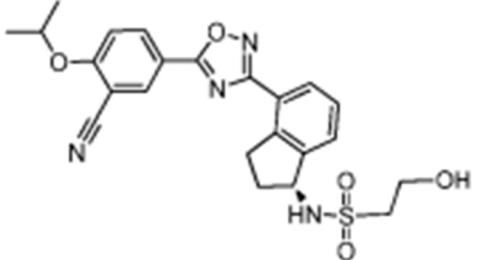
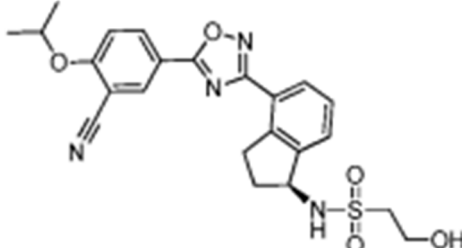
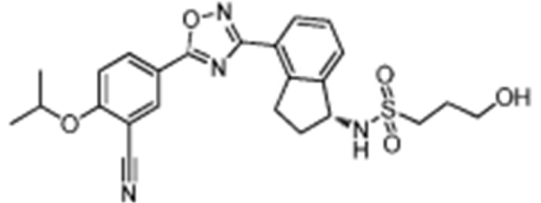
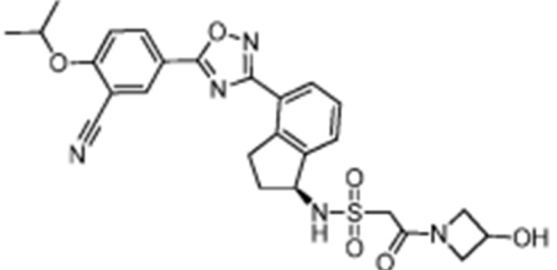
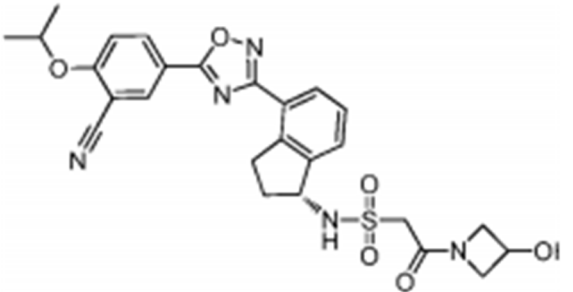
ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	169	7,05	<i>S</i>
	170	6,96	<i>R</i>
	171	6,78	<i>R,R</i>
	172	6,76	<i>R,S</i>
	173	6,91	<i>S,R</i>

107

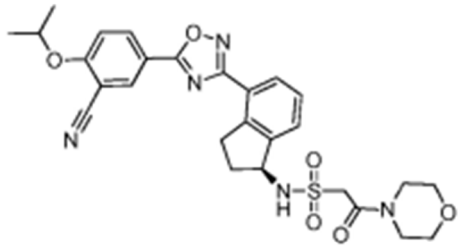
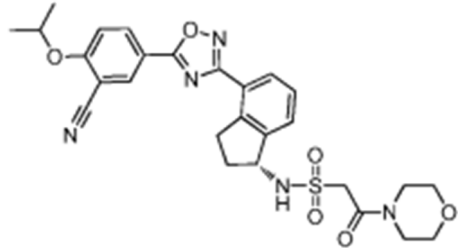
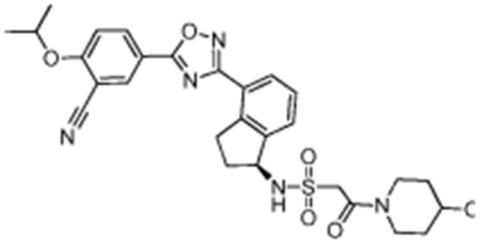
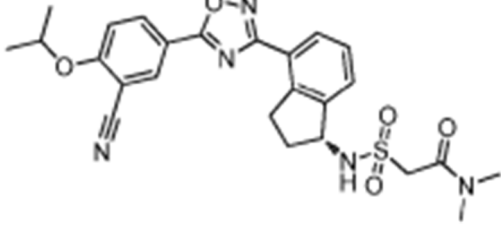
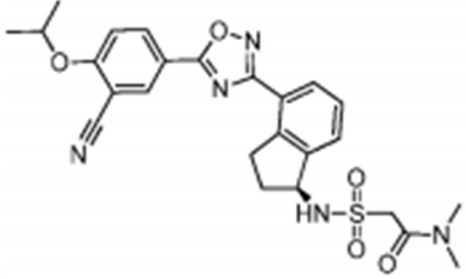
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	179	6,70	<i>R</i>
	180	6,75	<i>R</i>
	181	6,80	<i>R</i>
	182	9,54	<i>S</i>
	183	10,05	<i>S</i>
	184	8,73	<i>R</i>

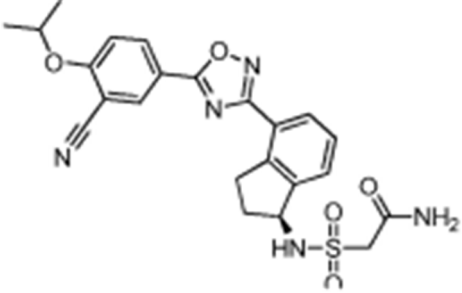
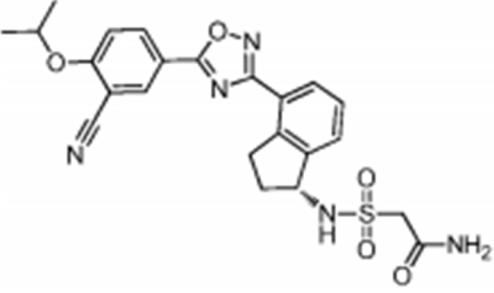
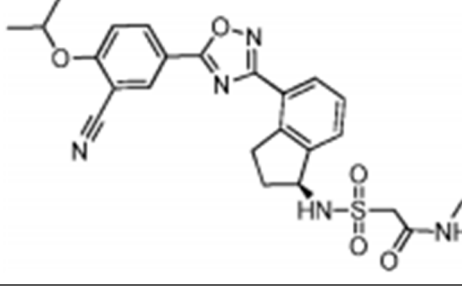
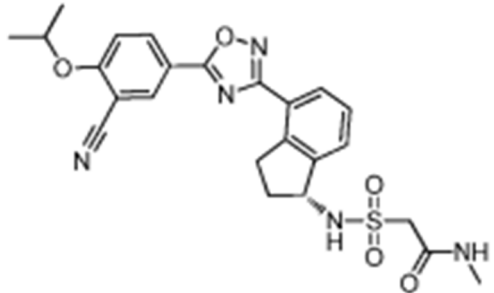
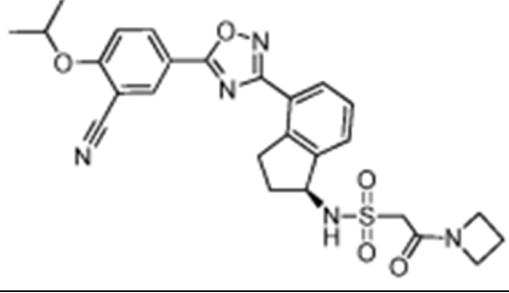
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	185	8,71	S
	186	8,58	R
	187	8,62	S
	188	8,60	R
	189	8,16	S
	190	8,15	R

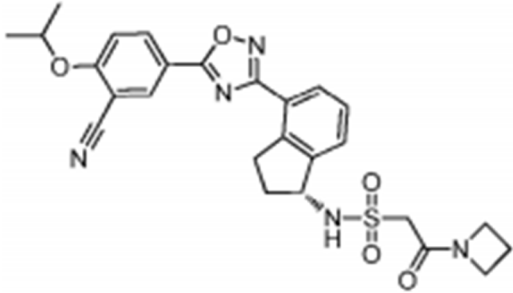
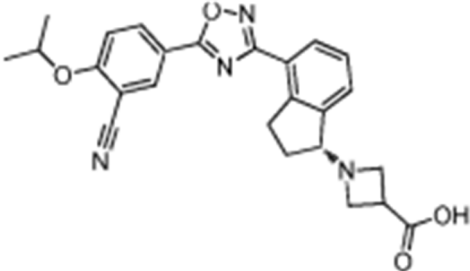
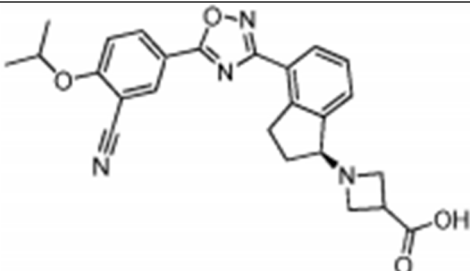
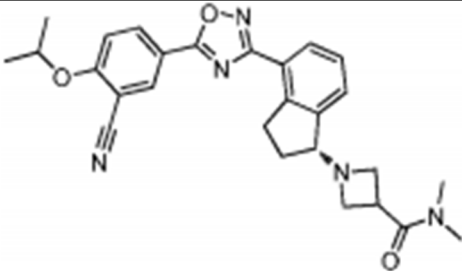
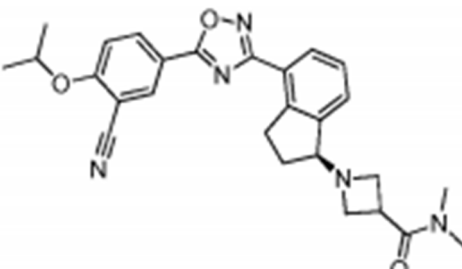
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	191	8,92	<i>S</i>
	192	8,92	<i>R</i>
	193	8,32	<i>S</i>
	194	8,98	<i>R</i>
	195	8,96	<i>S</i>

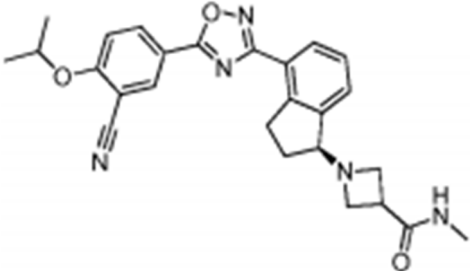
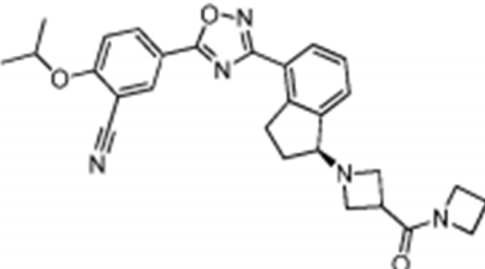
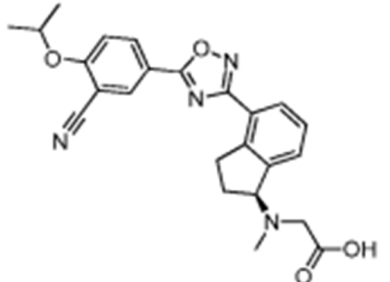
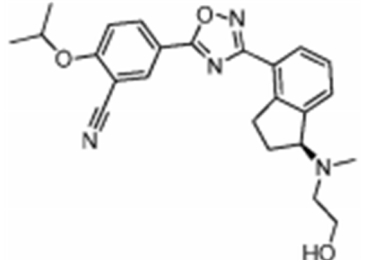
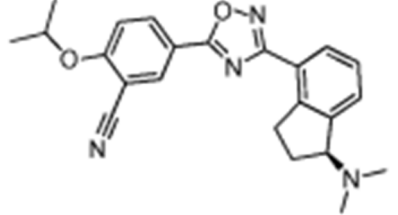
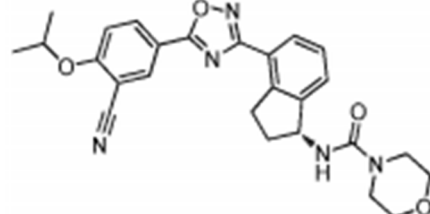
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	196	8,37	S
	197	8,36	R
	198	8,61	S
	199	8,60	R
	200	8,90	S

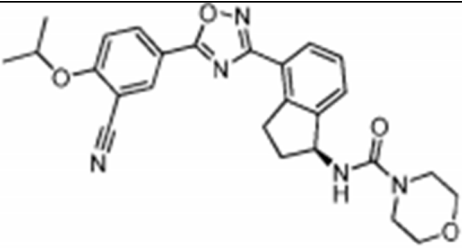
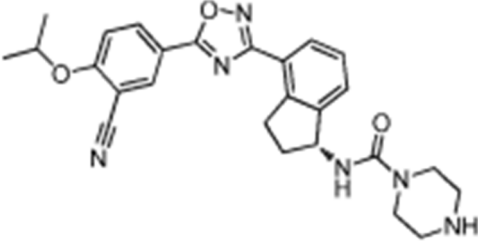
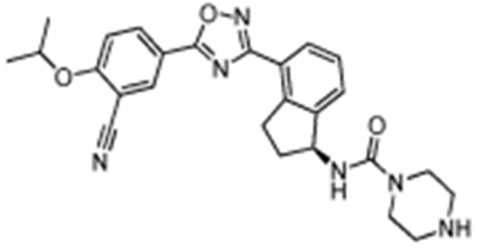
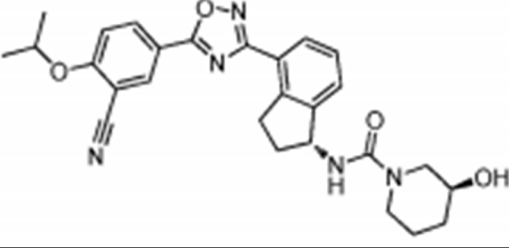
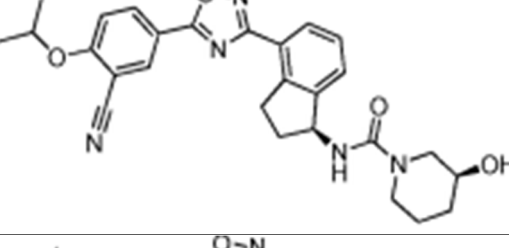
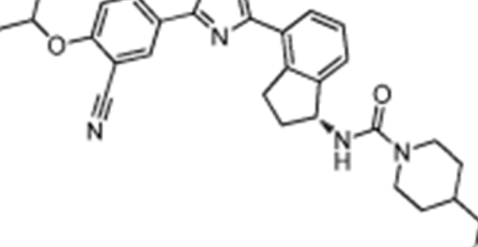
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	201	8,91	<i>R</i>
	202	6,60	<i>R</i>
	203	6,54	<i>S</i>
	204	6,59	<i>R</i>
	205	6,55	<i>S</i>

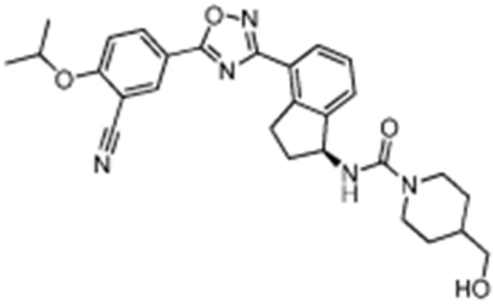
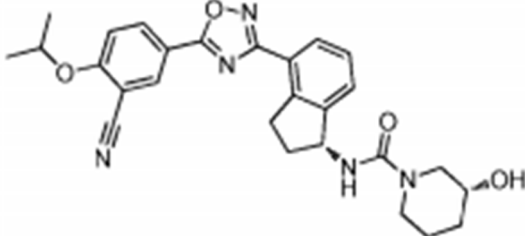
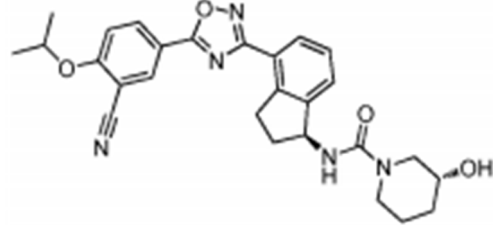
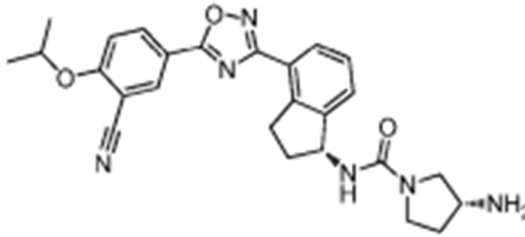
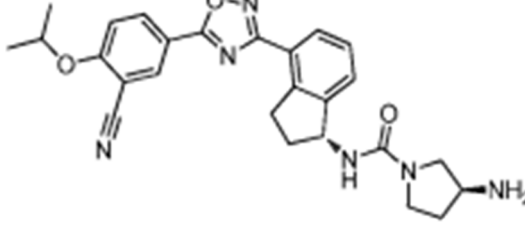
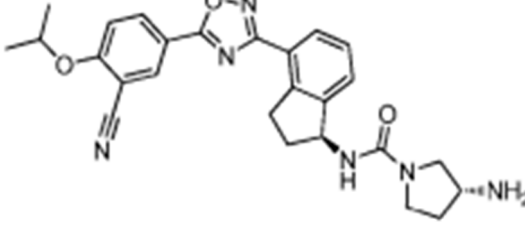
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	206	6,52	S
	207	6,52	S
	208	6,80	S
	209	6,42	S
	210	6,63	S
	211	8,86	R

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	212	8,84	S
	213	6,52	R
	214	6,43	S
	215	8,40	R,S
	216	8,41	S,S
	217	8,39	R

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	218	8,43	S
	219	8,40	R,R
	220	8,41	S,R
	221	6,36	R,R
	222	6,28	R,S
	223	6,35	S,R

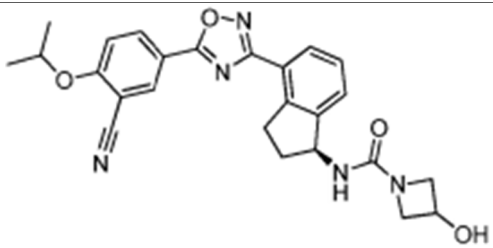
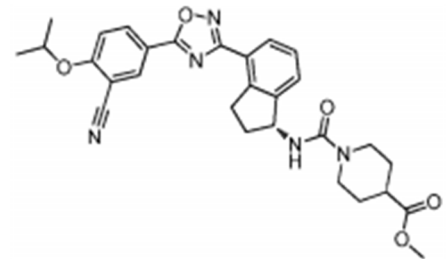
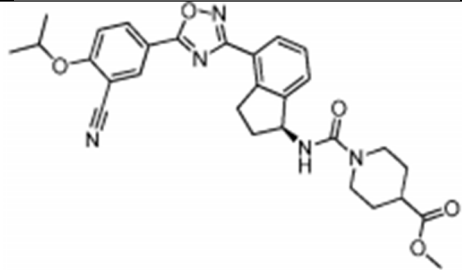
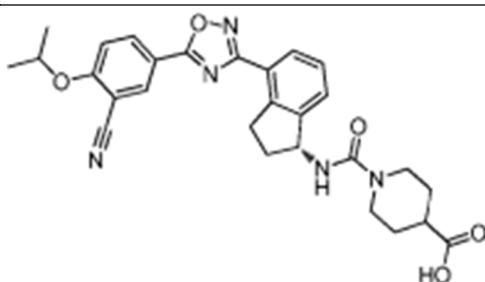
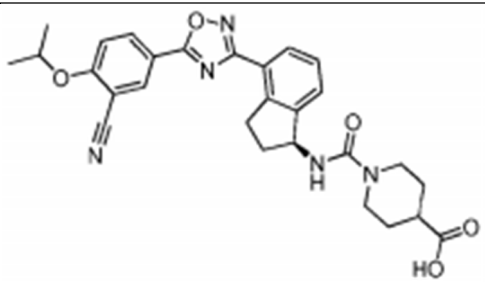
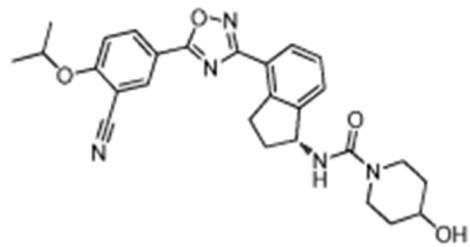
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	224	6,39	S,S
	225	9,57	R
	226	9,61	S
	227	8,61	R
	228	8,57	R
	229	8,60	S

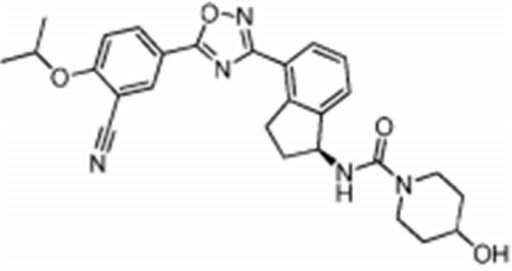
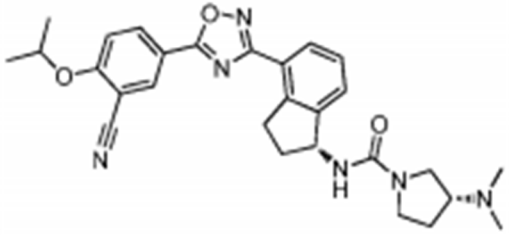
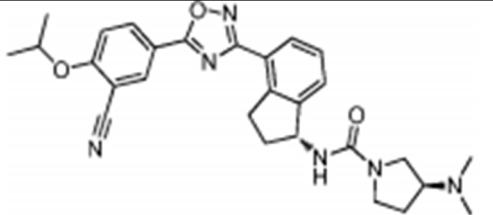
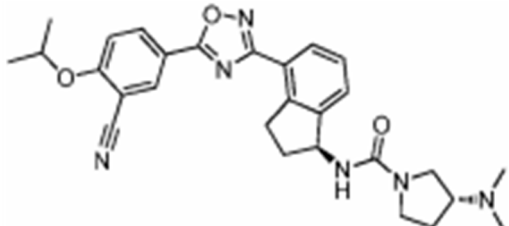
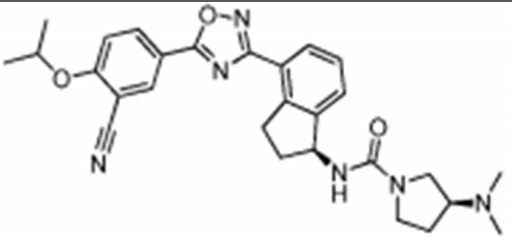
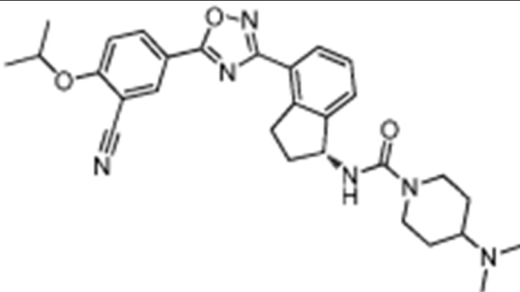
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	230	8,01	<i>R,R</i>
	231	8,03	<i>R,S</i>
	232	8,01	<i>S,R</i>
	233	8,02	<i>S,S</i>
	234	7,96	<i>R</i>

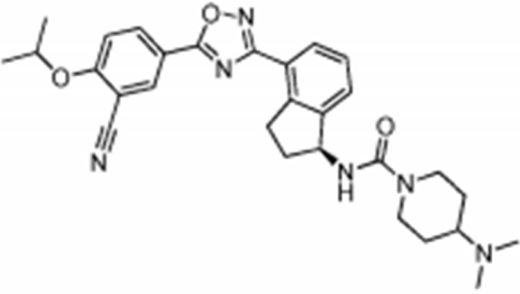
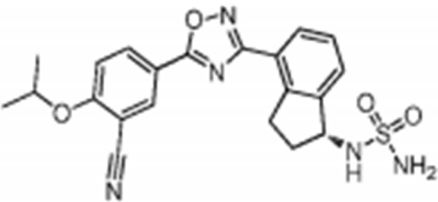
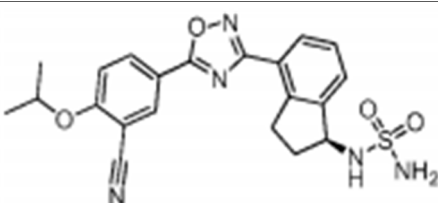
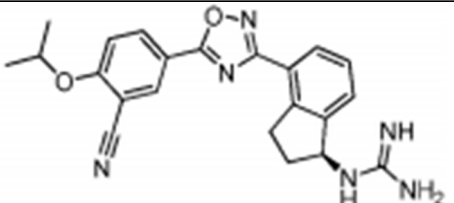
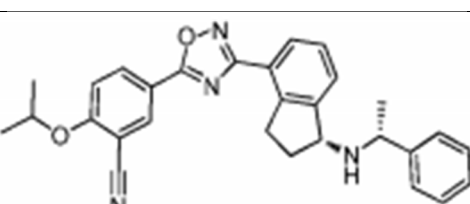
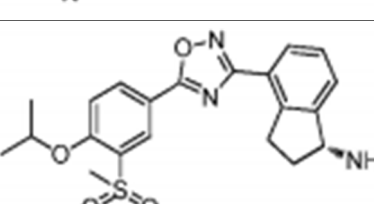
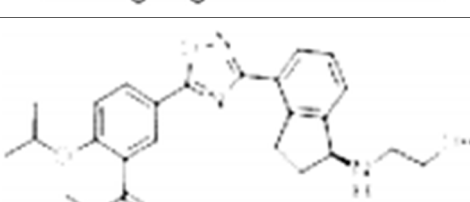
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	235	7,95	S
	236	9,41	R
	237	9,40	S
	238	8,45	R
	239	8,46	S
	240	8,17	R

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	241	8,19	S
	242	6,39	R,R
	243	6,65	R,S
	244	6,51	S,R
	245	6,45	S,S
	246	6,34	R

(Continuación)

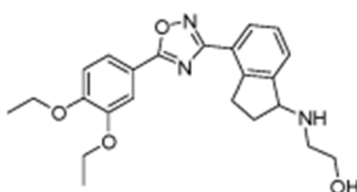
ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN N CLEM (min)	QUIRALIDAD DEL CARBONO INDANO
	247	6,47	S
	248	8,67	R
	249	8,67	S
	250	6,54	S
	251	7,61	R,R
	252	5,85	R
	253		R

Ejemplos comparativos

[0390] Los compuestos **254** (CYM5442) y **255** están incluidos para fines comparativos.

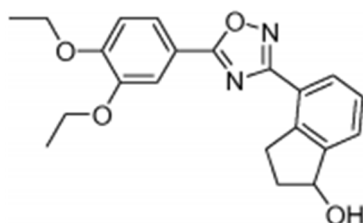
(+/-)-2-((4-(5-(3,4, dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo)amino)etanol (Compuesto **254**)

[0391]



(+/-)-4-(5-(3,4, dietoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (Compuesto **255**)

[0392]

**Ensayos biológicos****Procedimientos de ensayo**

Generación de inhibición mediada por S1P₁ del ensayo indicador de AMPc

[0393] Un plásmido de expresión de mamífero que contiene S1P₁/EDG1 clonado en pcADN3,1 se adquirió de Missouri S&T cDNA Resource Centre. La secuencia de nucleótidos y aminoácidos de S1P₁/EDG1 humana se publican en Hla y Maciag (J Biol Chem, 265 (1990), 9308-9313). Se transfectó S1P₁/pcADN3,1 en la línea celular CRE-bla CHO K1 (Invitrogen) y se seleccionaron clones de células individuales estables usando técnicas estándar. La expresión del receptor funcional S1P₁/EDG1 se confirmó mediante FACS de la superficie celular con un anticuerpo S1P₁ (R&D Systems, clon 218713) y la inhibición mediada por SIP del AMPc inducido por forskolina.

S1P₁ CRE-bla CHOK1 ensayo reportero - caracterización de agonistas S1P₁

[0394] Las células se sembraron en 384 pocillos de pared negra/placas de fondo claras en 10⁴ células/pocillo/19,5 µl de medio de ensayo (DMEM sin fenol, suero despojado de carbón/dextrano al 0,5%, glutamina 2 mM, NEAA 0,1 mM, piruvato de sodio 1 mM, Hepes 25 mM) e incubados durante 18 horas a 37°C en 5 % CO₂. Se generaron curvas de respuesta a la dosis (10 puntos) en Hepes 10 mM, Pluronic F127 al 0,1%, en presencia de forskolina. Las células se trataron con 0,5 µl de compuesto en presencia de forskolina 2 µm durante 4 horas a 37°C. El sustrato fluorescente de β-lactamasa basado en FRET (LiveBLAzer™-FRET B/G Loading Kit CC4-AM; Invitrogen) se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se incubó con células durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se leyeron a Ex:410/Em:458 y Ex:410/Em:522, y se determinó la relación de respuesta. Los datos se analizaron mediante regresión no lineal para determinar la CE50 para la inhibición del AMPc inducido por forskolina.

Especificidad sobre otros receptores de S1P

[0395] Para evaluar la especificidad de compuesto sobre otros receptores de S1P se utilizaron las siguientes líneas celulares: S1P₂ CRE-bla CHOK1, S1P₃-Gα15 NFAT-bla HEK293T (Invitrogen), S1P₄-bla TANGO U2OS (Invitrogen), S1P₅-bla TANGO U2OS (Invitrogen). Se utilizó el mismo ensayo preparado para S1P₁ pero sin forskolina. Los ensayos de S1P₄ y S1P₅ se realizaron en medio de expresión FreeStyle (Invitrogen). Las células S1P₅ se incubaron durante 48 horas antes del tratamiento con el compuesto.

Actividad de S1P₁ informada

5 **[0396]** Los datos de actividad para los agonistas de S1P₁ seleccionados se muestran en la *Tabla 2*. El intervalo de actividad se indica como sigue: ++++ denota actividad agonista <0,05 nM. +++ denota actividad agonista entre 0,05 y 0,50 nM, y ++ denota actividad agonista entre 0,50-5,00 nM, y + denota actividad agonista > 5,00 nM. N/A denota no disponible.

10

TABLA 2

NÚMERO DE COMPUESTO	ACTIVIDAD SIP ₁	NÚMERO DE COMPUESTO	ACTIVIDAD SIP ₁
1	+++	128	+++
2	+++	129	+++
3	+++	130	++
4	+++	131	+
5	++++	132	++
6	++++	133	+++
7	++	134	+++
8	+++	135	+++
9	++	136	+++
10	+++	137	++++
11	++	138	++++
12	++	139	+++
13	++	140	++
14	+	141	+++
15	++	142	+++
16	+++	143	+++
17	+++	144	+++
18	++++	145	++++
19	+	146	++++
20	+	147	++++
21	++	148	++++
22	+	149	+++
23	++	150	+++
24	+++	151	++
25	+	152	++
26	++	153	+++
27	++	154	+++

(Continuación)

5	28	++	155	+++
	29	+++	156	++
	30	+++	157	++
10	31	+	158	++
	32	++	159	++
	33	++	160	++
15	34	++	161	+++
	35	+++	162	++
	36	+++	163	+++
20	37	+++	164	+++
	38	++++	165	+++
	39	+++	166	+++
25	40	+++	167	+++
	41	+++	168	+++
30	42	++	169	++
	43	+++	170	++
	44	+++	171	+++
35	45	+++	172	++
	46	++	173	++
	47	+++	174	++
40	48	+	175	++
	49	+++	176	++
	50	+++	177	++
45	51	++++	178	++
	52	+++	179	++
50	53	++	180	+++
	54	+++	181	+++
	55	+++	182	+++
55	56	+++	183	++
	57	++	184	++++
	58	++	185	++++
60	59	+++	186	+++
	60	++	187	+++

(Continuación)

5	61	++++
	62	++++
	63	++++
10	64	++++
	65	++++
	66	+++
15	67	+++
	68	++
	69	++++
20	70	+++
	71	+++
25	72	N/A
	73	++
	74	+++
30	75	++
	76	++
	77	+++
35	78	++
	79	++
40	80	+
	81	++
	82	+
45	83	+++
	84	+++
	85	+++
50	86	+++
	87	++
	88	++
55	89	+++
	90	+++
60	91	+++
	92	+
65	93	+

188	++++
189	+++
190	++++
191	+++
192	++++
193	+++
194	++++
195	+++
196	++++
197	++++
198	+++
199	++++
200	++++
201	++++
202	++++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	++
211	+++
212	+++
213	++
214	+++
215	++
216	+++
217	++
218	+++
219	++
220	+++

(Continuación)

5	94	++	221	+++
	95	+	222	++
	96	+	223	++
10	97	+	224	++
	98	+	225	++
	99	+	226	+++
15	100	++	227	+++
	101	++	228	++
	102	+	229	+++
20	103	++	230	+++
	104	+	231	+++
25	105	+++	232	+++
	106	+	233	+++
	107	+++	234	+++
30	108	+	235	+++
	109	+	236	+++
35	110	+++	237	+++
	111	++	238	+++
	112	++	239	+++
40	113	++	240	++
	114	+++	241	+++
45	115	++	242	++
	116	++	243	++
	117	+	244	++
50	118	+++	245	++
	119	++	246	+
	120	+++	247	++
55	121	+	248	++++
	122	+	249	++++
	123	+	250	+++
60	124	+++	251	+
	125	+++	252	++
65	126	+++	253	+++

(Continuación)

127	++	254	++
		255	+++

Mutagénesis de S1P₁

[0397] Mutagénesis de cambio rápido con ADN polimerasa PfuTurbo (Stratagene) se realizó utilizando S1P₁/pcADN3,1 (Missouri S&T cADN Resource Center) como plantilla. Los cebadores fueron como sigue:

	Secuencia de cebador
R120A/E121A adelante	CCAGTGGTTTCTGGCGGCAGGGAGTATGTTTGT GGCC
R120A/E121A inversa	GGCCACAAACATACTCCCTGCCGCCAGAAACC ACTGG
N101A adelante	CTACACAGCTGCCCTGCTCTTGTCTGGGGC
N101A inversa	GCCCCAGACAAGAGCAGGGCAGCTGTGTAG

[0398] Las condiciones de PCR fueron 15 ciclos con los siguientes parámetros: 95°C 30 seg, 58°C 30 seg, 68°C durante 60 seg. Se verificó la secuencia de todas las construcciones.

Fosforilado-ERK1/2 en célula Western

[0399] Las células CHO-K1 se transfectaron usando Fugene (Roche). Se seleccionaron conjuntos mixtos de expresión estable con 2mg/ml de G418. La expresión del receptor S1P₁/EDG1 funcional se confirmó mediante FACS de la superficie celular con un anticuerpo S1P₁ (R&D Systems, clon 218713). Se sembraron conjuntos estables a 40.000 células/pocillo en una bandeja de 96 pocillos de fondo transparente y se incubaron a 37°C en CO₂ al 5% durante 18 horas. Las células se privaron de suero en medio FreeStyle 293 (Invitrogen) durante 4-6 h, luego se incubaron durante 5 min con una respuesta a la dosis del compuesto, por duplicado. Las células se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 20 min, se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,1% en PBS (4 lavados de 5 min) y se bloquearon durante 1 h en Odyssey Blocking Buffer (LICOR). Todas las incubaciones se realizaron a temperatura ambiente. Las células se incubaron durante 18 h a 4°C en conejo anti-fosfo-ERK1/2 (señalización celular n° 4377) y anti-ERK1/2 de ratón (señalización celular n° 9107), ambos diluidos 1:800 en tampón de bloqueo Odyssey. Las placas se lavaron con Tween-20 al 0,1% en PBS y luego se incubaron con tampón de bloqueo Odyssey que contenía anticuerpo anti-conejo de cabra marcado con IRDye 680 (# 926-32221; diluido 1/500) y anticuerpo anti-ratón de cabra marcado con IRDye 800CW (# 926-32210; diluido 1/1000). Las placas se lavaron con Tween-20 al 0,1% en PBS, se eliminó todo el líquido de los pocillos y las placas se escanearon usando un escáner LICOR Odyssey. La señal de fosfo-ERK1/2 se normalizó a la señal de ERK1/2. Los datos se analizaron por regresión no lineal usando GraphPad Prism para determinar la CE₅₀ de unión.

[0400] Los resultados del análisis de mutagénesis se muestran en la *Tabla 3*.

Tabla 3

Variante S1P ₁	Multiplica el cambio en CE ₅₀ en comparación con el tipo salvaje S1P ₁	
	Compuesto 50	Compuesto 38
R120A/E121A	2	11
N101A	32	2

Conclusiones de análisis de mutagénesis S1P₁

[0401] Se incluyen en esta descripción agonistas S1P₁ que potencialmente se unen al receptor S1P₁ en diferentes sitios. Por ejemplo, los compuestos **50** y **38** son ambos agonistas de S1P₁ que inducen la fosforilación de ERK1/2 (*Tabla 3*). La mutación de S1P₁ para producir S1P₁ R120A/E121A no tiene influencia sobre la unión del compuesto **50**, pero disminuye la unión del compuesto **38**. Por el contrario, la mutación de S1P₁ para producir N101A no tuvo efecto sobre la unión del compuesto **38** pero reduce la unión del compuesto **50**. Finalmente, la mutación de W269L suprime la unión de ambos compuestos.

Ensayos in vivo**[0402] Determinación de la biodisponibilidad oral absoluta en ratas.**

[0403] Se llevaron a cabo todos los estudios farmacocinéticos en ratas Sprague-Dawley hembra no en ayunas (Simonsen Laboratories o Harlan Laboratories). Las ratas se alojaron en una instalación acreditada por ALAAC y la investigación fue aprobada por las instalaciones Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 48 h antes del inicio de los experimentos.

[0404] Los compuestos se formularon en DMSO al 5%/5% de Tween 20 y 90% de agua purificada (infusión intravenosa) o 5% de DMSO/5% de Tween 20 y 90% de 0,1 N HCl (sonda oral).. La concentración de las soluciones de dosificación se verificó por HPLC-UV. Para la dosificación intravenosa, los compuestos se administraron mediante una bomba de infusión en la vena yugular durante un minuto a animales inmovilizados manualmente (n=4 ratas/compuesto). Las dosis intravenosas fueron 0,8 para una mezcla 1:1 (racémica) de **85** y **86**, y 0,3 y 0,3 mg/kg para los compuestos **49** y **50**, respectivamente. La dosificación oral se realizó por sonda con una aguja estándar de acero inoxidable (n=2-4 ratas/compuesto). Las dosis de solución oral fueron 0,3, 2 y 2 mg/kg para los compuestos **85**, **49** y **50**, respectivamente. Para ambos vías de administración, se extrajo sangre en ocho puntos de tiempo después de la dosificación y la muestra final se extrajo 24 h después de la dosis. Se transfirieron alícuotas de las muestras de sangre a una placa de polipropileno de 96 pocillos y se congelaron a -20°C hasta el análisis.

[0405] Después de descongelar las muestras de sangre a temperatura ambiente, se añadió 5 µL de DMSO a cada pocillo. Las proteínas se precipitaron añadiendo 150 µL de acetonitrilo que contenía patrón interno 200 nM (4-hidroxi-3-(alfa-aminobencil)-1-metil-6-fenilpiridin-2-(1H)-ona) y ácido fórmico al 0,1%. Las placas se mezclaron durante 1 min en un agitador de placas para facilitar la precipitación de proteínas y luego se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min para sedimentar la proteína. El sobrenadante se transfirió a una placa limpia y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 min para sedimentar cualquier material sólido restante antes del análisis LC/MS/MS. Los patrones de la curva de calibración se prepararon añadiendo 5 µL de reserva de compuesto en DMSO en sangre de rata con EDTA recién recogida. Se incluyó una curva estándar de ocho puntos que abarca un rango de 5 nM a 10,000 nM con cada corrida bioanalítica. Los estándares se procesaron de manera idéntica a las muestras farmacocinéticas de rata.

[0406] Las concentraciones en las muestras farmacocinéticas de rata se determinaron usando un método HPLC-LC/MS/MS estandarizado en relación con la curva estándar de ocho puntos. El sistema constaba de un inyector Leap CTC Pal, Agilent 1200 HPLC con bomba binaria acoplada con un Applied Biosystems 3200 QTrap. Los compuestos se cromatografiaron en un cartucho de mercurio Phenomenex Synergy Fusion RP de 20 x 2 mm de 2 µm con Security Guard. Se usó un método de gradiente con la fase móvil A que constaba de ácido fórmico al 0,1% en agua y la fase móvil B que constaba de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo a velocidades de flujo que variaban de 0,7 a 0,8 ml/min. Los iones se generaron en modo de ionización positiva utilizando una interfaz de ionización por electropulverización (ESI). Se desarrollaron métodos de monitorización de reacciones múltiples (MRM) específicos para cada compuesto. El nebulizador calentado se ajustó a 325°C con una corriente de nebulizador de 4,8 µA. Las energías de colisión utilizadas para generar iones hijos oscilaron entre 29 y 39 V. Las relaciones de área de pico obtenidas de MRM de las transiciones de masa específicas para cada compuesto se utilizaron para la cuantificación.. El límite de cuantificación del método fue típicamente de 5 nM. Los datos se recopilaron y analizaron utilizando el software Analyst versión 1,4,2.

[0407] La concentración en sangre frente al tiempo de datos se analizaron usando métodos no compartimentales (WinNonlin versión 5,2; modelo 200 para la dosificación oral y modelo 202 para la infusión intravenosa). Biodisponibilidad oral absoluta (%) se calculó usando la siguiente expresión: (Oral AUC 3 IV dosis)/(IV AUC X dosis oral) X 100.

[0408] Los datos absolutos de biodisponibilidad de ratas por vía oral para el compuesto **254** se obtuvo de la literatura (González-Cabrera et al,2008, Molecular Pharmacology 74 (5): 1308-1318). Brevemente, se formuló una mezcla racémica de los compuestos **2543** y **255** en DMSO al 10%/Tween 80 al 10% en agua al 80% y se dosificó por vía oral a ratas Sprague-Dawley por sonda a un nivel de dosis de 2 mg/kg o por vía intravenosa a un nivel de dosis. 1 mg/kg. Se recogió sangre a intervalos en EDTA y se determinaron las concentraciones de compuesto usando el método HPLC-LC/MS/MS estandarizado.

Linfopenia

[0409] En ratones: ratones hembra C57BL6 (Simonsen Laboratories, Gilroy CA) fueron alojados en una instalación acreditada por ALAAC y la investigación fue aprobada por las instalaciones Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 5 días antes del inicio de los experimentos. A los ratones (n=3/compuesto/punto de tiempo) se les administró una dosis por sonda oral con 1 mg/kg de compuesto formulado en un vehículo que constaba de DMSO al 5%/Tween 20 al 5% y 0,1 N HCl al 90%. A los ratones de control se les administró el vehículo por vía oral. Se recogieron muestras terminales de sangre completa de ratones anestesiados con isoflurano mediante punción cardíaca en EDTA. Se incubó sangre completa con CD16/CD32 anti-ratón de rata (Mouse BD Fc Block, # 553141), CD45R/B220 anti-ratón de rata PE (BD # 553089), CD8a anti-ratón APC-Cy7-rata (BD # 557654) y Alexa Fluor647-rata anti-CD4 de ratón (BD # 557681) durante 30 min en hielo. Los glóbulos rojos se lisaron usando tampón de lisis BD Pharm Lyse (n° 555899) y los glóbulos blancos se analizaron mediante FACS. La linfopenia se expresó como el % de glóbulos blancos que eran linfocitos T CD4 o CD8 positivos. La respuesta global a la linfopenia durante 24

h fue estimada calculando el área bajo la curva de efecto (AUEC) usando la regla trapezoidal lineal.

[0410] En ratas: Las ratas hembra (Simonsen Laboratories, Gilroy CA) fueron alojadas en una instalación acreditada por ALAAC y la investigación fue aprobada por las instalaciones Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 5 días antes del inicio de los experimentos. Se dosificó a ratas (n=3/compuesto/punto de tiempo) por sonda oral con 1 mg/kg de compuesto formulado en un vehículo que constaba de DMSO al 5%/Tween 20 al 5% y 0,1 N HCl al 90%. A las ratas de control se les administró el vehículo por vía oral. Se recogió sangre completa de ratas anestesiadas con isoflurano a través del seno retroorbital y se recogieron muestras terminales mediante punción cardíaca en EDTA. La sangre entera se incubó con CD32 anti-rata de ratón (BD # 550271), CD45R/B220 anti-rata de ratón PE (BD # 554881), CD4 anti-rata PECy5-ratón (BD # 554839), y anti-ratón APC-ratón CD8a de rata (eBioscience # 17-0084) durante 30 minutos en hielo. Los glóbulos rojos se lisaron usando tampón de lisis BD Pharm Lyse (n° 555899) y los glóbulos blancos se analizaron con un matriz BD FACS. La linfopenia se expresó como el % de glóbulos blancos que eran linfocitos T CD4 o CD8 positivos. La respuesta global a la linfopenia durante 24 h se estimó calculando el área bajo la curva de efecto (AUEC) utilizando la regla trapezoidal lineal.

Evaluación del índice terapéutico en ratas

[0411] Se llevaron a cabo todos los estudios en ratas Sprague-Dawley masculinos y femeninos no en ayunas (Simonsen Laboratories). Las ratas se alojaron en una instalación acreditada por la AAALAC y la investigación fue aprobada por las instalaciones Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 5 días antes del inicio de los experimentos.

[0412] Los compuestos enumerados en la Tabla 6 se formularon como suspensiones en un vehículo que consta de 0,5% de carboximetil celulosa (Acros Organics) en agua purificada (pH ajustado a ~ 2,2 con ácido clorhídrico). Se utilizó la misma formulación en los estudios de linfopenia y toxicología en ratas descritos a continuación. Se verificó que la concentración de cada compuesto en suspensión estaba dentro del 6-10% de la concentración diana por HPLC-UV.

[0413] Antes de la realización de estudios de toxicología, se determinó el efecto de tres a cinco dosis diarias de cada compuesto en recuentos periféricos de células T de ratas hembras (ver mediciones linfopenia en ratas anteriores). En estos estudios de linfopenia, se recogieron muestras de sangre en EDTA a intervalos después de la dosis final del estudio. Los tiempos de recolección no fueron idénticos para cada estudio, sin embargo, todos los estudios incluyeron una muestra recolectada 24 horas después de la dosis final. Los datos de linfopenia se utilizaron como biomarcador para seleccionar dosis igualmente activas farmacológicamente para el estudio de toxicología posterior. La dosis baja para el estudio de toxicología fue la dosis de cada compuesto que resultó en una reducción del 50% del recuento de células T 24 h después de la dosis final en el estudio de linfopenia en relación con las ratas tratadas con vehículo. La dosis alta en el estudio de toxicología representó un incremento ≥ 20 veces mayor que la dosis baja.

[0414] En los estudios de toxicología, tres machos y tres ratas hembras por grupo fueron asignados a grupos de dosificación que utilizan la aleatorización en base al peso corporal. Un grupo de control en cada estudio recibió vehículo. Todos los animales fueron dosificados por vía oral por sonda durante 5 o 14 días consecutivos a un volumen de dosis de 5 ml/kg/día. Los animales se observaron diariamente para detectar cualquier manifestación de efecto adverso. Veinticuatro horas después de la dosis final del estudio, las ratas se anestesiaron con isoflurano y se tomó una muestra de sangre terminal mediante punción intracardiaca para evaluación hematológica y química clínica (IDEXX Laboratories, Sacramento, CA). Los pulmones con tráquea se recogieron, se pesaron y luego se prepararon para histología mediante perfusión con formalina tamponada neutra al 10% a través de la tráquea. A continuación, los pulmones fijados internamente se conservaron en formalina tamponada neutra al 10% y se sometieron a examen histológico (IDEXX).

[0415] Se estimó la dosis de cada compuesto que da como resultado un aumento del 10% en la relación de peso corporal de pulmón a terminal para cada compuesto por interpolación lineal. El índice terapéutico se estimó como la relación entre la dosis que produce un aumento del 10% del peso pulmonar y la dosis que produce una reducción del 50% de las células T.

Descripción del Modelo de Colitis del TNBS Crohn en ratas

[0416] Ratas macho Sprague-Dawley (180-200 g) se aclimataron durante siete días y después se asigna a 8 ratas por grupo de manera que cada grupo tenía aproximadamente el mismo peso medio. Veinticuatro horas antes del inicio de la enfermedad, las ratas se ven privadas de alimento. Las ratas se anestesiaron y pesaron, luego se instilaron 80 mg/kg de solución de TNBS (50% de TNBS: 50% de etanol de prueba 200) en el colon mediante una aguja de alimentación de 20 g insertada en el ano. Las ratas se mantuvieron en posición cabeza abajo hasta que se recuperaron de la anestesia. La dosificación oral diaria se inició 2 h después de la instilación de TNBS durante seis días. La prednisolona sirvió como control positivo y se administró por vía oral diariamente a 10 mg/kg. Los pesos corporales se controlaron diariamente y 24 h después de la última dosis, se terminaron todos los grupos. Se extrajo el colon, se eliminó la materia fecal y se examinó en busca de cambios importantes, como estenosis, adherencias y úlceras. Se registró la longitud del colon, el peso de los 2 cm distales y el grosor de la pared. La administración oral de 1 mg/kg de Compuesto **85** redujo el acortamiento del colon inducido por TNBS del 31% en las ratas enfermas al 15%.

Descripción del modelo de influenza A H1N1 en ratones

[0417] Los machos C57Bl/6 (6-8 semanas de edad) se aclimataron durante siete días y luego se asignaron a 5-8 ratones por grupo para que cada grupo tenga aproximadamente el mismo peso medio. Los ratones fueron infectados con influenza virus A adaptado a ratón PFU 10^4 (A/WSN/33) a través de la ruta intratraqueal. Después, los ratones se trataron con 0,2-1,5 mg/kg de compuesto p.o. 1 hora después de la infección. Cuarenta y ocho horas después de la infección, se sacrificó a los ratones mediante dislocación cervical y se recogió líquido de lavado broncoalveolar. El análisis cuantitativo de citocinas se realizó mediante ELISA. En algunos experimentos se realizó la perfusión de todo el cuerpo y se recogieron los pulmones para la enumeración celular de células inflamatorias. Los estudios de longevidad se realizaron mediante la infección con 3×10^4 PFU del virus de la influenza A adaptado al ratón durante 14 días. La administración intratraqueal de 0,5 mg/kg del Compuesto **85**, 1 hora después de la infección por virus, suprimió el infiltrado celular en los pulmones en un 40%.

Datos comparativos

[0418] Datos de potencia comparativos para S1P₁-S1P₅ se muestran en la *Tabla 4*. Los valores de agonista (CE₅₀) se indican en nM.

TABLA 4

NÚMERO COMPUESTO	S1P ₁	S1P ₂	S1P ₃	S1P ₄	S1P ₅
254	2,88	> 1000	4300	3250	135,94
255	0,16	5500	5274	5500	56,81
49	0,17	1080	8945	9034	20,11
50	0,19	7717	8914	7866	44,55
85	0,16	5690	4501	1610	15,06
86	0,16	9559	9938	4192	55,20
90	0,13	6662	8816	> 10000	12,90
91	0,09	> 10000	> 10000	> 10000	15,23
163	0,09	> 10000	> 10000	> 10000	49,98
164	0,36	> 10000	> 10000	> 10000	173,55
186	0,05	1569	> 10000	1210	32,28
187	0,10	> 10000	> 10000	> 10000	57,11
234	0,10	> 10000	> 10000	739	76,11
235	0,10	> 10000	> 10000	> 10000	39,80

[0419] Datos comparativos de PK y de linfopenia se muestran en la *Tabla 5*. Los datos para el compuesto racémico **254** Se informó por Gonzalez-Cabrera et al., 2008, Molecular Pharmacology Vol. 74 N° 5.

TABLA 5

Número compuesto	Solución de biodisponibilidad oral para ratas	Linfopenia de ratón (AUEC)
254	21%	116
255	N/A	84
49	93%	1762
50	91%	1632
85	69%	1425
86	N/A	1342
90	N/A	1486
91	N/A	1408

[0420] La *Tabla 6* muestra el índice terapéutico (IT) obtenido después de estudios de toxicología de 5 o 14 días en ratas para compuestos seleccionados. La dosis que produce un aumento del 10% en la relación entre el pulmón y el peso corporal se interpoló a partir de un gráfico de dosis frente al pulmón y el peso corporal. La respuesta a la linfopenia se midió 24 horas después de la dosis final de un régimen de dosis múltiple de 3-5 días.

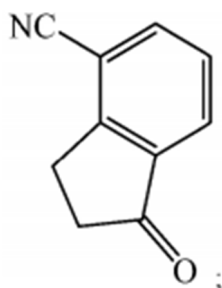
TABLA 6

Número compuesto	Dosis que resulta en un aumento del 10% en el peso pulmonar (mg/kg)	Dosis que produce 50% de linfopenia (mg/kg)	TI 5 días	TI 14 días
49	0,2	0,10	N/A	2
50	2,0	0,10	N/A	20
85	2,8	0,15	N/A	14
86	2,7	0,15	N/A	18
90	5,5	0,40	N/A	14
91	0,3	0,30	N/A	1
163	2,1	0,07	N/A	30
164	5,0	0,25	20	N/A
186	1,1	0,07	16	N/A
187	5,0	0,50	10	N/A
234	21,3	0,90	24	N/A
235	11,3	2,00	6	N/A

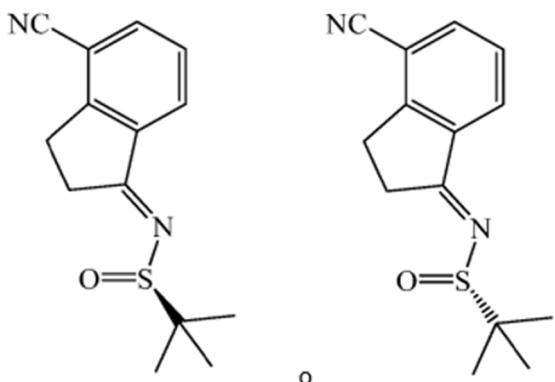
REIVINDICACIONES

1. Un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano donde el compuesto está enriquecido enantioméricamente con respecto al carbono quiral, comprendiendo el método las etapas de:

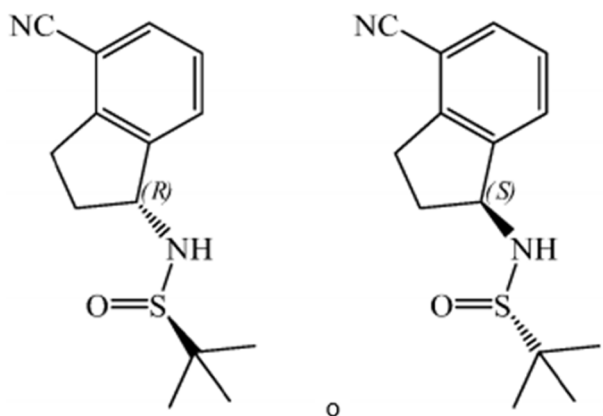
(i) proporcionar un resto indano donde el carbono del anillo de cinco miembros del resto indano donde se desea la sustitución quiral está oxo sustituido en dicho carbono, teniendo el compuesto la siguiente estructura:



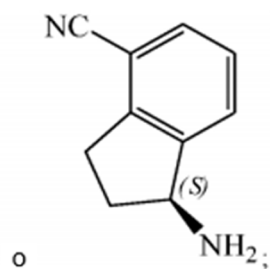
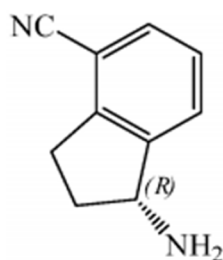
(ii) hacer reaccionar el compuesto de la etapa (i) con un reactivo quiral, en donde el agente quiral es t-Bu-S(=O)NH₂, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:



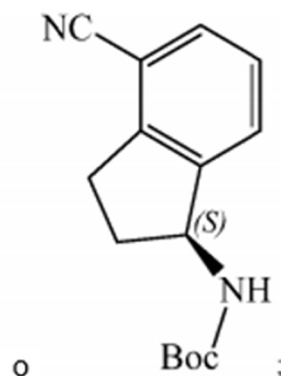
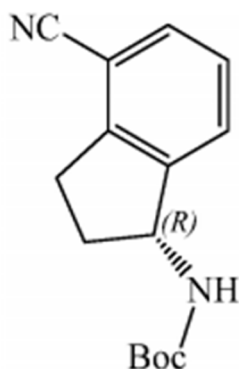
(iii) formando un centro quiral en el carbono del resto indano previamente unido al grupo oxo haciendo reaccionar el compuesto de la etapa (ii) con un agente reductor, por lo que formar un compuesto de una de las siguientes estructuras:



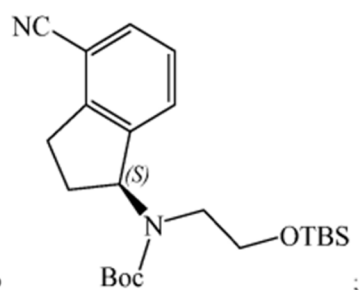
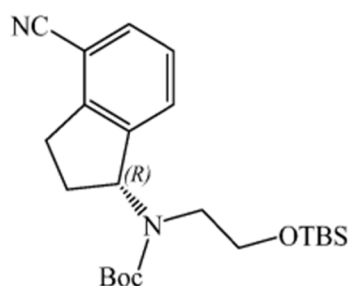
(iv) convertir el compuesto de la etapa (iii) en una amina quiral, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:



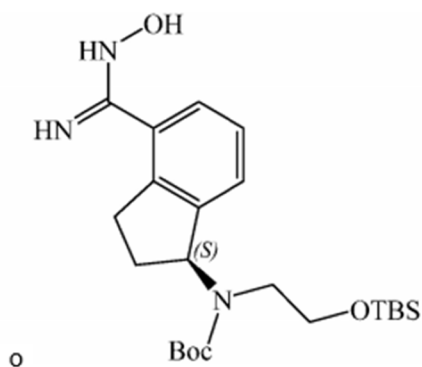
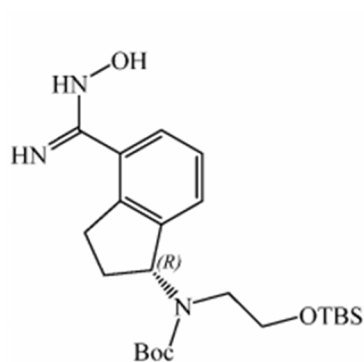
(v) convertir el compuesto de la etapa (iv) en una amina quiral protegida, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:



(vi) hacer reaccionar el compuesto de la etapa (v) con R"-haluro en donde R" es -CH₂CH₂OTBS, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:



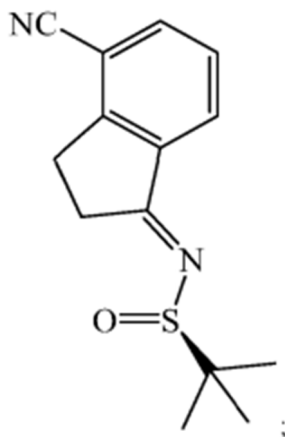
y
(vii) tratar el compuesto de la etapa (vi) con una hidroxilamina o un hidrocloreto de hidroxilamina para convertir el sustituyente ciano en una hidroxiamidina en la posición 4 del resto indano, formando así un compuesto de una de las siguientes estructuras:



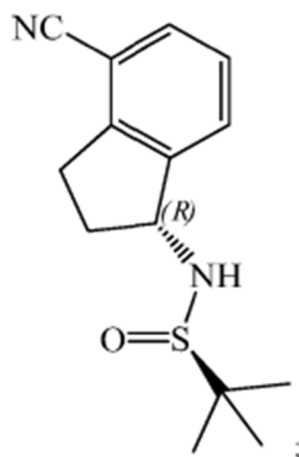
2. El método de la reivindicación 1 en donde:

el compuesto formado en el paso (ii) es:

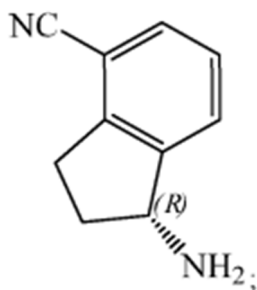
EPA 18160667.4 – Febrero 2020



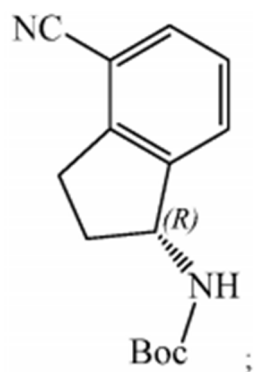
el compuesto formado en el paso (iii) es:



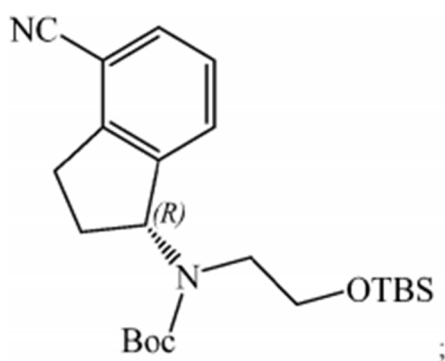
el compuesto formado en el paso (iv) es:



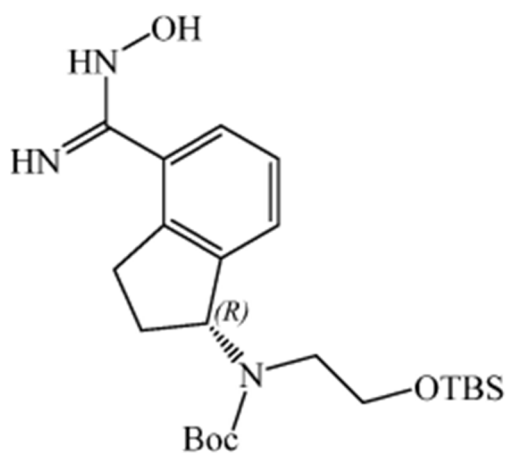
el compuesto formado en el paso (v) es:



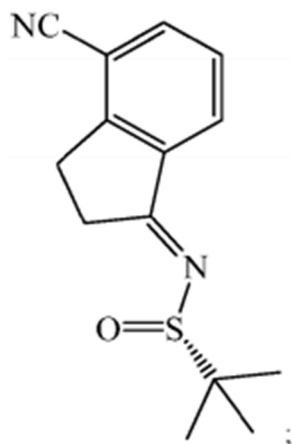
el compuesto formado en el paso (vi) es:



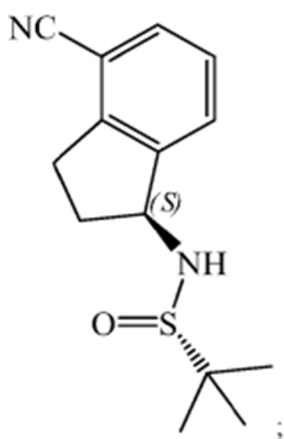
y
el compuesto formado en el paso (vii) es:



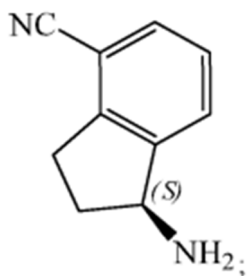
3. el método de la reivindicación 1 en donde
el compuesto formado en el paso (ii) es:



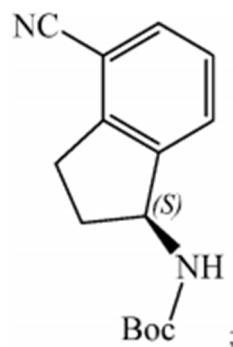
el compuesto formado en el paso (iii) es:



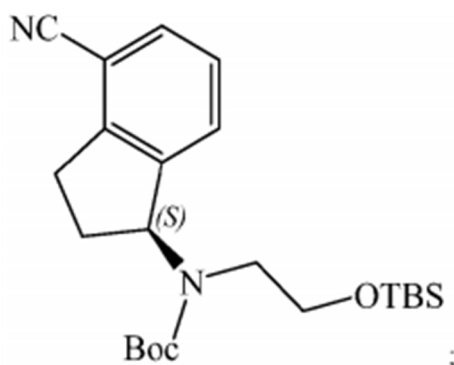
el compuesto formado en el paso (iv) es:



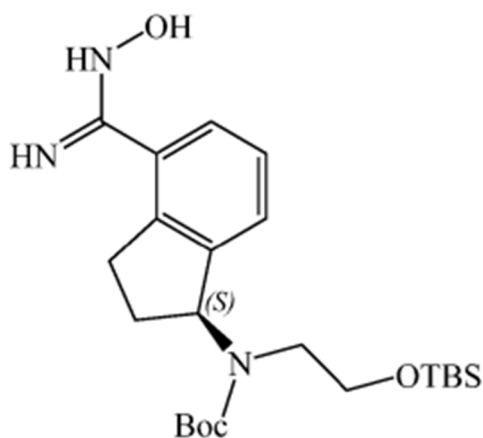
el compuesto formado en el paso (v) es:



el compuesto formado en el paso (vi) es:

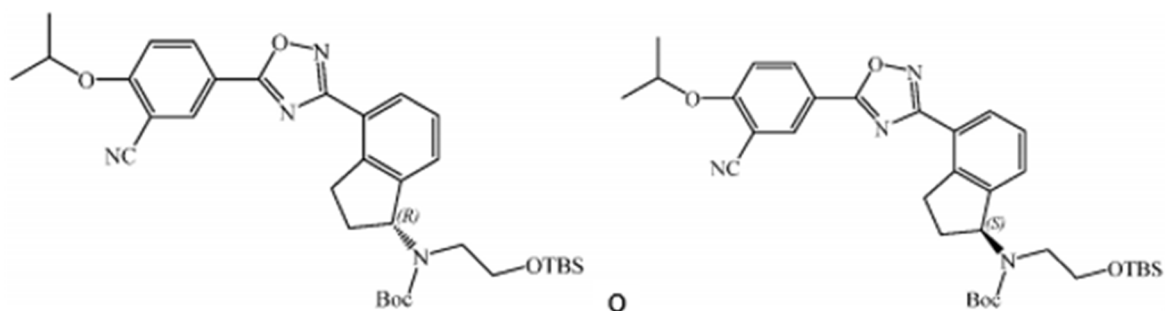


y
el compuesto formado en el paso (vii) es:



4. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa (vii) se lleva a cabo en presencia de una base.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el método comprende además el paso de:
(viii) poner en contacto el compuesto de la etapa (vii) con un ácido benzoico sustituido y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de una de las siguientes estructuras:



5

10

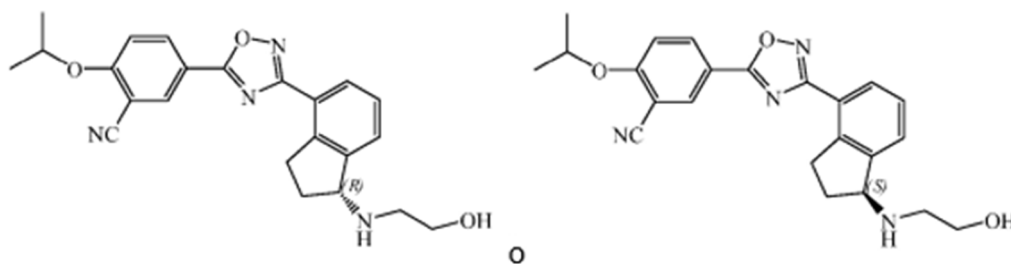
15

6. El método de la reivindicación 5, en donde el reactivo de acoplamiento es una mezcla que comprende hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC).

7. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la etapa (vii) está enriquecido enantioméricamente al menos en un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99%.

20

8. El método de la reivindicación 5, en donde el método comprende además el paso de:
(ix) desproteger el compuesto de la etapa (viii) para formar un compuesto de una de las siguientes estructuras:

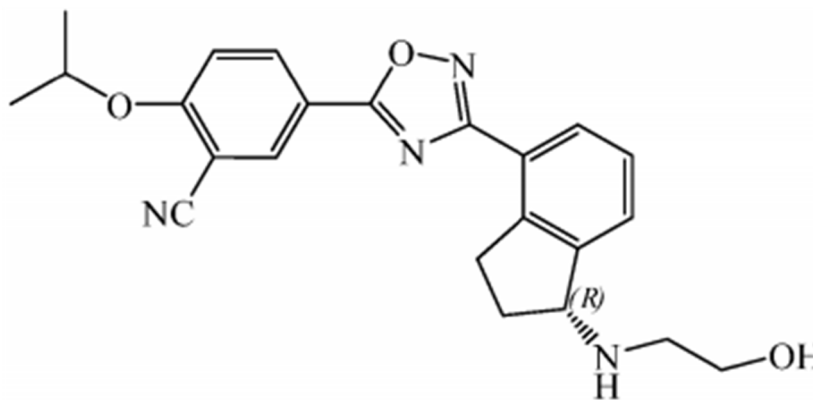


25

30

35

9. El método de la reivindicación 8, en donde el compuesto de la etapa (ix) es:

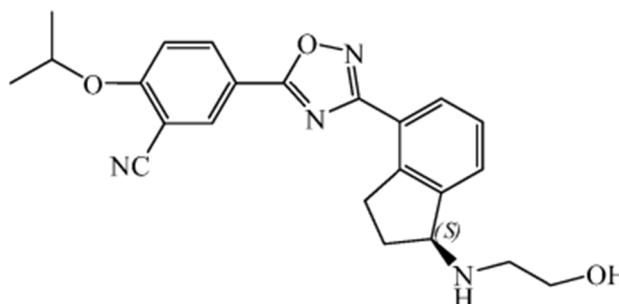


40

45

50

10. El método de la reivindicación 8, en donde el compuesto de la etapa (ix) es:



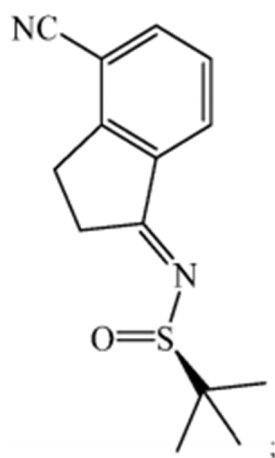
55

60

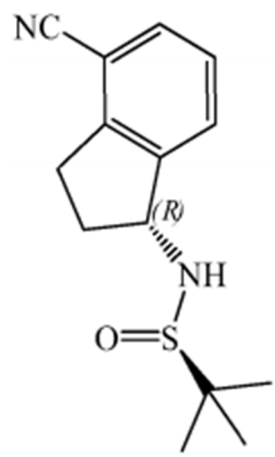
65

11. El método de la reivindicación 1, en donde:

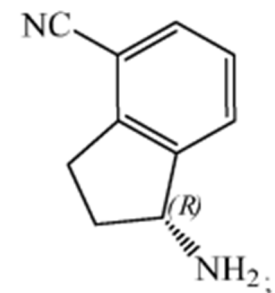
el compuesto formado en el paso (ii) es:



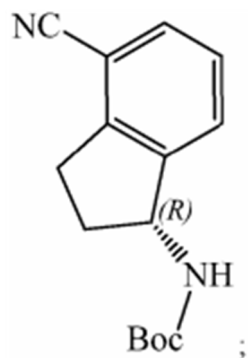
el compuesto formado en el paso (iii) es:



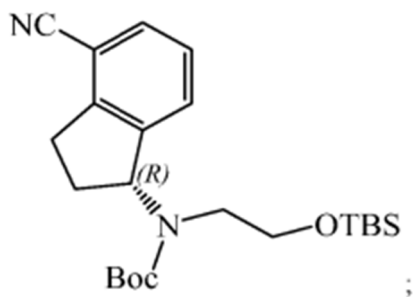
el compuesto formado en el paso (iv) es:



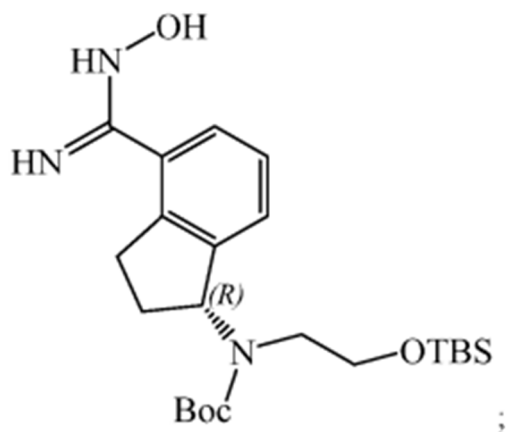
el compuesto formado en el paso (v) es:



el compuesto formado en el paso (vi) es:

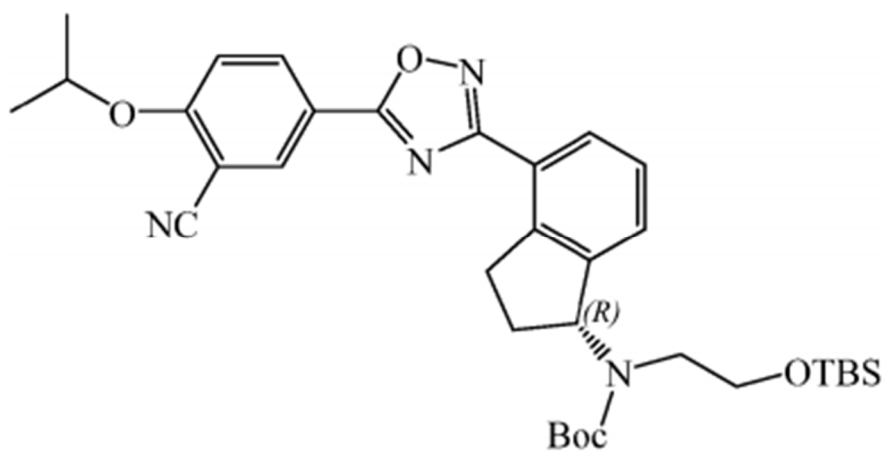


en donde el haluro R" es (2-bromoetoxi) (terc-butilo)dimetilsilano; el compuesto formado en el paso (vii) es:

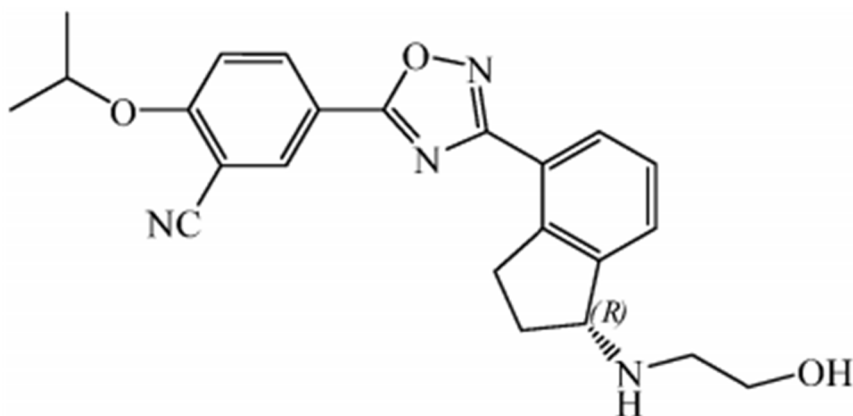


en donde el método comprende además los pasos de:

(viii) poner en contacto el compuesto de la etapa (vii) con un ácido benzoico sustituido y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de la siguiente estructura:

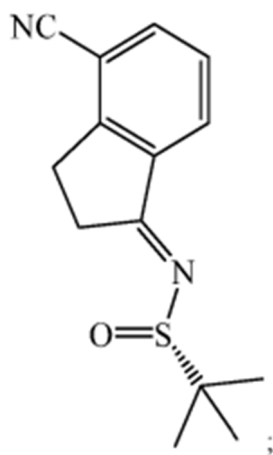


y
(ix) desproteger el compuesto de la etapa (viii) para formar un compuesto de la siguiente estructura:

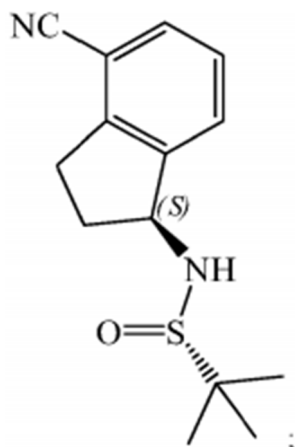


12. El método de la reivindicación 1, en donde:

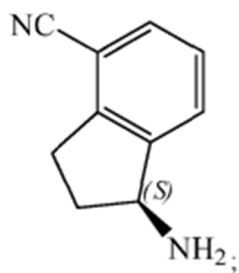
el compuesto formado en el paso (ii) es:



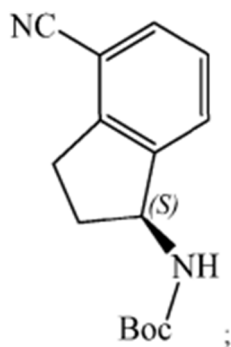
el compuesto formado en el paso (iii) es:



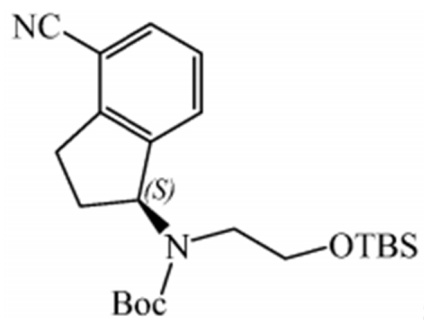
el compuesto formado en el paso (iv) es:



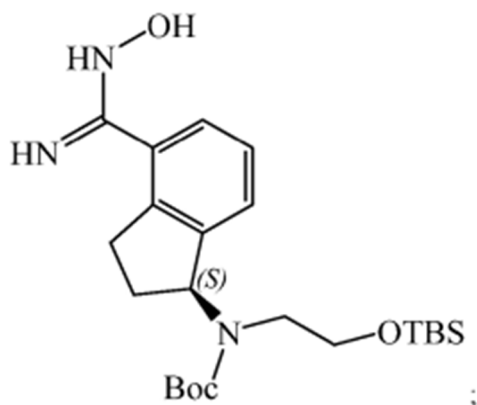
el compuesto formado en el paso (v) es:



el compuesto formado en el paso (vi) es:

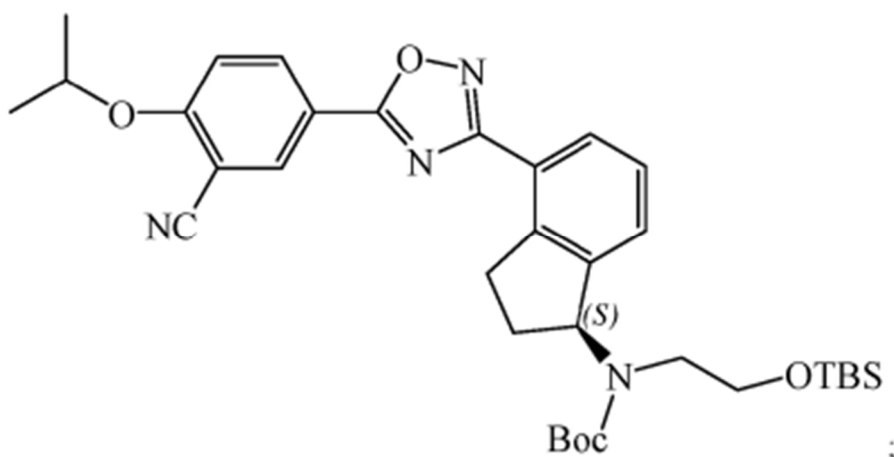


en donde el haluro R" es (2-bromoetoxi) (terc-butilo)dimetilsilano; el compuesto formado en el paso (vii) es:

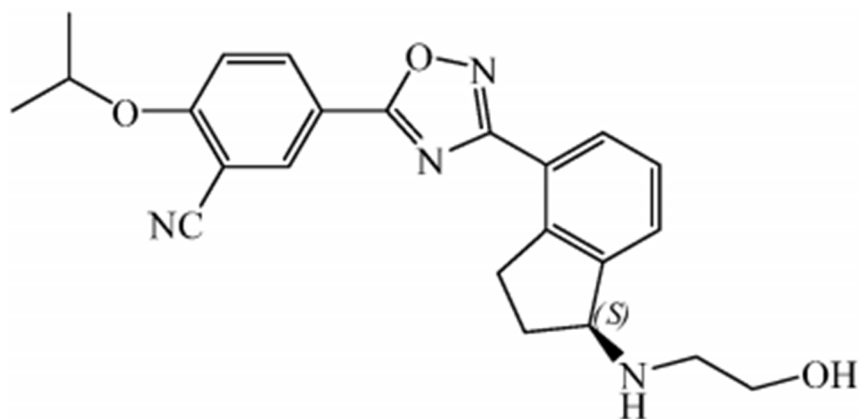


en donde el método comprende además los pasos de:

(viii) poner en contacto el compuesto de la etapa (vii) con un ácido benzoico sustituido y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de la siguiente estructura:



y
(ix) desproteger el compuesto de la etapa (viii) para formar un compuesto de la siguiente estructura:



13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12 en donde el paso (ii) se realiza en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde el agente reductor de la etapa (iii) es borohidruro de sodio.

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde la etapa (iv) se realiza en presencia de ácido clorhídrico.

16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde la etapa (v) se realiza mediante la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc_2O).

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde la etapa (vi) se realiza en presencia de hidruro de sodio.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde la etapa (vii) se realiza en presencia de hidrocloreuro de hidroxilamina y trietilamina.

19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde el reactivo de acoplamiento de la etapa (viii) es una mezcla que comprende hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC).

20. El método de la reivindicación 19, en donde se aplica calor después de la adición del agente de acoplamiento.

21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde la etapa (ix) se realiza en presencia de ácido clorhídrico.

22. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 21, en donde el compuesto de la etapa (viii) está enriquecido enantioméricamente al menos en un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99%.

23. El método de la reivindicación 1, en donde el haluro R'' es (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano.

24. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 11 o 12, en donde en el paso (vii) el compuesto de la etapa (vi) se trata con hidrocloreuro de hidroxilamina.