

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 461**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/82** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2010 PCT/US2010/056757**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11060389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2010 E 10830877 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2498611**

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

30 Prioridad:

**18.11.2009 US 262474 P**

**13.11.2009 US 261282 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.04.2018**

73 Titular/es:

**CELGENE INTERNATIONAL II SÀRL (100.0%)**

**Rue des Moulins**

**2108 Couvet , CH**

72 Inventor/es:

**MARTINBOROUGH, ESTHER;**

**BOEHM, MARCUS, F.;**

**YEAGER, ADAM, RICHARD;**

**TAMIYA, JUNKO;**

**HUANG, LIMING;**

**BRAHMACHARY, ENUGURTHI y**

**MOORJANI, MANISHA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 665 461 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 del receptor esfingosina 1-fosfato y métodos de síntesis quiral

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes**

El receptor S1P<sub>1</sub>/EDG<sub>1</sub> es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) y pertenece a la familia del receptor del gen de diferenciación celular endotelial (EDG). Los ligandos endógenos de los receptores EDG incluyen lisofosfolípidos, tales como esfingosina-1-fosfato (S1P). Como todos los GPCR, la unión del receptor propaga señales de mensajeros secundarios mediante las proteínas G (alfa, beta y gamma).

El desarrollo de una S1P<sub>1</sub> de molécula pequeña, agonistas y antagonistas ha proporcionado pistas de algunos papeles fisiológicos del sistema de señalización S1P<sub>1</sub>/receptor de S1P. El agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> altera el movimiento de los linfocitos, reteniéndolos en los ganglios linfáticos y en otros tejidos linfoides secundarios. Esto conduce a una linfopenia rápida y reversible, y se debe probablemente a la unión al receptor a células endoteliales y linfáticas, y a los propios linfocitos (Rosen et al, Immunol. Rev., 195:160-177, 2003). Una valiosa consecuencia química de la retención de los linfocitos es su exclusión de la reactividad por inflamación y/o autoinmunitaria en tejidos periféricos.

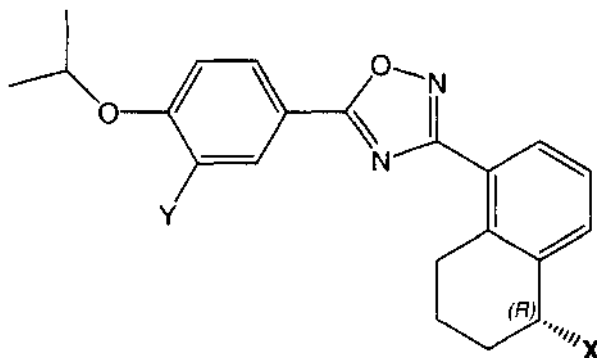
También se ha notificado que el agonismo de S1P<sub>1</sub> fomenta la supervivencia de precursores de oligodendrocitos (Miron et al, Ann. Neurol., 63:61-71, 2008). Esta actividad, junto con la retención de linfocitos, sería de utilidad en el tratamiento de dolencias inflamatorias y autoinmunitarias del sistema nervioso central.

El documento WO 2005/032465 A2 describe compuestos agonistas del receptor S1P<sub>1</sub>/Edg1 y su uso como agentes inmunosupresores. El documento US 2008/0280876 A1 describe compuestos de oxadiazol como agonistas o antagonistas de la familia S1P de receptores acoplados a la proteína G para el tratamiento de enfermedades y, en particular para proporcionar un efecto inmunosupresor beneficioso. El documento WO 2004/058149 A2 describe 1-(amino)indanos y (1,2-dihidro-3-amino)-benzofuranos, benzotiofenos e indoles como agonistas del receptor Edg.

35 **Sumario de la invención**

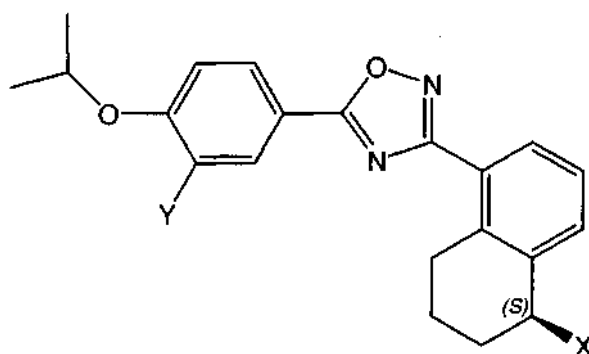
La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos adaptados para actuar como agonistas del receptor S1P subtipo 1, S1P<sub>1</sub>; a los métodos de preparación, y describe métodos de uso, tales como en el tratamiento de una patología mediada por la activación de S1P<sub>1</sub>, o cuando la activación de S1P<sub>1</sub> está médicamente indicada.

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



I-R

45



I-S

X puede ser -NR'R'' o -OR''' e Y puede ser -CN, -Cl, -CF<sub>3</sub>, I, -COOH, o -COOR<sup>1</sup>.

R' puede ser H, alquilo C<sub>1-4</sub>, n-hidroxi alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, o -CO-R<sup>1</sup>. R'' puede ser H, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo  
 5 opcionalmente sustituido con 1 o más R<sup>2</sup>, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R<sup>4</sup> en el que dicho resto  
 de anillo es piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, o fenilo. R''' puede ser H, alquilo C<sub>1-4</sub>, o -CO-  
 R<sup>1</sup>. Como alternativa, R' y R'' tomados junto 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 heteroátomos adicionales donde dicho heteroátomo  
 10 adicional es O o N en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de forma individual o múltiple con  
 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, oxo, -NH<sub>2</sub>, n-hidroxi alquilo C<sub>1-4</sub>, -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>).

Cada R<sup>1</sup> puede ser independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o H y cada R<sup>2</sup> puede ser independientemente H, halo, OH, oxo,  
 =NH, NH<sub>2</sub>, -COOH, F, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -COOR<sup>1</sup>, -OCO-R<sup>1</sup>, -CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -  
 15 N(R<sup>1</sup>)-COR<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, y un resto de anillo opcionalmente sustituido con R<sup>4</sup> en el que dicho resto de  
 anillo es piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, azetidinilo,  
 ciclobutinilo, o fenilo.

Cada R<sup>3</sup> puede ser independientemente R<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con  
 1 o más R<sup>2</sup>, y cada R<sup>4</sup> puede ser independientemente halo, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), -COOH, -COOR<sup>1</sup>, -NHCO-  
 20 R<sup>1</sup>. Cada R<sup>5</sup> puede ser independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o H, o como alternativa dos R<sup>5</sup> 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 dicho heteroátomo adicional es O o N en el que dicho heterociclo está  
 opcionalmente sustituido con -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), n-hidroxi alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>. Cada m es  
 independientemente 0, 1, 2 o 3.

25 En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la  
 invención y un excipiente adecuado.

En ciertas realizaciones, se proporciona un uso de un compuesto de la invención en la preparación de un  
 30 medicamento.

En determinadas combinaciones, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la  
 invención y un segundo medicamento. En varias realizaciones, el segundo medicamento está médicamente indicado  
 para el tratamiento de esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, síndrome de dificultad respiratoria aguda o  
 35 síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

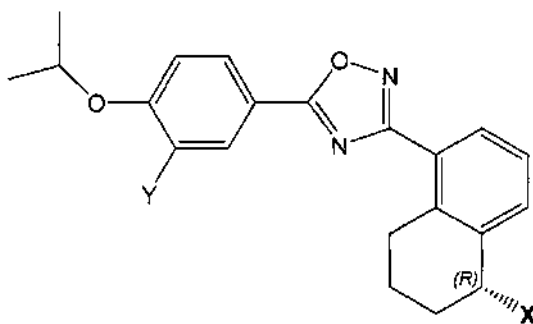
En ciertas realizaciones, se describe un método de activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato  
 subtipo 1 que comprende poner en contacto el receptor subtipo 1 con un compuesto de la reivindicación 1. En  
 diversas realizaciones, el compuesto de la reivindicación 1 activa o agoniza el receptor de la esfingosina-1-fosfato  
 subtipo 1 en un mayor grado en que el compuesto activa o agoniza un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 3.  
 40

En ciertas realizaciones, se proporciona el compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de  
 una patología en un paciente en la que la activación o agonismo de un receptor S1P<sub>1</sub> está médicamente indicado, se  
 proporciona. En varias realizaciones, la activación o agonismo selectivo de un receptor S1P<sub>1</sub>, tal como con respecto a  
 un receptor S1P<sub>3</sub>, está médicamente indicado. En diversas realizaciones, la patología comprende esclerosis múltiple,  
 45 rechazo de trasplante, o síndrome de la dificultad respiratoria agua.

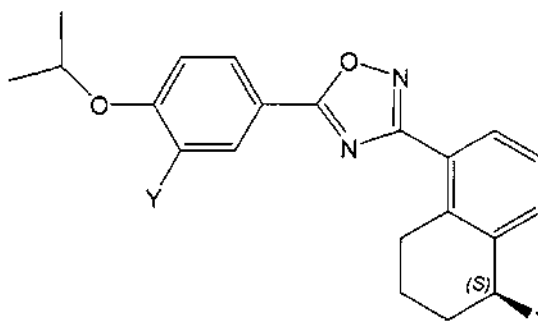
En ciertas realizaciones, se proporciona un método para la síntesis quiral de determinados compuestos incluidos los  
 compuestos de la invención. En otras realizaciones, se describen algunos compuestos intermedios asociados con  
 dichos métodos de síntesis quiral.  
 50

### Descripción detallada de la invención

Ciertas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I-R o IS  
 o una sal, homólogo, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



I-R



I-S

X puede ser  $-NR^1R^2$  o  $-OR^3$  e Y puede ser  $-CN$ ,  $-Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $I$ ,  $-COOH$ , o  $-COOR^1$ .  $R^1$  puede ser H, alquilo  $C_{1-4}$ , n-hidroxi alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-SO_2-R^1$ , o  $-CO-R^1$ .  $R^2$  puede ser H,  $-SO_2-R^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más  $R^4$ , 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.  $R^3$  puede ser H, alquilo  $C_{1-4}$ , o  $-CO-R^1$ . Como alternativa,  $R^1$  y  $R^2$  tomados junto 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 heteroátomos adicionales donde dicho heteroátomo adicional es O o N en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de forma individual o múltiple con sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-OH$ , oxo,  $-NH_2$ , n-hidroxi alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^1$ ,  $-N(R^1R^1)$ , y  $-(CH_2)_m-CO-N(R^5R^5)$ .

Cada  $R^1$  puede ser independientemente alquilo  $C_{1-4}$  o H y cada  $R^2$  puede ser independientemente H, halo, OH, oxo,  $=NH$ ,  $NH_2$ ,  $-COOH$ , F,  $-NHR^1$ ,  $-N(R^5R^5)$ ,  $-SO_2-R^1$ ,  $-SO_2-N(R^5R^5)$ ,  $-N(R^1)-SO_2-R^1$ ,  $-COOR^1$ ,  $-OCO-R^1$ ,  $-CO-N(R^5R^5)$ ,  $-N(R^1)-COR^1$ , alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , 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, benzoimidazolilo, azetidínilo, ciclobutinilo, o fenilo.

Cada  $R^3$  puede ser independientemente  $R^2$ , alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o alquilo  $C_{1-4}$  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 alquilo  $C_{1-4}$  o H, o como alternativa 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 dicho heteroátomo adicional es O o N en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^1R^1)$ , n-hidroxi alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_m-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^1$ . Cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la estructura de Fórmula I-R o una sal, homólogo, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen la estructura de Fórmula I-S o una sal, homólogo, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que son prácticamente enantioméricamente puros.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que tienen una  $CE_{50}$  como antagonista del receptor S1P subtipo 1 natural que es al menos diez veces más pequeña que la  $CE_{50}$  de dicho compuesto como agonista de un receptor S1P subtipo 1 mutante que tiene una sola mutación con respecto al receptor S1P subtipo 1 natural de forma que el resto de aminoácido 101<sup>o</sup> está cambiado de asparagina a alanina.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que tienen una  $CE_{50}$  como antagonista del receptor S1P subtipo 1 natural que es al menos veinte veces más pequeña que la  $CE_{50}$  de dicho compuesto como agonista

de un receptor S1P subtipo 1 mutante que tiene una sola mutación con respecto al receptor S1P subtipo 1 natural de forma que el resto de aminoácido 101<sup>o</sup> está cambiado de asparagina a alanina.

5 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que tienen un índice terapéutico de al menos 5 según se mide en ratas después de 5 o 14 días de dosificación de las ratas con el compuesto, donde el índice terapéutico se calcula como un cociente entre (i) la dosis más alta de dicho compuesto que consigue un aumento menor o igual al diez por ciento en la relación entre el peso del pulmón y el peso corporal terminal a la finalización de estos 5 o 14 días de dosificación, y (ii) la dosis de dicho compuesto que consigue un 50 % de linfopenia en ratas. En ciertas realizaciones, dicho índice terapéutico es al menos 10 y, en ciertas realizaciones, el índice terapéutico es al menos  
10 20. En ciertas realizaciones, el índice terapéutico de un compuesto es al menos cinco veces mayor que el índice terapéutico del enantiómero de dicho compuesto.

15 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que tienen un índice terapéutico de al menos 5 según se mide en ratas después de 5 o 14 días de dosificación de las ratas con el compuesto, donde el índice terapéutico se calcula como un cociente entre (i) la dosis más alta de dicho compuesto que consigue un aumento menor o igual al diez por ciento en la relación entre el peso del pulmón y el peso corporal terminal a la finalización de estos 5 o 14 días de dosificación, y (ii) la dosis de dicho compuesto que consigue un 50 % de linfopenia en ratas. En ciertas realizaciones, dicho índice terapéutico es al menos 10 y, en ciertas realizaciones, el índice terapéutico es al menos  
20 20. En ciertas realizaciones, el índice terapéutico de un compuesto es mayor que el índice terapéutico del enantiómero de dicho compuesto. En ciertas realizaciones, el índice terapéutico de un compuesto es al menos el 150 % del índice terapéutico del enantiómero de dicho compuesto.

25 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es Cl, en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es CF<sub>3</sub> y, en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es CN. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es I. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es -COOH. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es -COOR<sup>1</sup>.

30 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es -NR'R", en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es -OR"". En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es -OR"". En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es -OH y en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es -OCO-R<sup>1</sup>.

35 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R' es H.

40 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R' es -COR<sup>1</sup>; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R' es SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R" es H.

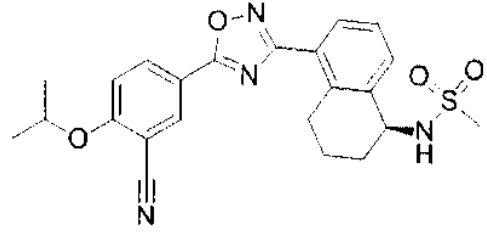
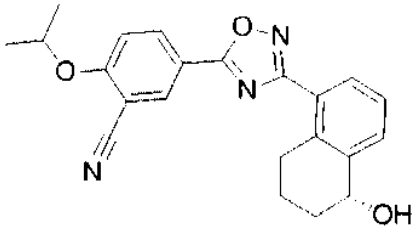
45 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R" es -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R" es alquilo C<sub>1-4</sub> donde el alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes definidos por R<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R" es -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup> y cada R<sup>a</sup> y cada R<sup>b</sup> pueden ser independientemente cualquiera de H, hidroxilo y metilo o donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden tomar conjuntamente para formar oxo (es decir con el átomo de carbono al que están unidos formando un resto carbonilo). En ciertas de estas realizaciones, n puede ser 0, 1, 2 o 3 y en ciertas realizaciones n es 2. En ciertas de estas realizaciones, R<sub>2</sub> puede ser -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), o -COOH.

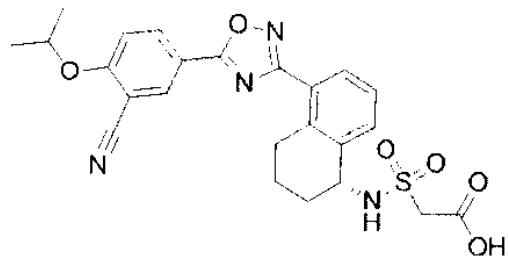
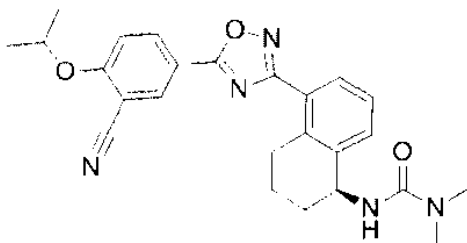
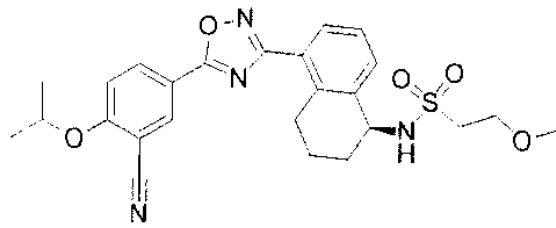
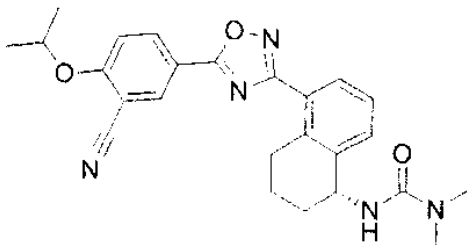
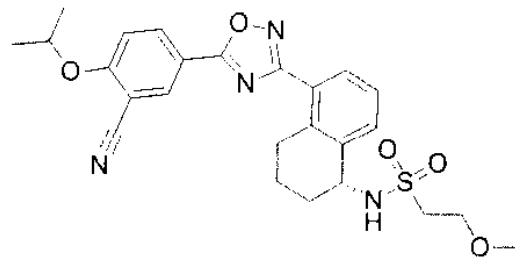
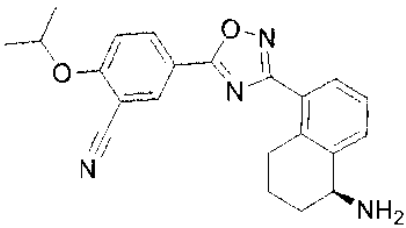
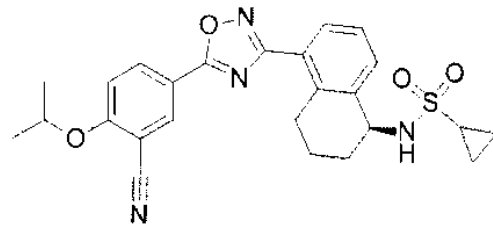
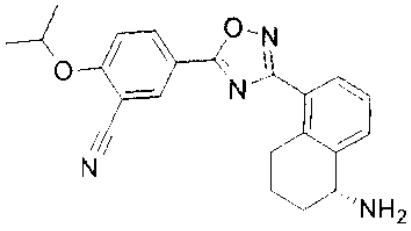
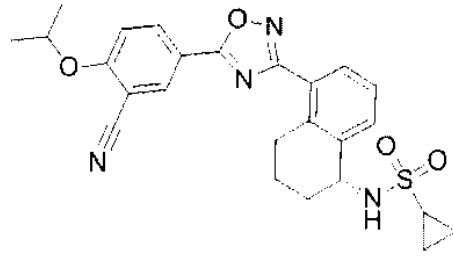
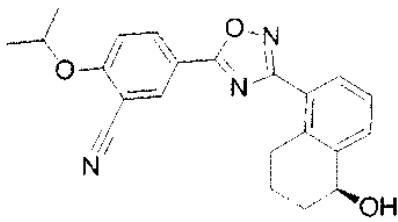
50 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 o más R<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R<sup>2</sup> es OH; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1-3</sub>. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R<sup>3</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OR<sup>1</sup>.

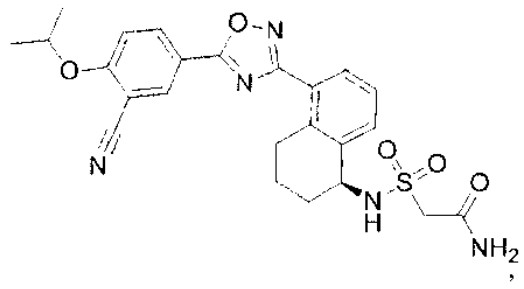
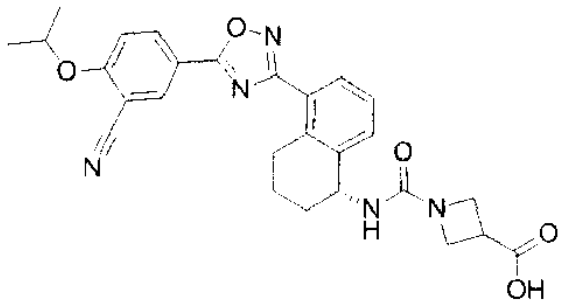
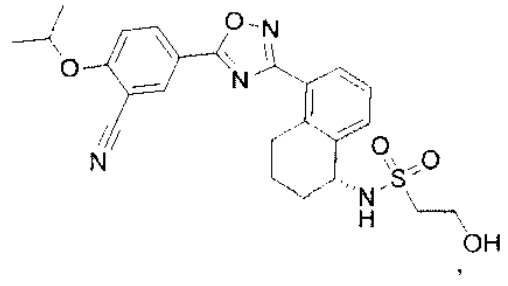
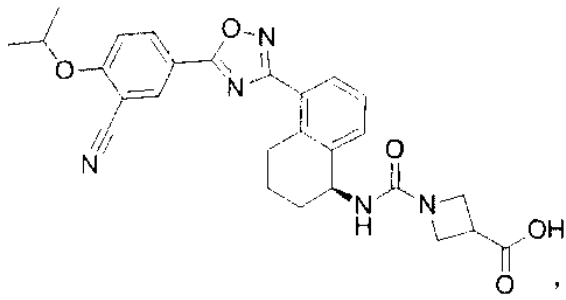
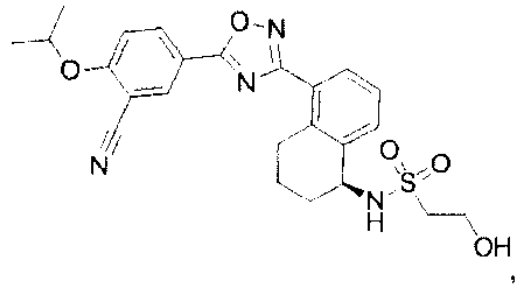
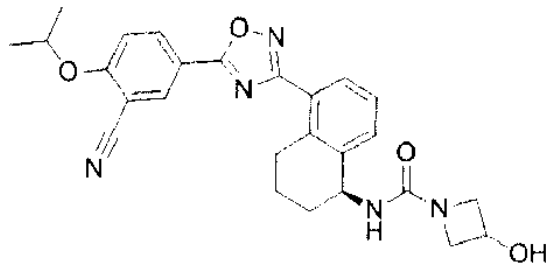
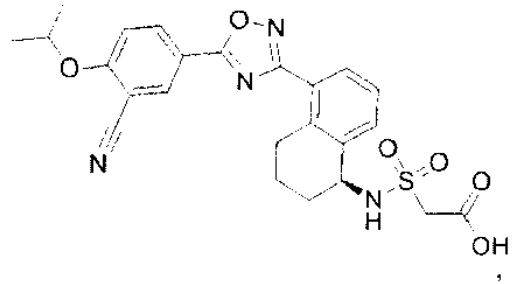
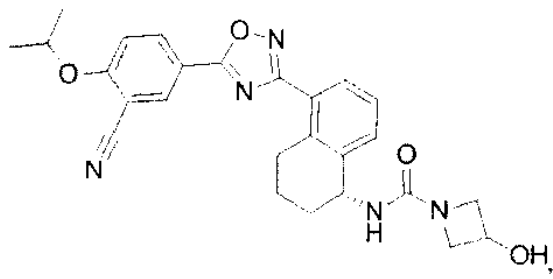
55 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es CN y X es -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R<sup>3</sup> es -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-N((R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>) o -CH<sub>2</sub>-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>). En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es CN y X es -NH-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>).

60 En ciertas realizaciones, X es -NH<sub>2</sub> y en ciertas de dichas realizaciones, Y es CN.

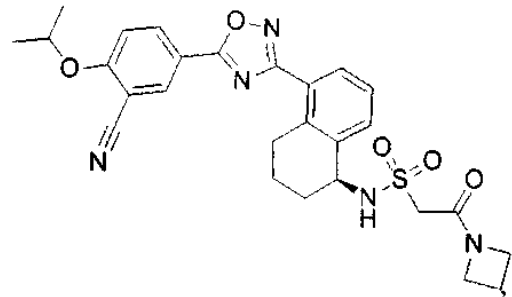
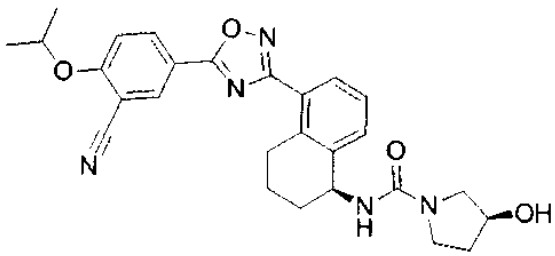
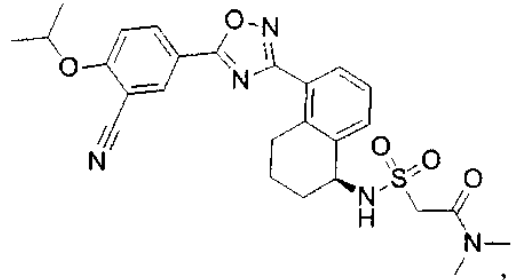
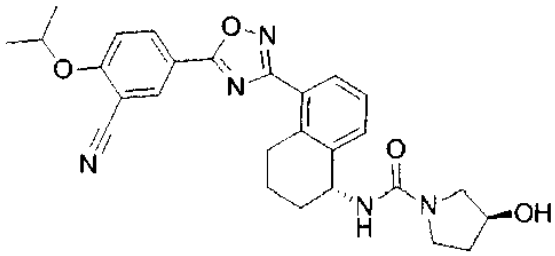
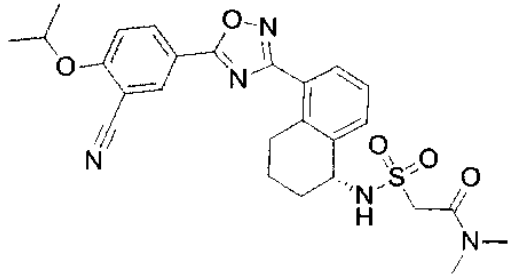
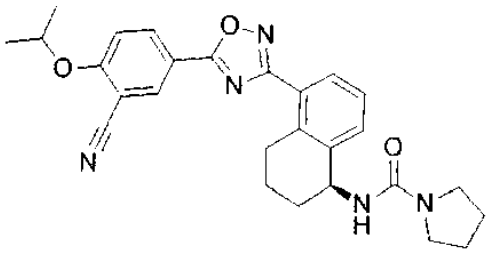
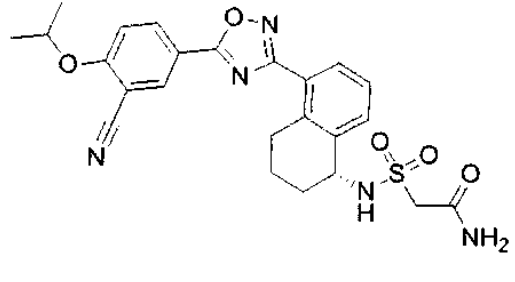
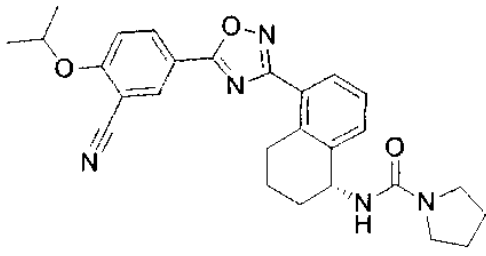
En ciertas realizaciones, la invención proporciona uno o más de los **compuestos 1-55**:

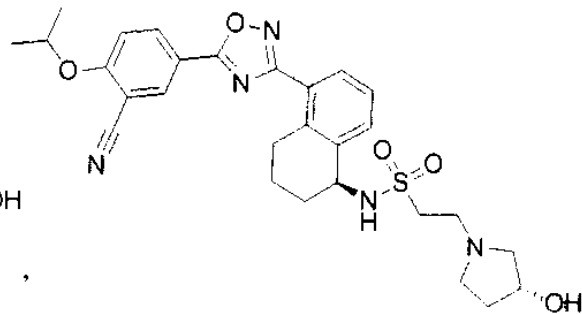
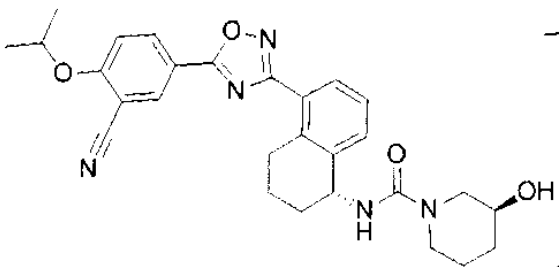
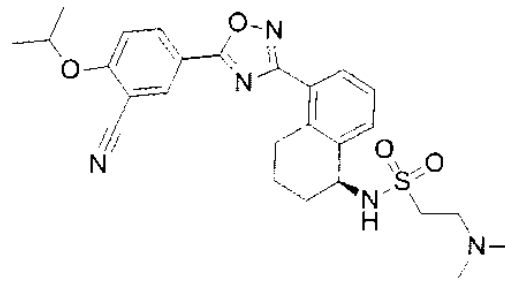
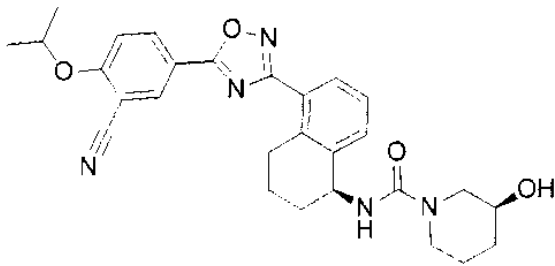
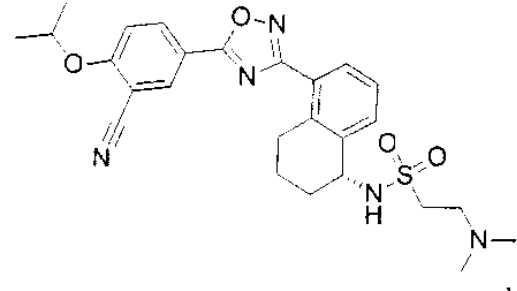
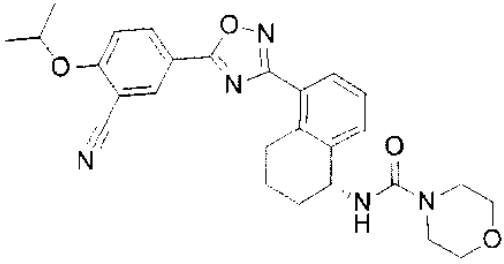
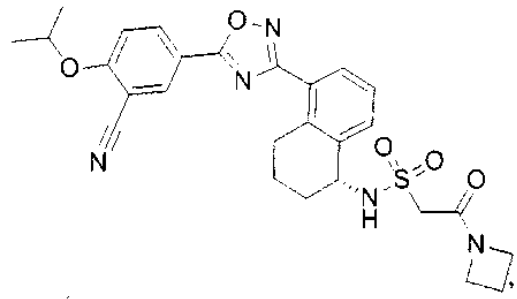
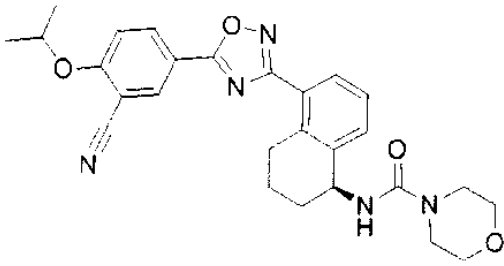


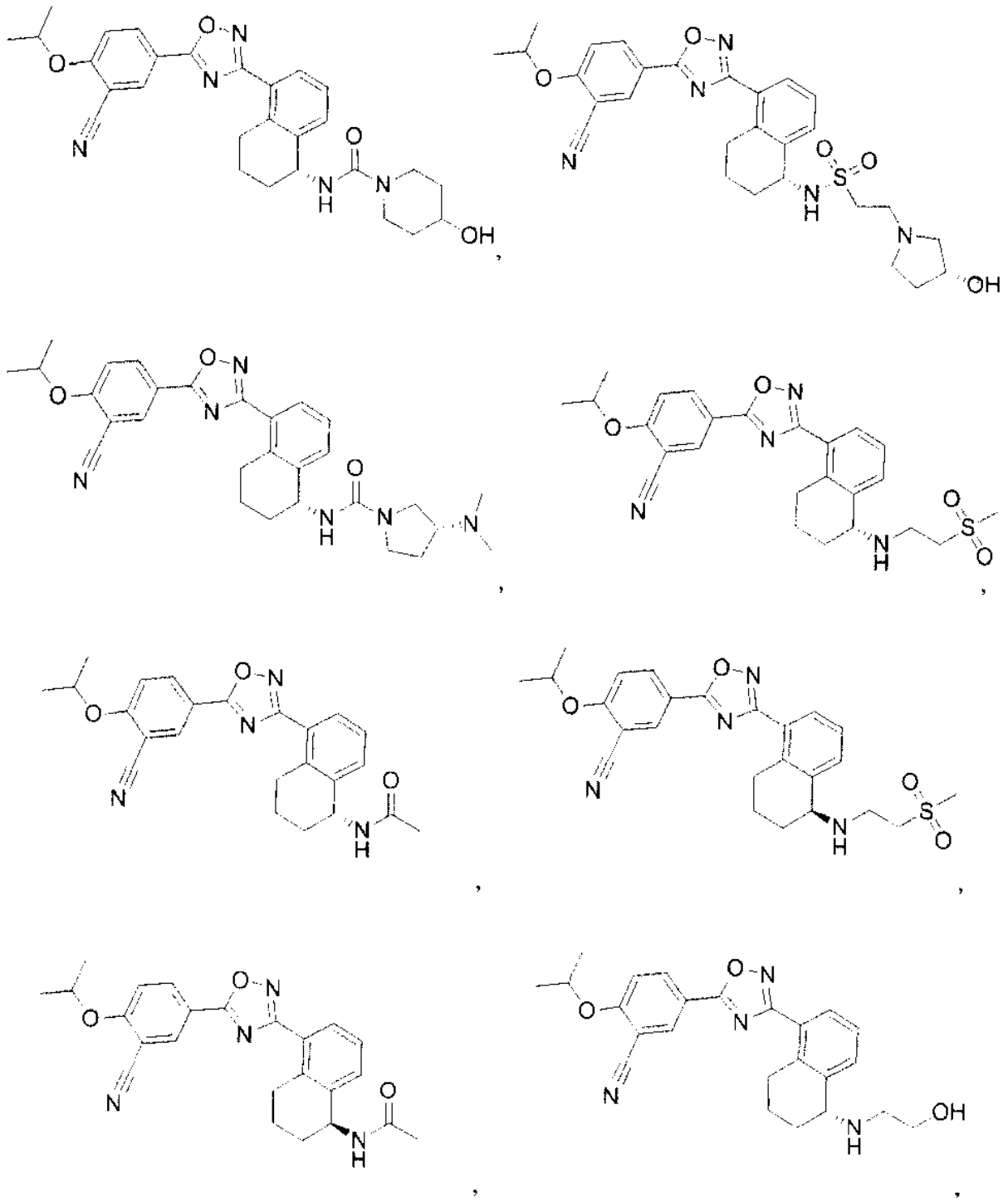


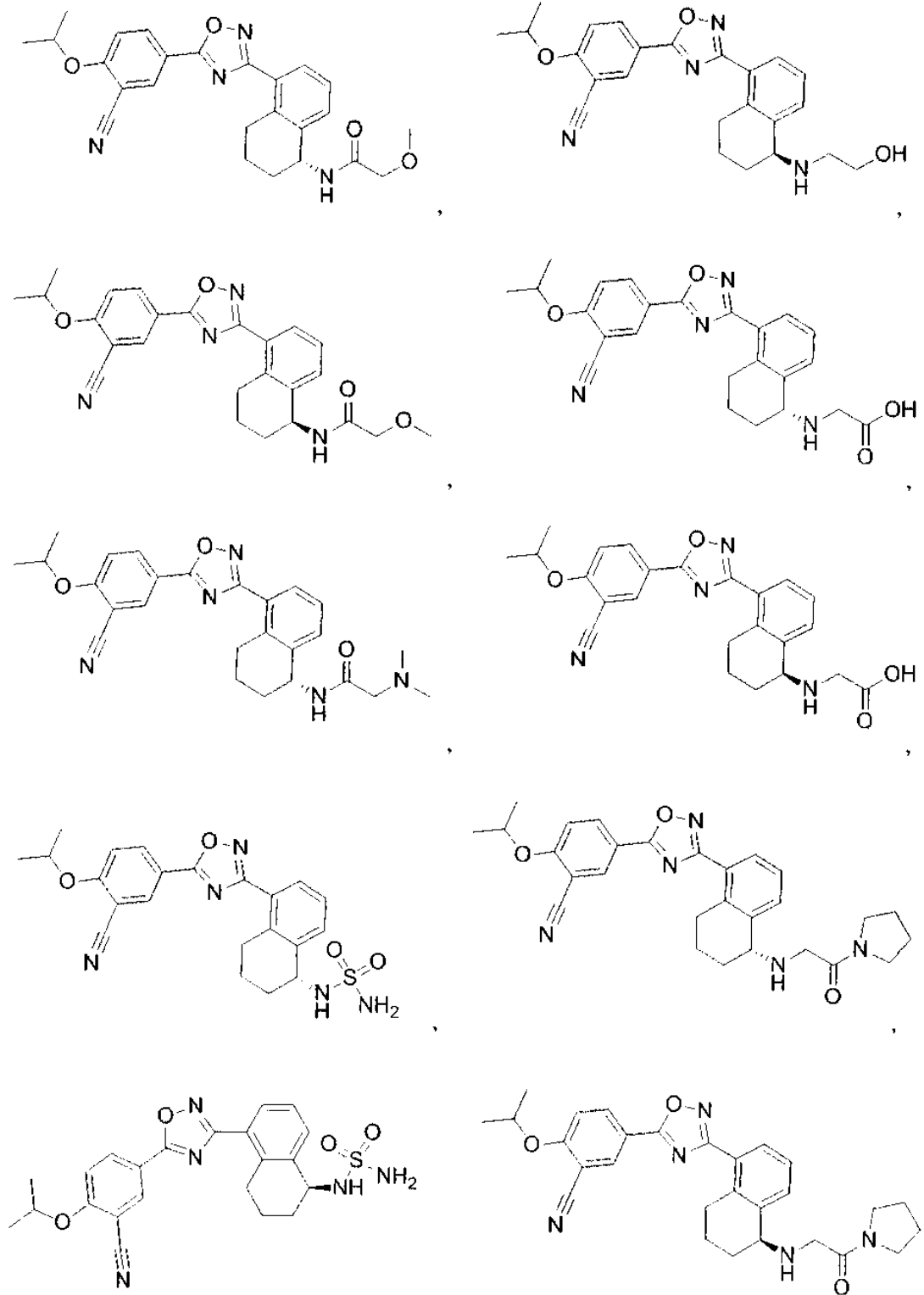




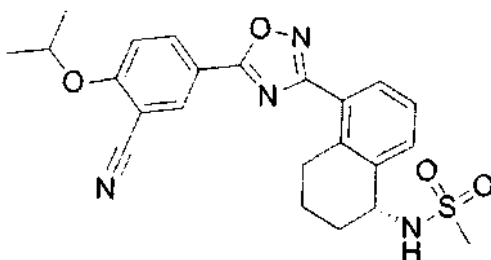








y



o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, farmacéuticamente aceptables, de los mismos. En ciertas de estas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los compuestos 8, 13, 29, 33, 37, y 49 o cualquier sal, éster, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, u homólogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I de la invención en el que el compuesto tiene al menos un centro quiral y está prácticamente enantioméricamente puro.

En otras realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende n compuesto de Fórmula I de la invención y un excipiente adecuado.

En otras realizaciones, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento. En aún otras realizaciones, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento en la que el segundo medicamento está médicamente indicado. para el tratamiento de esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, o síndrome de la dificultad respiratoria del adulto.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método de uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento.

En ciertas realizaciones, se divulga un método de activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 mediante el contacto del receptor subtipo 1 con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En realizaciones adicionales, se divulga un método de activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 mediante el contacto del receptor subtipo 1 con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en el que el compuesto activa o agoniza el receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 en mayor extensión de lo que el compuesto activa o agoniza un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 3. En realizaciones adicionales, se divulga un método de activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 mediante el contacto del receptor subtipo 1 con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en el que receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 se encuentra en el organismo de un mamífero vivo.

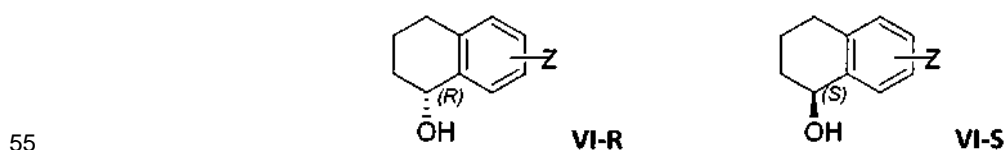
En ciertas realizaciones, los compuestos se proporcionan para el tratamiento de una patología en un paciente para el que la activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicada, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al paciente con una frecuencia y una duración temporal suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente. En realizaciones adicionales, se divulga un método para el tratamiento de una patología en un paciente para el que la activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicada, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al paciente con una frecuencia y una duración temporal suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente, en el que la activación o agonismo selectivo de un receptor S1P subtipo 1 con respecto a otros subtipos el receptor S1P está médicamente indicada. En otras realizaciones adicionales, se divulga un método para el tratamiento de una patología en un paciente para el que la activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicada, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al paciente con una frecuencia y una duración temporal suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente, en el que la patología comprende rechazo de órganos o tejido trasplantado; enfermedades de injerto contra hospedador producidas por trasplante; síndromes autoinmunitarios incluidos artritis reumatoide; síndrome de la dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; gripe; cáncer; eritematoso sistémico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia grave; diabetes tipo I y tipo II; uveítis; uveítis posterior; uveítis asociada a la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía crónica por aloinjerto; enfermedades autoinmunitarias posteriores a infección incluida la fiebre reumática y la glomerulonefritis posterior a infección; enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas; manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunitariamente; psoriasis; dermatitis atópica; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eccematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; pénfigo ampolloso; epidermolisis ampollosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; alopecia areata; queratoconjunctivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia del epitelio 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 debida al polvo; asma crónica o inveterada; asma tardía, e hipersensibilidad de las vías respiratorias; bronquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas intestinales; enfermedades inflamatorias intestinales; enterocolitis necrosante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedades celíacas; proctitis; gastroenteritis eosinófila; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; lesión vascular producida por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardiaco; arteriosclerosis; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad vírica; trombosis vascular; migraña; rinitis; eccema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico-hemolítico; nefropatía diabética; glomerulosclerosis; glomerulonefritis; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barre; 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 autoinmunitaria; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; sarcoidosis; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgar; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de linfocitos T; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de las encías, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dental; alopecia masculina o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; insuficiencia adrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión de isquemia por reperusión en órganos que se produce tras la conservación; choque por endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis producida por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; neoplasia de origen linfoide; linfocítica aguda o crónica; leucemias; linfoma; psoriasis; lesión pulmonar inflamatoria, enfisema pulmonar; cataratas; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrización del vítreo; enfermedad inflamatoria del ojo; quemadura en la córnea por álcali; dermatitis con eritema; dermatitis herpetiforme; dermatitis cementada; gingivitis; periodontitis; septicemia; pancreatitis; carcinogénesis; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmunitaria; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección hepática parcial; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de inicio tardía; insuficiencia hepática "aguda en la cronicidad". En otras realizaciones adicionales, la patología es uno o más de rechazo de órganos o tejido trasplantado; enfermedades de injerto contra hospedador producidas por trasplante; síndromes autoinmunitarios incluidos artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave; alergias al polen; diabetes de tipo I; prevención de psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa, síndrome de la dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; gripe; enfermedades autoinmunitarias posteriores a infección incluida la fiebre reumática y la glomerulonefritis posterior a infección; y metástasis de carcinoma. En otras realizaciones adicionales, la patología es una de gripe, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, síndrome de dificultad respiratoria aguda o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

En ciertas realizaciones, se describen métodos para uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento adaptado para el tratamiento de un trastorno o una patología en los que la activación o inhibición de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicado.

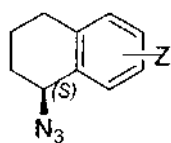
En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para la síntesis quiral de un compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo de seis miembros saturado del resto tetrahidronaftaleno donde el compuesto está enantioméricamente enriquecido con respecto al átomo de carbono quiral. En dichas realizaciones, el método de la invención proporciona las etapas de (i) proporcionar un compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno donde el carbono del anillo del anillo de seis miembros saturado del resto tetrahidronaftaleno donde la sustitución quiral deseada está oxosustituida en dicho átomo de carbono; y (ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral para formar un centro quiral en el átomo de carbono del resto tetrahidronaftaleno unido previamente al grupo oxo. En ciertas de estas realizaciones, el reactivo quiral es RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] o RuCl(p-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN].

En ciertas de dichas realizaciones, el compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno proporcionado en la etapa (i) se pone en contacto con el reactivo quiral para formar en la etapa (ii) un compuesto intermedio de Fórmula VI-R o VI-S:

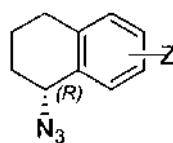


en la que Z es -CN, -Cl, o -CF<sub>3</sub>. En ciertas de dichas realizaciones, Z es -CN.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona el método que comprende la etapa de invertir la configuración quiral del átomo de carbono quiral en el anillo de seis miembros saturado del resto tetrahidronaftaleno que estaba unido previamente al grupo oxo por tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula VI-R o VI-S con difenilfosforilazida (DPPA) para formar azidotetrahidronaftaleno de Fórmula VII-S o VII-R:



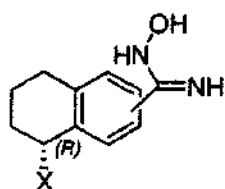
VII-S



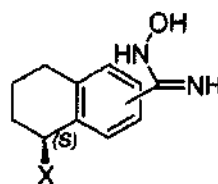
VII-R

5 donde el sustituyente azido del anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno sustituye el sustituyente hidroxilo de Fórmula VI-R o VI-S y el átomo de carbono quiral resultante que está unido al sustituyente azido tiene una configuración quiral invertida del átomo de carbono quiral cuando estaba anteriormente unido al sustituyente hidroxilo.

10 En ciertas realizaciones, la invención proporciona el método donde Z es -CN y el método comprende además las etapas adicionales de (a) formar un 1,2,4-oxadiazol sustituido en el resto tetrahidronaftaleno mediante (a) hacer reaccionar el compuesto intermedio de VII-R o VII-S con un agente de protección y a continuación hacer reaccionar la forma protegida resultante del compuesto intermedio de VII-R o VII-S con una hidroxilamina o un clorhidrato de hidroxilamina para formar una hidroxiamidina en el átomo de carbono de fenilo al que Z está unido, teniendo el compuesto resultante de dicha reacción la Fórmula VIII-R o VIII-S:



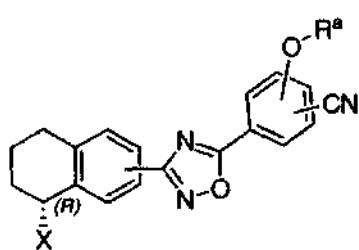
VIII-R



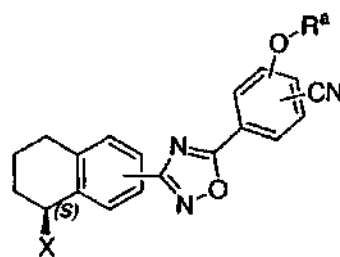
VIII-S; and

15

(b) poner en contacto el compuesto intermedio de Fórmula VIII-R o VIII-S con ácido benzoico sustituido y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de Fórmula IX-R o IX-S:



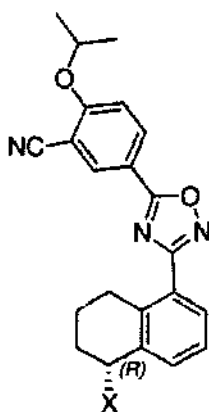
IX-R



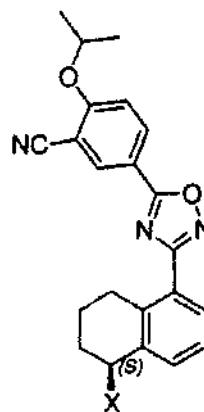
IX-S

20

25 donde X es como se ha definido anteriormente o en ciertas realizaciones OH, N<sub>3</sub>, NH-PG, NH<sub>2</sub> o NR'R''; PG puede ser un grupo protector; R' puede ser H, alquilo C<sub>1-4</sub>, n-hidroalquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, o -CO-R<sup>1</sup>; R'' puede ser H, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R<sup>2</sup>, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R<sup>4</sup> en el que dicho resto de anillo es piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, o fenilo; R<sup>a</sup> es alquilo inferior y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente. En ciertas de dichas realizaciones, los compuestos de Fórmula IX-R o IX-S tienen las estructuras siguientes:



IX-R



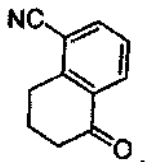
IX-S.

30

En ciertas de estas realizaciones, el reactivo de acoplamiento puede ser una mezcla que comprende hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC).

Los grupos protectores pueden convertir la funcionalidad química en inerte con respecto a condiciones de reacción específicas, y se pueden unir y eliminar de dicha funcionalidad en una molécula sin dañar sustancialmente el resto de la molécula. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con grupos protectores adecuados para su uso en los métodos sintéticos de la invención. Véase, *por ejemplo*, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 5 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona el método donde el compuesto proporcionado en la etapa (i) es



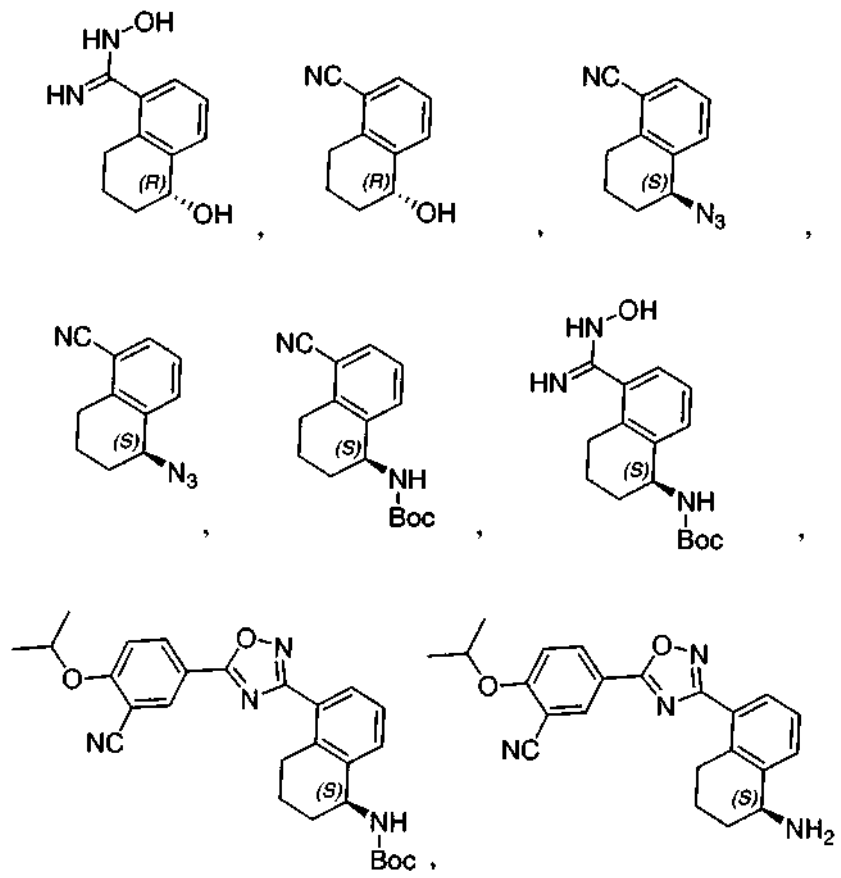
10 En ciertas realizaciones, la invención proporciona el método donde el compuesto resultante que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno está enantioméricamente enriquecido en al menos un 90 %. En ciertas de estas realizaciones, el compuesto resultante está enantioméricamente enriquecido en al menos un 95 %. En ciertas de estas realizaciones, el compuesto resultante está enantioméricamente enriquecido en al menos un 98 %. En ciertas de estas realizaciones, el compuesto resultante está enantioméricamente enriquecido en al menos un 99 %.

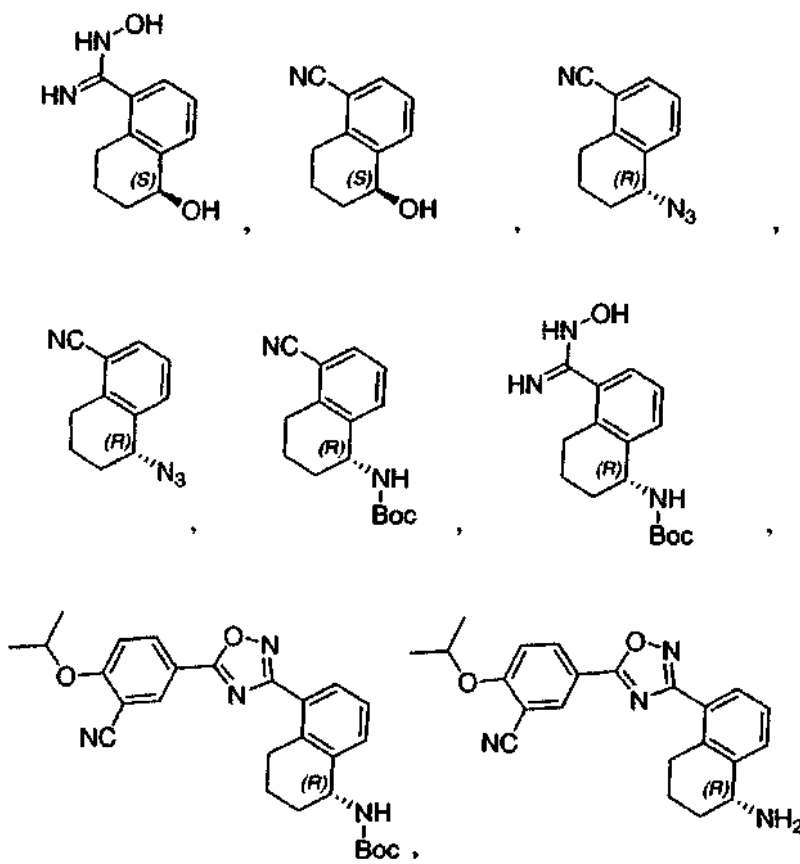
20 En ciertas de estas realizaciones, la invención proporciona un método para la síntesis quiral de un compuesto quiral que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno o un compuesto quiral que comprende un resto oxadiazol-tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno donde el compuesto quiral tienen un enriquecimiento enantiomérico de al menos un 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 %.

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

30 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que pueden ser compuestos intermedios de los métodos descritos en el presente documento para la síntesis quiral. En ciertas de estas realizaciones,, la invención proporciona uno o más de los siguientes compuestos intermedios:



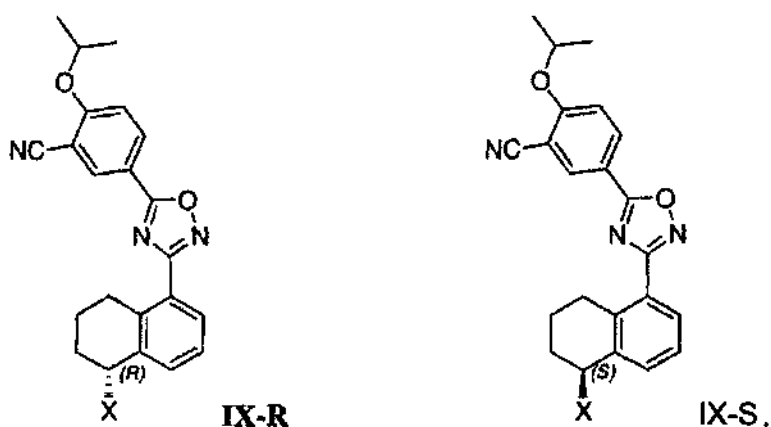




5 En ciertas de estas realizaciones, la invención proporciona un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo de seis miembros saturado del resto tetrahidronaftaleno donde el compuesto está enantioméricamente enriquecido con respecto a dicho átomo de carbono quiral, con el método comprendiendo una etapa de proporcionar uno de dichos compuestos intermedios.

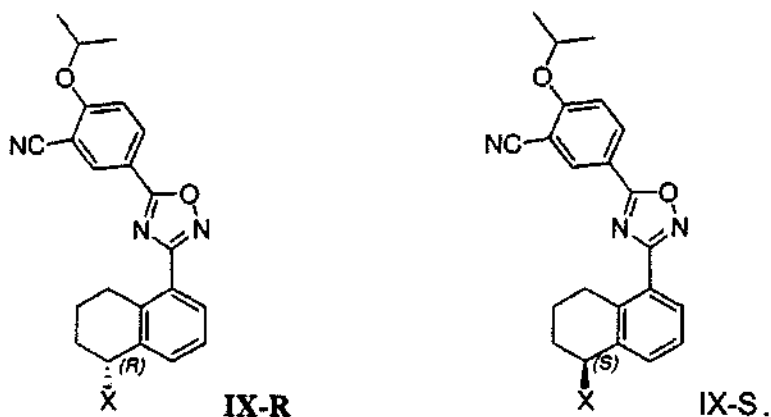
10 En ciertas realizaciones, se proporciona un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo de seis miembros saturado del resto tetrahidronaftaleno donde el compuesto está enantioméricamente enriquecido con respecto al átomo de carbono quiral. En ciertas realizaciones, se proporciona un método que comprende una etapa de proporcionar un compuesto de las estructuras descritas en el presente documento.

15 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para la síntesis de un compuesto de la Fórmula IX-R o IX-S:



20 en la que X es como se ha definido en el presente documento, con el método comprendiendo una etapa de proporcionar uno de los compuestos intermedios anteriormente descritos. En ciertas de dichas realizaciones, la invención proporciona un método para la síntesis de un compuesto de la invención.

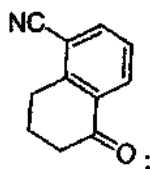
En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para la síntesis quiral de la estructura de Fórmula **IX-R** o **IX-S** o una sal, éster, homólogo, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



5 donde X es tal como se ha definido anteriormente y donde el compuesto está enantioméricamente enriquecido con respecto al átomo de carbono quiral. En dichas realizaciones, el método de la invención proporciona las etapas de

(i) proporcionar el compuesto

10



y

15 (ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral  $\text{RuCl}(\text{p-cimeno})[(R,R)\text{-Ts-DPEN}]$  o  $\text{RuCl}(\text{p-cimeno})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$ ; y

(iii) formar un centro quiral en el átomo de carbono del resto tetrahidronaftaleno unido previamente al grupo oxo.

Las etapas adicionales para la preparación de dichos compuestos se pueden adaptar a partir de los métodos sintéticos divulgados en el presente documento que incluyen recristalización y otros procesos de purificación.

20

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

25

Tal como se usa en el presente documento, "individuo" (como en el sujeto del tratamiento) significa tanto mamíferos como no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos; primates no humanos, por ejemplo simios y monos; ganado bovino; caballos; oveja; y cabras. Los animales que no son mamíferos incluyen, por ejemplo, peces y aves.

30

El término "S1P<sub>1</sub>", como se usa en la presente memoria, se refiere al subtipo 1 de un receptor de la esfingosina-1-fosfato, mientras que otros subtipos del receptor de la esfingosina-1-fosfato se denominan de la manera correspondiente, por ejemplo, el subtipo 3 del receptor de la esfingosina-1-fosfato se denomina como "S1P<sub>3</sub>".

35

Un "receptor", como es bien conocido en la técnica, es una entidad biomolecular que normalmente comprende una proteína que se une específicamente a una clase estructural de ligandos o a un único ligando natural en un organismo vivo, cuya unión hace que el receptor transduzca la señal de unión a otro tipo de acción biológica, tal como la señalización a una célula de que se ha producido el evento de unión, lo que hace que la célula altere su función de alguna forma. Un ejemplo de transducción es la unión al receptor de un ligando que ocasiona una alteración en la actividad de una "proteína G" en el citoplasma de una célula viva. Cualquier molécula, natural o no, que se une a un receptor y lo activa para la transducción de la señal, se denomina como "agonista" o "activador".

40 Cualquier molécula, natural o no, que se une a un receptor, pero no provoca la transducción de la señal, y que puede bloquear la unión de un agonista y su transducción de la señal consecuente, se denomina como "antagonista".

45

Un "compuesto S1P<sub>1</sub>" o "agonista de S1P<sub>1</sub>" o "activador de S1P<sub>1</sub>" o "inhibidor de S1P<sub>1</sub>" o "antagonista de S1P<sub>1</sub>", que son los términos utilizados en el presente documento, se refieren a los compuestos que interactúan en cierta forma con el receptor S1P subtipo 1. Pueden ser agonistas o activadores, o pueden ser antagonistas o inhibidores. Un "compuesto S1P<sub>1</sub>" de la invención puede tener una acción sobre el subtipo 1 de la familia de receptores S1P que

sea selectiva; por ejemplo un compuesto de la invención puede actuar a menor concentración sobre el subtipo 1 de la familia de receptores S1P que sobre otros subtipos de la familia de receptores S1P; más específicamente, un "compuesto S1P<sub>1</sub>" de la invención puede actuar de forma selectiva sobre los receptores de subtipo 1 en comparación con los receptores de subtipo 3, o "S1P<sub>3</sub>".

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son agonistas ortostáticos. En determinadas otras realizaciones, compuestos de la invención son agonistas alostéricos. Los agonistas de un receptor se pueden clasificar en ortoestéricos y alostéricos. Un agonista ortoestérico se une a un sitio del receptor que solapa significativamente con la unión del ligando natural y replica las interacciones clave del ligando natural con el receptor. Un agonista ortoestérico activará el receptor mediante un mecanismo molecular similar al del ligando natural, será competitivo por el ligando natural, y estará antagonizado de forma competitiva por agentes farmacológicos que sean antagonistas competitivos del ligando natural. Un agonista alostérico se une a un sitio del receptor que realiza algunas interacciones significativas que no son total o parcialmente solapantes con el ligando natural. Los agonistas alostéricos son agonistas verdaderos y no potenciadores alostéricos. Por consiguiente, actual, la señalización del receptor en solitario y sin necesidad de una concentración submáxima del ligando natural. Los agonistas alostéricos se pueden identificar cuando un agonista conocido por ser competitivo por el ligando ortoestérico muestra antagonismo no competitivo. El sitio agonista alostérico también se puede cartografiar mediante mutagénesis del receptor. La introducción de mutaciones puntuales únicas en los receptores que retienen la activación del receptor por un agonista alostérico, aunque disminuyen o eliminan la señalización inducida por el agonista ortoestérico o viceversa, proporcionan evidencias formales en las interacciones de unión. Los agonistas ortoestéricos pueden desestabilizar la estructura y la conformación del GPCR, mientras que los agonistas alostéricos pueden tanto estabilizar como desestabilizar la estructura y la conformación del GPCR. Los agonistas alostéricos, debido a sus diferentes interacciones con el receptor, pueden ser farmacéuticamente útiles porque el sitio alostérico puede transmitir oportunidades adicionales de potencia agonista y selectividad dentro de una familia de subtipos de receptores relacionados que comparten un ligando ortoestérico similar. Además, el sitio alostérico puede requerir propiedades físicas y químicas muy diferentes de un agonista, en comparación con el ligando ortoestérico. Estas propiedades fisicoquímicas, que incluyen hidrofobicidad, aromaticidad, distribución de carga y solubilidad, también pueden proporcionar ventajas para generar agonistas de farmacocinética variable, biodisponibilidad oral, perfiles de distribución y metabólicos que facilitan el desarrollo de sustancias farmacéuticas eficaces.

30 "Prácticamente" como el término utilizado en el presente documento significa completamente o casi completamente; por ejemplo, una composición que está "prácticamente exenta" de un componente bien no tiene nada del componente o bien contiene una cantidad tan en nivel de traza que cualquier propiedad funcional relevante de la composición no se ve afectada por la presencia de la cantidad traza, o un compuesto es "prácticamente puro" si solamente contiene cantidades en nivel de traza de las impurezas presentes.

Prácticamente 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 %.

40 "Tratar" o "tratamiento" dentro del significado del presente documento se refiere al alivio de síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de una evolución o empeoramiento adicionales de dichos síntomas, o la prevención o profilaxia de la enfermedad o trastorno.

45 La expresión "cantidad eficaz", cuando se utiliza para describir el uso de un compuesto de la invención para proporcionar una terapia a un paciente que padece un trastorno o patología mediada por un receptor de la esfingosina-1-fosfato del subtipo 1 se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que es eficaz para unirse como agonista o como antagonista al receptor S1P<sub>1</sub> en los tejidos del individuo, en los que el S1P<sub>1</sub> está implicado en el trastorno, en el que dicha unión se produce en cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso sobre el paciente. De manera similar, tal como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz", o una "cantidad terapéuticamente eficaz", de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en todo o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o dolencia, o detiene o ralentiza la evolución o empeoramiento adicional de dichos síntomas, o previene o proporciona profilaxia para el trastorno o dolencia. En particular, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz, en las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado actuando como agonista de la actividad del receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 (S1P<sub>1</sub>). Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que los efectos tóxicos o perjudiciales de los compuestos de la invención quedan superados por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Por ejemplo, en el contexto de tratar una patología mediada por la activación de S1P<sub>1</sub>, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de S1P<sub>1</sub> de la invención es una cantidad suficiente para controlar la patología, mitigar la evolución de la patología, o aliviar los síntomas de la patología. Los ejemplos de patologías que se pueden tratar de esta forma incluyen esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

65 Las enfermedades, trastornos y dolencias que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen rechazo de órganos o tejido trasplantados; enfermedades de injerto contra hospedador producidas por trasplante; síndromes autoinmunitarios incluidos artritis reumatoide; síndrome de la dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; gripe; cáncer; eritematoso sistémico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica;

esclerosis múltiple; miastenia grave; diabetes tipo I y tipo II; uveítis; uveítis posterior; uveítis asociada a la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielitis alérgica; vasculopatía crónica por aloinjerto; enfermedades autoinmunitarias posteriores a infección incluida la fiebre reumática y la glomerulonefritis posterior a infección; enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas; manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunitariamente; psoriasis; dermatitis atópica; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eccematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; pénfigo ampoloso; epidermolisis ampolosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; alopecia areata; queratoconjunctivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia del epitelio 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 debida al polvo; asma crónica o inveterada; asma tardía, e hipersensibilidad de las vías respiratorias; bronquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas intestinales; enfermedades inflamatorias intestinales; enterocolitis necrosante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedades celíacas; proctitis; gastroenteritis eosinófila; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; lesión vascular producida por enfermedades isquémicas y trombosis; ateroesclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardiaco; arteriosclerosis; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad vírica; trombosis vascular; migraña; rinitis; eccema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico-hemolítico; nefropatía diabética; glomerulosclerosis; glomerulonefritis; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barre; 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 autoinmunitaria; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; sarcoidosis; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgar; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de linfocitos T; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de las encías, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dental; alopecia masculina o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; insuficiencia adrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión de isquemia por reperusión en órganos que se produce tras la conservación; choque por endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis producida por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; neoplasia de origen linfoide; linfocítica aguda o crónica; leucemias; linfoma; psoriasis; lesión pulmonar inflamatoria, enfisema pulmonar; cataratas; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrización del vítreo; enfermedad inflamatoria del ojo; quemadura en la córnea por álcali; dermatitis con eritema; dermatitis herpetiforme; dermatitis cementada; gingivitis; periodontitis; septicemia; pancreatitis; carcinogénesis; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmunitaria; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección hepática parcial; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de inicio tardía; insuficiencia hepática "aguda en la cronicidad". Las enfermedades y dolencias especialmente preferidas que se pueden tratar con compuestos de la invención comprenden el grupo que consiste en rechazo de órganos o tejido trasplantados; enfermedades de injerto contra hospedador producidas por trasplante; síndromes autoinmunitarios incluidos artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave; alergias al polen; diabetes de tipo I; prevención de psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa, síndrome de la dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; gripe; enfermedades autoinmunitarias posteriores a infección incluida la fiebre reumática y la glomerulonefritis posterior a infección; y metástasis de carcinoma.

Además, los compuestos de Fórmula I-R o I-S también son de utilidad, junto con uno o varios agentes inmunosupresores, para el tratamiento de enfermedades, trastornos y dolencias asociados con un sistema inmunitario activado y que se seleccionan entre la lista anteriormente mencionada. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dicho agente inmunosupresor se selecciona entre el grupo que comprende o que consiste en ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, tacrolimus (FK506), azatiopireno, leflunomida, 15-deoxispergualina, u otros fármacos inmunosupresores.

Están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas de una estructura, a no ser que se indique específicamente una estereoquímica o forma isomérica concreta. Los compuestos usados en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos para todos o cada uno de los átomos asimétricos tal como resulta evidente de las representaciones gráficas, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales, se pueden sintetizar de tal forma que estén prácticamente exentos de sus socios enantioméricos o diastereoméricos, y todos estos están comprendidos en el alcance de ciertas realizaciones de la invención.

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, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. Los enantiómeros individuales están diseñados de acuerdo con el sistema *Cahn-Ingold-Prelog*. Una vez que ha determinado el orden de prioridad de los cuatro grupos, la molécula se orienta de forma que el grupo con el orden inferior apunta lejos del observador. A continuación, si el orden descendiente del resto de los grupos se realiza en sentido horario, la molécula se designa (*R*) y si el orden descendiente del resto de los grupos se realiza en sentido antihorario, la molécula se designa (*S*). En los ejemplos, el orden *Cahn-Ingold-Prelog* es A > B > C > D. El átomo de ordenación inferior, D se orienta en sentido opuesto al

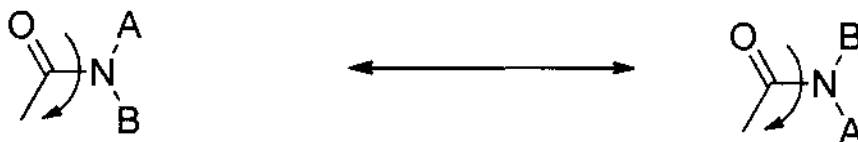
observador.



5 "Isómero óptico aislado" significa un compuesto que está prácticamente purificado del uno o varios isómeros ópticos correspondientes de la misma fórmula. Preferentemente, el isómero aislado tiene aproximadamente un 80 %, más preferiblemente al menos un 90 % de pureza, incluso más preferentemente al menos un 98 % de pureza, lo más preferido al menos un 99 % de pureza, en peso.

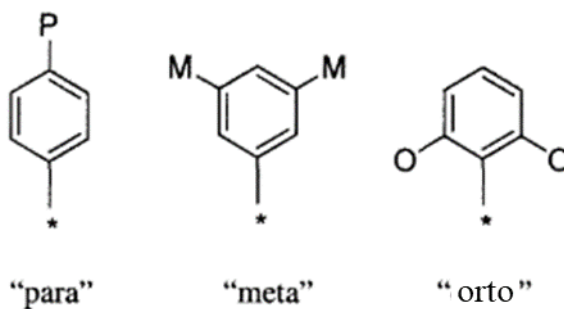
10 *Isomerismo rotacional*

Se entiende que, debido a las propiedades químicas (es decir, resonancia que conduce a cierto carácter de doble enlace al enlace C-N) de rotación restringida alrededor del enlace amida (como se ilustra a continuación) es posible observar las especies de rotámeros individuales e incluso, en algunas circunstancias, para aislar dichas especies, por ejemplo como se muestra a continuación. Se entiende además que determinados elementos estructurales, incluido el impedimento estérico o los sustituyentes del nitrógeno amida, puede potenciar la estabilidad de un rotámero en la medida que se pueda aislar un compuesto tal cual, y existir de forma indefinida, como un rotámero estable individual. La presente invención incluye por tanto cualesquiera rotámeros estables posibles de los compuestos de la invención que son biológicamente activos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o dolencia para los que pueda ser eficaz un compuesto de la invención descrito en el presente documento.



25 *Regioisomerismo*

Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una disposición espacial concreta de los sustituyentes de los anillos aromáticos, relativa a la relación entre la estructura y la actividad demostrada por la clase de compuestos. Frecuentemente, dicha disposición de sustituciones se denota por un sistema de numeración; sin embargo, frecuentemente los sistemas de numeración no son coherentes entre diferentes sistemas de anillos. En sistemas aromáticos de seis miembros, las disposiciones espaciales se especifican mediante la nomenclatura común "para" en la sustitución 1,4, "meta" en la sustitución 1,3 y "orto" en la sustitución 1,2 como se muestra a continuación.



35 Todas las estructuras abarcadas en una reivindicación son "químicamente factibles", lo que significa que la estructura representada por cualquier combinación o subcombinación de sustituyentes opcionales citada en las reivindicaciones tiene una existencia físicamente capaz con al menos cierta estabilidad como se puede determinar por las leyes de la química estructural y mediante experimentación. Las estructuras que no son químicamente factibles no están incluidas dentro de un conjunto de compuestos reivindicado.

En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico tal como se define en el presente documento, en el que uno o más enlaces conectados a un átomo de hidrógeno contenido en la misma están sustituidos por uno o más enlaces a un átomo no de hidrógeno tal como, aunque no de forma limitativa, un halógeno (es decir, F, Cl, Br, y I); un átomo de oxígeno en grupos, tal como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos aralquilo, grupos oxo(carbonil), grupos carboxilo incluidos ácidos carboxílicos, carboxilatos, y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos, tales como grupos tiol, grupos alquil y arilsulfuro, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo, y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos, tal como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas, y enaminas; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes que se pueden unir a un átomo de carbono sustituido (u otro) incluyen F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, R', O, S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, N(R')<sub>2</sub>, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')<sub>2</sub>, OC(O)N(R')<sub>2</sub>, C(S)N(R')<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R', (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R')N(R')<sub>2</sub>, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')<sub>2</sub>, N(R')SO<sub>2</sub>R', N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>, N(R')C(S)N(R')<sub>2</sub>, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')<sub>2</sub>, C(O)N(OR')R', o C(=NOR')R' en la que R' puede ser un hidrógeno o un resto de tipo carbono, y en la que el resto de tipo carbono puede estar él mismo adicionalmente sustituido.

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y cicloalqueno sustituidos, así como otros grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno están sustituidos por uno o más enlaces, incluidos dobles o triples enlaces, a un átomo de carbono, o un heteroátomo tal como, aunque no de forma limitativa, 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 estar adicionalmente sustituidos con grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquino tal como se define en el presente documento, que pueden estar ellos mismos adicionalmente sustituidos. Por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con una amida, y la amida puede estar adicionalmente sustituida con otro grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, que puede estar adicionalmente sustituido.

Los grupos de anillo sustituido tales como los grupos arilo, heterociclo y heteroarilo también incluyen anillos y sistemas de anillos condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno se ha sustituido 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, tal como se define en el presente documento, que pueden estar ellos mismos adicionalmente sustituidos.

El término "heteroátomos", tal como se usa en el presente documento, se refiere a átomos distintos de carbono y distintos de hidrógeno, que pueden formar enlaces covalentes con átomos de carbono, y por otra parte no están limitados. Los heteroátomos típicos son N, O, y S. Cuando se hace referencia al azufre (S), se entiende que el azufre puede estar en cualquier estado de oxidación en el que se encuentre, incluidos por tanto sulfóxidos (R-S(O)-R') y sulfonas (R-S(O)<sub>2</sub>-R'), salvo que se especifique el estado de oxidación; por tanto, el término "sulfona" abarca solamente la forma sulfona del azufre; el término "sulfuro" abarca solamente la forma sulfuro (R-S-R') del azufre. Cuando expresiones tales como "heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, NH, NR' y S", o "[variable] es O, S ..." se han utilizado, se entiende que abarcan todos los estados de oxidación del azufre: sulfuro, sulfóxido y sulfona.

Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena recta y ramificada y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-20</sub>), y normalmente de 1 a 12 átomos de carbono (alquilo (C<sub>1-12</sub>)) o, en algunas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-8</sub>) o, en algunas realizaciones, de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-4</sub>) o, en algunas realizaciones, de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-3</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificado incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo, y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituido pueden estar sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos anteriormente relacionados, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxi, y halógeno. El grupo "n-hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>" representa un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un grupo hidroxilo en el extremo.

Los grupos cicloalquilo son grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono en el anillo puede estar comprendido de 3 a 5, de 3 a 6, o de 3 a 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, aunque no de forma limitativa, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, camfenilo, isocamfenilo, y carenilo, y anillos condensados tales como, aunque no de forma limitativa, decalinilo, y similares. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos incluyen grupos cicloalquilo que pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, aunque no de forma limitativa, grupos 2,2-, 2,3-, 2,4-2,5- o 2,6-ciclohexilo disustituidos o grupos norbornilo o cicloheptilo monosustituidos, disustituidos o trisustituidos, que pueden estar sustituidos con, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxi, y halógeno.

Los términos "carbocíclico" y "carbociclo" denotan una estructura de anillo en la que los átomos del anillo son carbono. En algunas realizaciones, el carbociclo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono en el anillo es 4, 5, 6, o 7. Salvo que se indique específicamente de otra forma, el anillo carbocíclico puede estar sustituido con tantos N sustituyentes, en el que N es el tamaño del anillo carbocíclico con por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi, y halógeno.

Los grupos (cicloalquil)alquilo, también denotados cicloalquilalquilo, son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en que un átomo de hidrógeno o carbono unido al grupo alquilo se sustituye con un enlace a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente.

Los grupos alquenoil incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, y cíclicos, como se ha definido anteriormente, salvo que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. De este modo, los grupos alquenoil tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa -CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, vinilo, ciclohexenoil, ciclohexadienoil, butadienoil, pentadienoil, y hexadienoil entre otros.

El término "cicloalquenoil" solo o en combinación representa un grupo alquenoil cíclico en el que está presente al menos un doble enlace en la estructura de anillo. Los grupos cicloalquenoil incluyen grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes. De este modo por ejemplo, los grupos cicloalquenoil incluyen, aunque no de forma limitativa, incluyen, pero sin limitación, grupos ciclohexenoil, ciclohexadienoil, y ciclohexadienoil.

Los grupos (cicloalquenoil)alquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en que un átomo de hidrógeno o carbono unido al grupo alquilo se sustituye con un enlace a un grupo cicloalquenoil como se ha definido anteriormente.

Los grupos alquinoil incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, salvo que existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. De este modo, los grupos alquinoil tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa -C≡CH, -C≡C(CH<sub>3</sub>), -C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C≡CH, -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>), y -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), entre otros.

Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Así, los grupos arilo incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos fenilo, azulenoil, heptalenoil, bifenilo, indacenoil, fluorenoil, fenantrenoil, trifenilenoil, pirenenoil, naftacenoil, crisenilo, bifenilenoil, antracenoil, y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 átomos de carbono en las partes del anillo de los grupos. La expresión "grupos arilo" incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillo condensados aromáticos-alifáticos (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, y similares), y también incluyen grupos arilo sustituidos que tienen otros grupos, incluidos, aunque no de forma limitativa, grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, o alcoxi, unidos a uno de los átomos en el anillo. Los grupos arilo sustituidos representativos incluyen grupos cicloalquilo que pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, aunque no de forma limitativa, grupos fenilo o naftilo sustituidos en 2, 3, 4, 5, o 6, que pueden estar sustituido con grupos que incluyen, aunque no de forma limitativa, los anteriormente relacionados.

Los grupos aralquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en que un átomo de hidrógeno o carbono unido a un grupo alquilo se sustituye con un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquil)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo. El resto arilo o el resto alquilo o ambos están opcionalmente sustituidos con otros grupos, incluidos, aunque no de forma limitativa, grupos halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, o alcoxi. Los grupos aralquenoil son grupos alquenoil como se ha definido anteriormente en que un átomo de hidrógeno o carbono unido a un grupo alquilo se sustituye con un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

Los grupos heterociclilo incluyen compuestos de anillo aromático o no aromático (anillos heterocíclicos) que contienen 3 o más miembros del anillo, del que uno o más es un heteroátomo tal como, aunque no de forma limitativa, N, O, S, o P. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 20 miembros del anillo, mientras que otros de dichos grupos tienen de 3 a 15 miembros del anillo. Al menos un anillo contiene un heteroátomo, pero cada anillo de un sistema policíclico no tiene que incluir un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo dioxolanilenoil y un sistema de anillo de benzodioxolanilenoil (sistema de anillo de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo comprendidos en el significado del presente documento. Un grupo heterociclilo designado como heterociclilo C<sub>2</sub> 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. De forma análoga, un heterociclilo C<sub>4</sub> 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 totaliza el número total de átomos en el anillo. Un anillo heterocíclico saturado se refiere a un anillo heterocíclico que no contiene átomos de carbono no saturados.



La expresión "grupo heterociclilo" incluye especies de anillos condensados, incluidos los que tienen grupos aromáticos y no aromáticos condensados. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos que contienen un heteroátomo tales como, aunque no de forma limitativa, quinuclidilo y también incluye grupos heterociclilo que tienen sustituyentes, incluidos, aunque no de forma limitativa, grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, o alcoxi, unidos a uno de los miembros del anillo. Un grupo heterociclilo tal 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 del anillo. Los grupos heterociclilo incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos pirrolidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xanthinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos incluyen grupos cicloalquilo que pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, incluidos, aunque no de forma limitativa, anillos que contienen al menos un heteroátomo que están mono, di, tri, tetra, penta, hexasustituidos, o sustituidos de forma superior, con sustituyentes tales como los anteriormente relacionados, incluidos, aunque no de forma limitativa, grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, y alcoxi.

Los grupos heteroarilo son compuestos de anillo aromático que contienen 5 o más miembros del anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, aunque no de forma limitativa, N, O, y S. Un grupo heteroarilo designado como heteroarilo C<sub>2</sub> 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. De forma análoga, un heteroarilo C<sub>4</sub> 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 totaliza el número total de átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xanthinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, y grupos quinazolinilo. Los términos "heteroarilo" y "grupos heteroarilo" incluyen compuestos de anillos condensados tales como en el 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, aunque no de forma limitativa, grupos halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, o alcoxi. Los grupos heteroarilo sustituidos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos tales como los anteriormente relacionados.

Los ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), 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, isoindanilo, benzohidrido, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 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), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), 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), benzoimidazolilo (1-benzoimidazolilo, 2-benzoimidazolilo, 4-benzoimidazolilo, 5-benzoimidazolilo, 6-benzoimidazolilo, 7-benzoimidazolilo, 8-benzoimidazolilo), 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), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepina-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.

Los grupos heterociclilalquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en que un átomo de hidrógeno o carbono unido a un grupo alquilo se sustituye con un enlace a un grupo un heterociclilo se ha definido anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen, aunque no de forma limitativa, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridina-2-il metil ( $\alpha$ -picolilo), piridina-3-il metil ( $\beta$ -picolilo), piridina-4-il metil ( $\gamma$ -picolilo), tetrahidrofurano-2-il

etilo, e indol-2-il propilo. Los grupos heterociclilalquilo pueden estar sustituidos sobre el resto heterociclilo, el resto alquilo, o ambos.

5 Los grupos heteroarilalquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en que un átomo de hidrógeno o carbono unido a un grupo alquilo se sustituye con un enlace a un grupo un heteroarilo se ha definido anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar sustituidos sobre el resto heteroarilo, el resto alquilo, o ambos.

10 Por "sistema de anillo" tal como se utiliza el término en el presente documento, se entiende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que pueden estar sustituidos con grupos no de anillo o con otros sistemas de anillo, o ambos, que puede estar completamente saturados, parcialmente insaturados, completamente insaturados, o aromáticos, y cuando el sistema de anillo incluye más de un anillo individual, los anillos pueden estar condensados, unidos por puentes o ser espirocíclicos. Por "espirocíclico" se entiende la clase de estructuras en las que dos anillos están condensados con un único átomo de carbono tetraédrico, como es bien conocido en la técnica.

15 Un "sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático", tal como se utiliza el término en el presente documento se refiere a un sistema de anillo que incluye un anillo insaturado que tiene  $4n+2$  electrones pi, o a una forma parcialmente reducida (hidrogenada) del mismo. El anillo aromático o parcialmente aromático puede incluir anillos adicionalmente condensados, en forma de puente o espirociclos que no son aromáticos o parcialmente aromáticos por sí mismos. Por ejemplo, naftaleno y tetrahidronaftaleno son ambos  
20 "anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, aromáticos o parcialmente aromáticos" comprendidos en el significado del presente documento. Asimismo, por ejemplo, un benzo-[2.2.2]-bicyclooctano es también un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" comprendido en el significado del presente documento, que contiene un anillo de fenilo condensado a 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  
25 comprendidos en el significado del presente documento.

30 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, incluido un grupo cicloalquilo, tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, aunque no de forma limitativa, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificado incluyen, aunque no de forma limitativa, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi, y similares. Los ejemplos de alcoxi cíclico incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares.

35 Los términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren a, respectivamente, un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno del resto alquilo. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, fenoxi, naftiloxi, y benciloxi.

40 Un grupo "acilo" tal como se usa el término en el presente documento se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en el que el grupo está unido mediante el átomo de carbono carbonilo. El átomo de carbono carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede ser parte de un grupo alquilo, arilo, aralquilo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o similar. En el caso especial en el que el átomo de carbono carbonilo está unido a un átomo de hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo tal como el término se define en el presente documento. 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 con el  
45 significado del presente documento. Un grupo acrililo es un ejemplo de un grupo acilo. Un grupo acilo también incluye heteroátomos con el significado del presente documento. Un grupo nicotinoilo (piridil-3-carbonil) es un ejemplo de un grupo acilo dentro del significado del presente documento. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoílo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinamoílo, y acrililo y similares. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina un grupo  
50 "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

55 El término "amina" incluye aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen, por ejemplo, la fórmula  $N(\text{grupo})_3$  en la que cada grupo puede ser independientemente H o no H, tales como alquilo, arilo, y similares. Las aminas incluyen, aunque no de forma limitativa,  $RNH_2$ , por ejemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas;  $R_2NH$  en la que cada R selecciona independientemente, tales como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterociclilaminas y similares;  $R_3N$  en la que cada R selecciona independientemente, tales como trialquilaminas, dialquilarilaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas, y similares. El término "amina" también incluye iones amonio tal como se usa en el presente documento.

60 Un grupo "amino" es un sustituyente de la forma  $-NH_2$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-NR_3^+$ , en las que cada R se selecciona independientemente, y las formas protonadas de las mismas. Por consiguiente, cualquier compuesto sustituido con un grupo amino se puede considerar una amina.

65 Un ion "amonio" incluye el ion amonio no sustituido  $NH_4^+$ , pero salvo que se especifique otra cosa, también incluye cualesquiera formas protonadas o cuaternizadas de aminas. De este modo, el clorhidrato de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son en ambos casos iones amonio, y aminas, dentro del significado del presente

documento.

El término "amida" (o "amido") incluye grupos C-amida y N-amida, es decir, grupos  $-C(O)N R'R''$ , y  $-NR'C(O)R''$ , respectivamente. El  $R'$  y  $R''$  de C-amida pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno. Por tanto, los grupos amida incluyen, aunque no de forma limitativa, los grupos carbamoilo ( $-C(O)NH_2$ ) y los grupos formamida ( $-NHC(O)H$ ). Un grupo "carboxamido" es un grupo de la fórmula  $C(O)NR_2$ , en la que R puede ser H, alquilo, arilo, etc.

El término "uretano" (o "carbamilo") incluye grupos N-uretano y O-uretano, es decir, grupos  $-NRC(O)OR$  y  $-OC(O)NR_2$ , respectivamente.

El término "sulfonamida" (o "sulfonamido") incluye grupos S-sulfonamida y N-sulfonamida, es decir, grupos  $-SO_2NR_2$  y  $-NRSO_2R$ , respectivamente. Por tanto, los grupos sulfonamida incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos sulfamoilo ( $-SO_2NH_2$ ).

El término "amidina" o "amidino" incluye grupos de la fórmula  $-C(NR)NR_2$ . Normalmente, un grupo amidino es  $-C(NH)NH_2$ .

El término "guanidina" o "guanidino" incluye grupos de la fórmula  $-NRC(NR)NR_2$ . Normalmente, un grupo guanidino es  $-NHC(NH)NH_2$ .

"Halo", "halógeno", y "haluro" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene", "compuesto de", son elementos abiertos tal como se usan en el presente documento, y no impiden la existencia de elementos o componentes adicionales. En un elemento de una reivindicación, el uso de formas "que comprende", "que incluye", "que tiene", o "compuesto de" significa que cualquiera elemento que esté comprendido, tenido, incluido o compuesto, no es necesariamente el único elemento abarcado por el sujeto de la cláusula que contiene dicho término.

Una "sal" 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 de metales, por ejemplo sodio, potasio y similares; con sales de amonio tales como  $NH_4^+$  o los cationes de diversas aminas, incluidas las sales de tetraalquilamonio tales como sales de 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 ion que se ha autorizado para consumo humano y por lo general no es tóxico, tal como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "ion híbrido" es una sal interna tal como la que se puede formar en una molécula que tiene al menos dos grupos ionizables, uno que forma un anión y el otro que forma un catión, que sirven para equilibrarse entre sí. Por ejemplo, aminoácidos tales como glicina pueden existir en forma de ion híbrido. Un "ion híbrido" es una sal dentro del significado del presente documento. Los compuestos de la presente invención pueden tomar la forma de sales. El término "sales" abarca sales de adición de ácidos libres o bases libres que son compuestos de la invención. Las sales pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que tienen perfiles de toxicidad comprendidos en un intervalo que aborda la utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden tener propiedades tales como una elevada cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente invención, tal como, por ejemplo, utilidad en el proceso de síntesis, purificación o formulación de los compuestos de la invención.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánicos o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados se pueden seleccionarse entre las 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-hidroxi-etanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, alginico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas incluidas sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo y metal de transición, tales como, por ejemplo, calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas fabricadas 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 no aceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Aunque las sales farmacéuticamente no aceptables generalmente no se utilizan como medicamentos,

dichas sales pueden ser útiles, por ejemplo como intermedios en la síntesis de compuestos, por ejemplo en su purificación mediante rescristalización. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base adecuados con el compuesto. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido y/o base orgánicas o inorgánicas no tóxicas, véase, por ejemplo, Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs (1986), Int J. Pharm., 33, 201-217, que se ha incorporado por referencia al presente documento.

Los ejemplos no limitantes de sales potenciales de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, clorhidrato, citrato, glicolato, fumarato, malato, tartrato, mesilato, esilato, cinamato, isetionato, sulfato, fosfato, difosfato, nitrato, bromhidrato, yodhidrato, succinato, formiato, acetato, dicloroacetato, lactato, p-toluenosulfonato, pamitato, pidolato, pamoato, salicilato, 4-aminosalicilato, benzoato, 4-acetamido benzoato, glutamato, aspartato, glicolato, adipato, alginato, ascorbato, besilato, alcanforato, alcanforsulfonato, camsilato, caprato, caproato, ciclamato, laurilsulfato, edisilato, gentisato, galactarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, oxoglutarato, hipurato, lactobionato, malonato, maleato, mandalato, napsilato, napadisilato, oxalato, oleato, sebacato, estearato, succinato, tiocianato, undecilenato y xinafoato.

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

Un "homólogo" de un compuesto de la invención es un compuesto donde uno más átomos del compuesto se han sustituido por un isótopo de dicho átomo. Por ejemplo, los homólogos incluyen compuestos con deuterio en lugar de algunos átomos de hidrógeno del compuesto, de forma que los compuestos de la invención en los que los grupos metilo del resto isopropoxi de las Fórmulas I-R y I-S están parcial o completamente deuterados (por ejemplo  $(D_3C)_2C-O-$ ). Las sustituciones isotópicas que se pueden realizar en la formación de homólogos de la invención incluyen átomos no radioactivos (estables) tales como deuterio y carbono 13, así como átomos radioactivos (inestables) tales como tritio, carbono 14, yodo 123, yodo 125, etc.

Un "solvato" tiene una composición similar salvo que un disolvente distinto al agua sustituye el agua. Por ejemplo, metanol o etanol puede formar un "alcoholato", que, de nuevo, puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Tal como se utiliza el término en el presente documento, un "solvato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución en un disolvente, que aunque puede estar solvatado, no es un solvato tal como se utiliza el término en el presente documento.

Un "profármaco" como es bien conocido en la técnica es una sustancia que se puede administrar a un paciente donde la sustancia se convierte *in vivo* por acción de las sustancias bioquímicas del organismo del paciente, tales como enzimas, en el principio farmacéuticamente activo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de grupos de ácidos carboxílicos, que pueden hidrolizarse mediante las esterasas endógenas que se encuentran en el torrente sanguíneo de seres humanos y otros mamíferos.

Cualquier compuesto que se puede convertir *in vivo* en el principio activo mediante transformaciones químicas o bioquímicas como profármaco. Los profármacos de los compuestos reivindicados son:

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

Ciertos compuestos de la invención y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye cada forma cristalina y mezclas de las mismas. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua para formar hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanoles  $C_{1-4}$ , y similares. Además, los compuestos de la presente invención se pueden aislar asociados con moléculas de disolvente por cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Dichos disolventes incluyen, aunque no de forma limitativa, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, acetatos tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de propilo y acetato de isopropilo, éteres tales como dietil éter, y etil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-butanol o 2-butanol, 1-propanol o 2-propanol, pentanol, y dimetilsulfóxido. En general, se considera que una representación del compuesto por su estructura o su nombre abarca el compuesto en cualquier forma (por ejemplo, por sí mismo, como hidrato, solvato, o cualquier forma en una mezcla).

Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier

miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado entre el 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 en su totalidad. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier combinación de miembros o subgrupos de miembros del grupo Markush. De este modo, por ejemplo, si X se describe como seleccionado entre el grupo que consiste en bromo, cloro, y yodo, e Y se describe como seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, y propilo, las reivindicaciones de que X es bromo e Y es metilo se describen en su totalidad.

## 10 COMPOSICIONES Y TRATAMIENTOS DE COMBINACIÓN

Los compuestos S1P<sub>1</sub>, sus sales farmacéuticamente aceptables o los ésteres hidrolizables de la presente invención se pueden combinar con un transportador farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para tratar las dolencias o trastornos biológicos indicados en el presente documento en especies de mamíferos y, más preferentemente, en los seres humanos. El transportador concreto utilizado en estas composiciones farmacéuticas puede variar dependiendo del tipo de administración deseada (por ejemplo, intravenosa, oral, tópica, por supositorio, o parenteral).

Al preparar las composiciones en formas farmacéuticas líquidas orales (por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones), se pueden utilizar medios farmacéuticos típicos, tal como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. De manera similar, cuando se preparan las composiciones en formas farmacéuticas líquidas orales (por ejemplo, polvos, comprimidos y cápsulas), se pueden emplear transportadores tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

Otro aspecto de una realización de la invención proporciona composiciones de los compuestos de la invención, solos o junto con otro inhibidor de S1P<sub>1</sub> u otro tipo de agente terapéutico, o ambos. Como se define en el presente documento, los compuestos de la invención incluyen estereoisómeros, tautómeros, solvatos, hidratos, sales incluidas sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención se pueden preparar por técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>a</sup> ed., 1995, que se ha incorporado por referencia al presente documento. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un transportador o un diluyente. Por ejemplo, el principio activo normalmente se mezclará con un transportador o se diluye con un transportador, o se encierra dentro de un transportador que puede estar en forma de ampolla, cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el principio activo se mezcla con un transportador, o cuando el transportador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente, o medio para el compuesto activo. El principio activo se puede adsorber sobre un transportador sólido granular, por ejemplo contenido en un sobrecito. 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, acacia, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxi-etileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De manera similar, el transportador 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.

Las formulaciones se pueden mezclar con agentes auxiliares que no reaccionan de forma perjudicial con los principios activos. Dichos aditivos pueden incluir agentes mojantes, agentes emulsionantes y de suspensión, sal para alterar la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes, o agentes aromatizantes. Las composiciones también se pueden esterilizar si se desea.

La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el principio activo de la invención que inhiba la actividad enzimática de la quinasa de adhesión local hasta el sitio de acción adecuado o deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, de depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solución oftálmica o una pomada, siendo preferida la vía oral.

Para administración parenteral, el transportador comprenderá normalmente agua estéril, aunque también se pueden incluir otros ingredientes que ayuden a la solubilidad o actúen como conservantes. Además, también se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso, los transportadores líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares, se pueden emplear.

Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención se pueden formular usando bases

hidratantes blandas tales como pomadas o cremas.

5 Si se usa un transportador sólido para la administración oral, la preparación se puede comprimir, introducirse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o aglomerado o puede estar en la forma de comprimidos gruesos o comprimidos masticables. Si se usa un transportador líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

10 Las formas farmacéuticas inyectables incluyen por lo general 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 una suspensión, que se prepara con un disolvente o diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer y o una solución salina acuosa isotónica. Como alternativa, pueden emplearse aceites estériles como disolventes o medios de suspensión. Preferentemente, el aceite o ácido graso es no volátil, incluidos aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono, di o triglicéridos.

20 Para la inyección, la formulación también puede ser un polvo adecuado para reconstitución con una solución adecuada, como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de estos incluyen, aunque no de forma limitativa, polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados, o particulados.

Para la inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos se pueden formular para su administración parenteral mediante inyección, tal como mediante inyección de bolo o infusión continua. Una forma farmacéutica unitaria para inyección puede ser en ampollas o recipientes multidosis.

25 Las formulaciones de la invención se puede diseñar para proporcionar una liberación rápida, sostenida, o retardada del principio activo tras su administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica. De este modo, las formulaciones también se pueden formular para la liberación controlada o para la liberación lenta.

30 Las composiciones contempladas por la presente invención pueden incluir, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o se pueden administrar en una forma de liberación extendida para proporcionar un almacenamiento prolongado y/o un efecto de administración. Por lo tanto, las formulaciones se pueden comprimir en aglomerados o cilindros e implantarse por vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de depósito. Dichos implantes pueden utilizar materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables, por ejemplo, poliláctido-poliglicólido. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).

35 Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención que inhibe la actividad enzimática de la quinasa de adhesión local, disuelto o suspendido en un transportador líquido, preferentemente un transportador acuoso, para aplicación en aerosol. El transportador 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.

Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

45 Las formas farmacéuticas se pueden administrar diariamente, o más de una vez al día, tal como dos veces o tres veces al día. Como alternativa, las formas farmacéuticas se pueden administrar con menos frecuencia que diariamente, tal como en días alternos, o semanalmente, si así lo aconseja el médico responsable del tratamiento.

50 Una realización descrita en el presente documento abarca profármacos de un compuesto de la invención que tras su administración experimenta conversión química por procesos metabólicos u otros procesos fisiológicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. La conversión por procesos metabólicos u otros procesos fisiológicos incluyen, aunque no de forma limitativa, transformación química enzimática (por ejemplo, específicamente catalizada por enzimas) y no enzimática (por ejemplo, inducida por ácido o base de forma general o específica) del profármaco en la sustancia farmacológicamente activa. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de un compuesto de la invención que se convierten fácilmente *in vivo* en un compuesto de la invención. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

60 En otra realización, se proporcionan métodos para fabricar una composición de un compuesto descrito en el presente documento que incluye la formulación de un compuesto de la invención con un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración oral. En algunas de dichas realizaciones, los métodos pueden incluir además la etapa de formular la composición en un comprimido o cápsula. En otras realizaciones, el transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración parenteral. En algunas de dichas realizaciones, los métodos incluyen además la etapa de liofilizar la composición para formar una preparación liofilizada.

65

Los compuestos de la invención se pueden usar terapéuticamente junto con i) uno o más inhibidores de S1P<sub>1</sub> adicionales y/o ii) uno o más tipos adicionales de inhibidores de proteína quinasa y/o uno o más tipos adicionales de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada (por ejemplo, secuencialmente o no secuencialmente) o mediante inyección junta o por separado (por ejemplo, secuencialmente o no secuencialmente).

Por consiguiente, en otra realización, la invención proporciona combinaciones, que comprenden:

- a) un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento; y
- b) uno o más compuestos que comprenden:
  - i) otros compuestos de la presente invención,
  - ii) otros medicamentos adaptados para el tratamiento de una patología para la que la activación de S1P<sub>1</sub> está médicamente indicada, por ejemplo esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, o síndrome de la dificultad respiratoria del adulto.

Las combinaciones de la invención incluyen mezclas de compuestos de (a) y (b) en una formulación individual y compuestos de (a) y (b) como formulaciones independientes. Algunas combinaciones de la invención se pueden envasar como formulaciones independientes en un kit. En algunas realizaciones, dos o más compuestos de (b) se formulan conjuntamente mientras que un compuesto de la invención se formula por separado.

Las dosificaciones y formulaciones para el resto de agentes a utilizar, cuando sea aplicable, se definirán en la última edición de Physicians' Desk Reference, incorporado por referencia en el presente documento.

## 25 MÉTODOS DE TRATAMIENTO

En ciertas realizaciones, la presente invención abarca compuestos biodisponibles que agonizan específicamente S1P<sub>1</sub> sin unión (S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> y S1P<sub>4</sub>), o tienen una especificidad significativa respecto (S1P<sub>5</sub>), otros receptores EDG. Se puede usar un agonista de S1P<sub>1</sub> selectivo para tratar enfermedades con una respuesta autoinmunitaria hiperactiva, angiogénesis o componentes inflamatorios, pero que no se limite a dichas condiciones. Los agonistas de S1P<sub>1</sub> selectivos tienen ventajas respecto de las terapias actuales aumentando la ventana terapéutica debido a la toxicidad reducida por implicación de otros receptores de EDG.

En ciertas realizaciones, la presente invención abarca compuestos que se unen con alta afinidad y especificidad con el receptor de S1P<sub>1</sub> de forma agonista. Tras ligadura del receptor S1P<sub>1</sub> con un agonista, la señalización procede a través de G<sub>αi</sub>, que inhibe la generación de la Adenilato ciclasa mediante adenilato ciclasa.

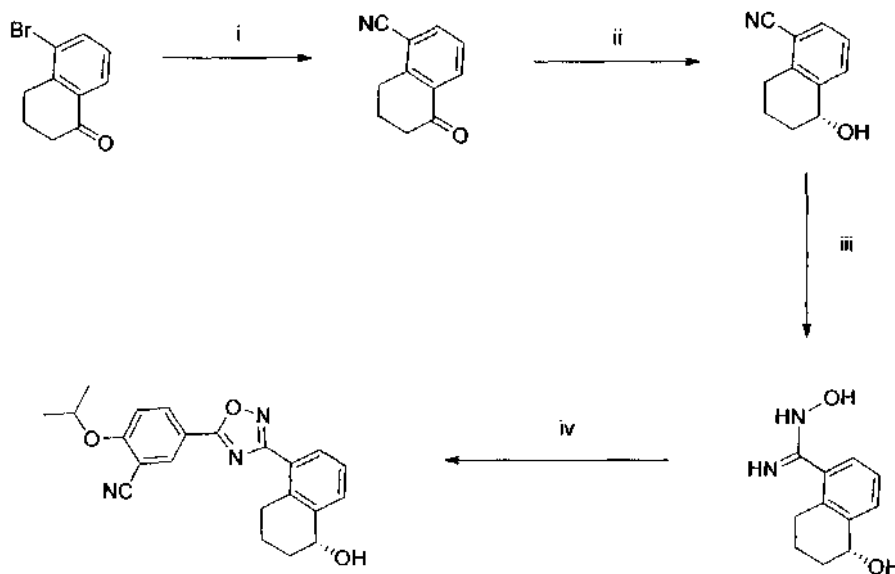
Se describe en el presente documento un método para activar o agonizar (es decir, tener un efecto agonista, actuar como agonista) un subtipo del receptor esfingosina-1-fosfato, tal como S1P<sub>1</sub>, con un compuesto de la invención. El método implica poner en contacto el receptor con una concentración adecuada de un compuesto de la invención para conseguir la activación del receptor. El contacto puede tener lugar *in vitro*, por ejemplo al realizar un ensayo para determinar la actividad de activación del receptor de S1P de un compuesto de la invención que se somete a experimentación relacionada con la presentación para la aprobación normativa.

En ciertas realizaciones, el método para activar un receptor de S1P, tal como S1P<sub>1</sub>, también se puede llevar a cabo *in vivo*, es decir, dentro del organismo vivo de un mamífero, tal como un paciente humano o animal de ensayo. El compuesto inventivo se puede suministrar al organismo vivo mediante una de las rutas como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, por vía oral, o se puede proporcionar localmente dentro de los tejidos vivos, por ejemplo por inyección de un tumor dentro del organismo. En presencia del compuesto de la invención, tiene lugar la activación del receptor, y su efecto se puede estudiar.

Una realización de la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método de tratamiento de una patología en un paciente para el que la activación de un receptor de S1P, tal como S1P<sub>1</sub>, está médicamente indicada, en la que el paciente recibe el compuesto de la invención en una dosis, a una frecuencia, y durante un periodo, para producir un efecto beneficioso sobre el paciente. El compuesto de la invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, cuyos ejemplos se describen anteriormente.

## 60 PREPARACIÓN DE CIERTAS REALIZACIONES

Esquema 1:

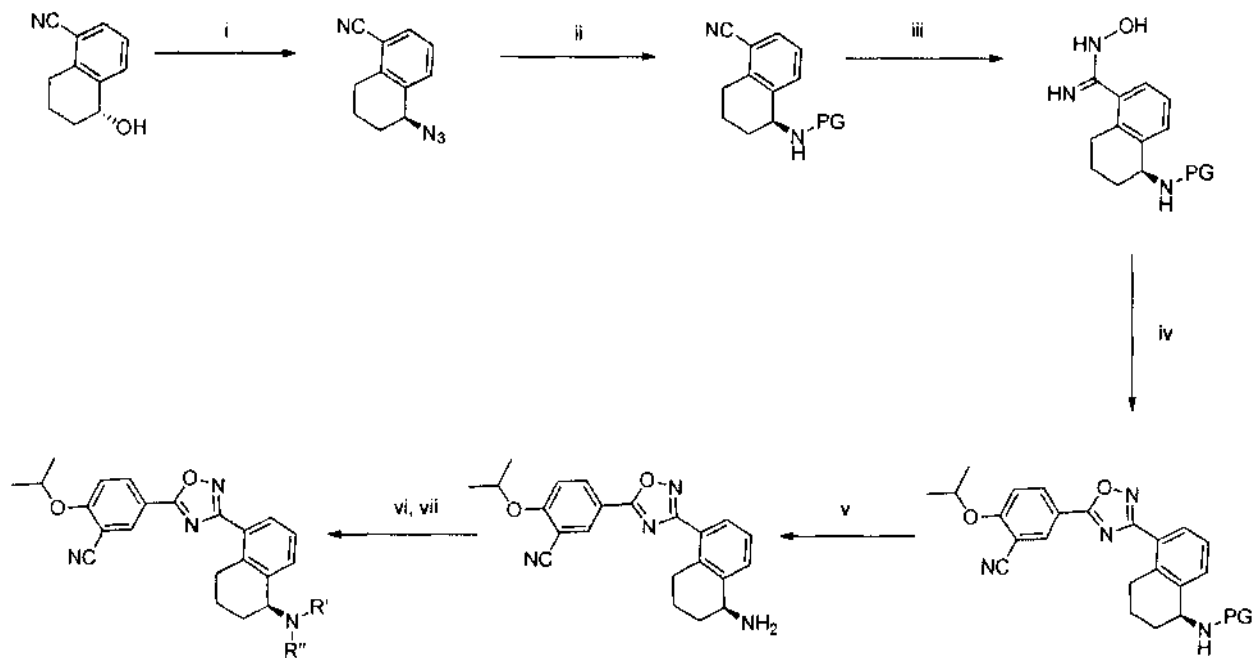


5 Reactivos: (i)  $Zn(CN)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , NMP; (ii)  $RuCl(p\text{-cimeno})[(R,R)\text{-Ts-DPEN}]$ , complejo  $HCO_2H\text{-TEA}$ ; (iii)  $NH_2OH\cdot HCl$ ,  $Na_2CO_3$  o TEA, EtOH; (iv) HOBt, EDC, ácido benzoico, DMF.

El enantiómero (S) se preparó de la misma forma detallada en el Esquema 1 usando  $RuCl(p\text{-cimeno})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$  en la etapa (ii). El material racémico se puede preparar de la misma forma detallada en el Esquema 1 usando  $NaBH_4$  en (ii).

10

Esquema 2:



15 Reactivos: (i) DPPA, DBU, tolueno; (ii) PG = grupo protector por ejemplo Boc:  $Pd/C$ ,  $H_2$ ,  $Boc_2O$ , TEA, MeOH; (iii)  $NH_2OH\cdot HCl$ ,  $NaHCO_3$ , EtOH; (iv) HOBt, EDC, ácido benzoico, DMF (v) desprotección por ejemplo  $HCl$  4 M en dioxano; (vi) (a)  $R^1\text{-LG}$  o  $R^2\text{-LG}$ , donde LG representa un grupo saliente,  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ ; (b)  $R^1\text{-CO}_2H$  o  $R^2\text{-CO}_2H$ , HOBt, EDC, DMF o  $R^1\text{-COCl}$  o  $R^2\text{-COCl}$ , TEA, DCM; (c)  $R^1\text{-SO}_2Cl$  o  $R^2\text{-SO}_2Cl$ , TEA, DCM (d)  $R^2\text{-CHO}$ , HOAc,  $NaBH_4$  o  $NaCNBH_3$  o  $Na(OAc)_3BH$ , MeOH; (e)  $R^1\text{-OCOCl}$  o  $R^2\text{-OCOCl}$ , DIEA, DMF; (f)  $HN(R^5R^5)$ , CDI, TEA, DCM;

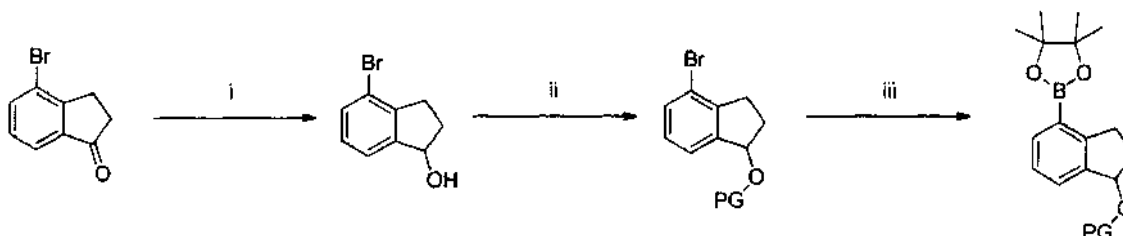
20 (g)  $H_2NSO_2NH_2$   $\Delta$ , dioxano; (h) dimetiloxirano,  $\Delta$ , EtOH; (vii) (a) Si  $R^1$  o  $R^2 = H$ , entonces, las reacciones (vi)(a-d) se pueden llevar a cabo; (b) Si  $R^1$  o  $R^2$  contiene un éster entonces (i) hidrólisis  $NaOH$ , EtOH o (ii) reducción  $NaBH_4$ , MeOH se puede llevar a cabo; (c) Si  $R^1$  o  $R^2$  contiene un ácido, entonces los acoplamiento  $HN(R^5R^5)$ , HOBt, EDC,



DMF se pueden llevar a cabo; (d) Si R' o R" contiene un alqueno activado adecuado, entonces las adiciones de Michael HN(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), DMF se puede llevar a cabo.

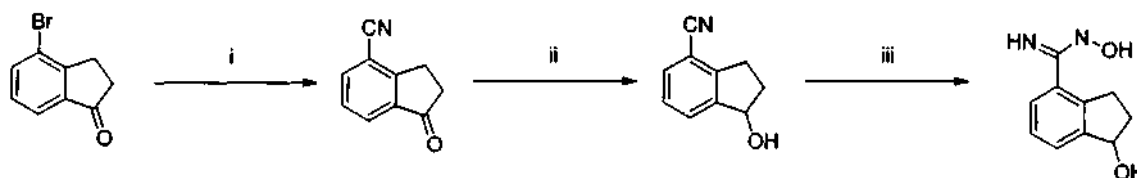
El enantiómero (*R*) se preparó de la misma forma detallada en el *Esquema 2* partiendo de (*S*)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo.

*Esquema 3:*



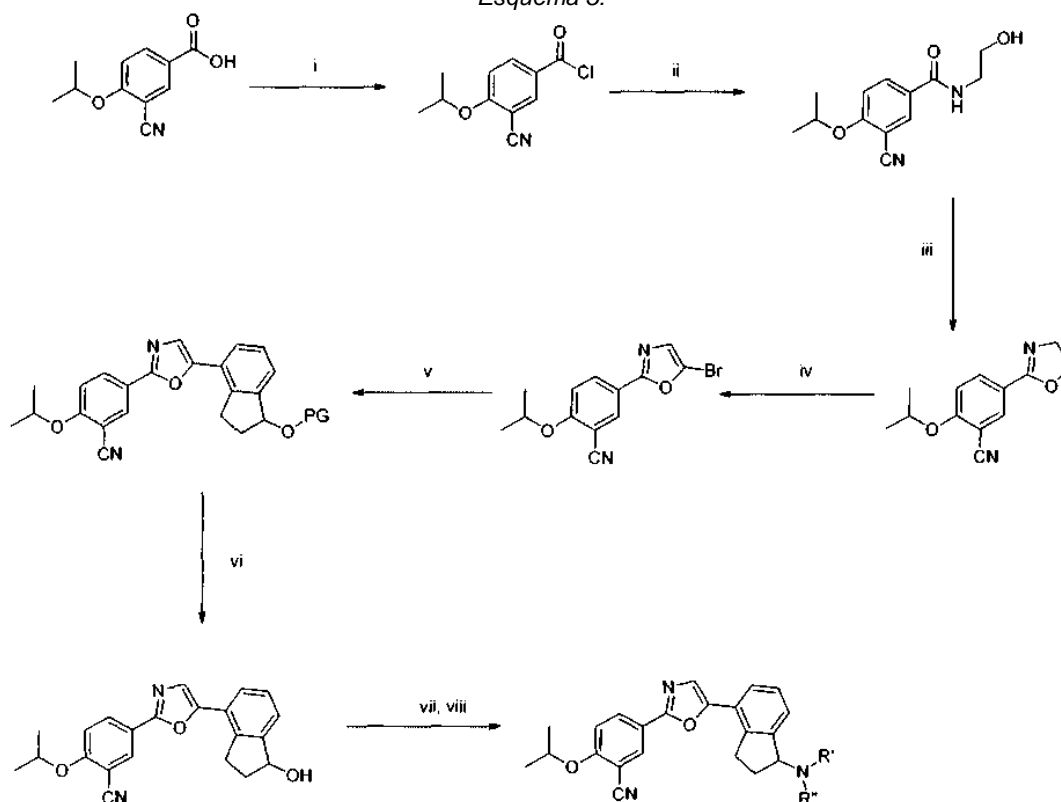
10 Reactivos: (i) Borohidruro de sodio, etanol, gel de sílice; (ii) PG = grupo protector por ejemplo TBDMS cloruro, imidazol; (iii) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetato de potasio, dioxano.

15 *Esquema 4:*



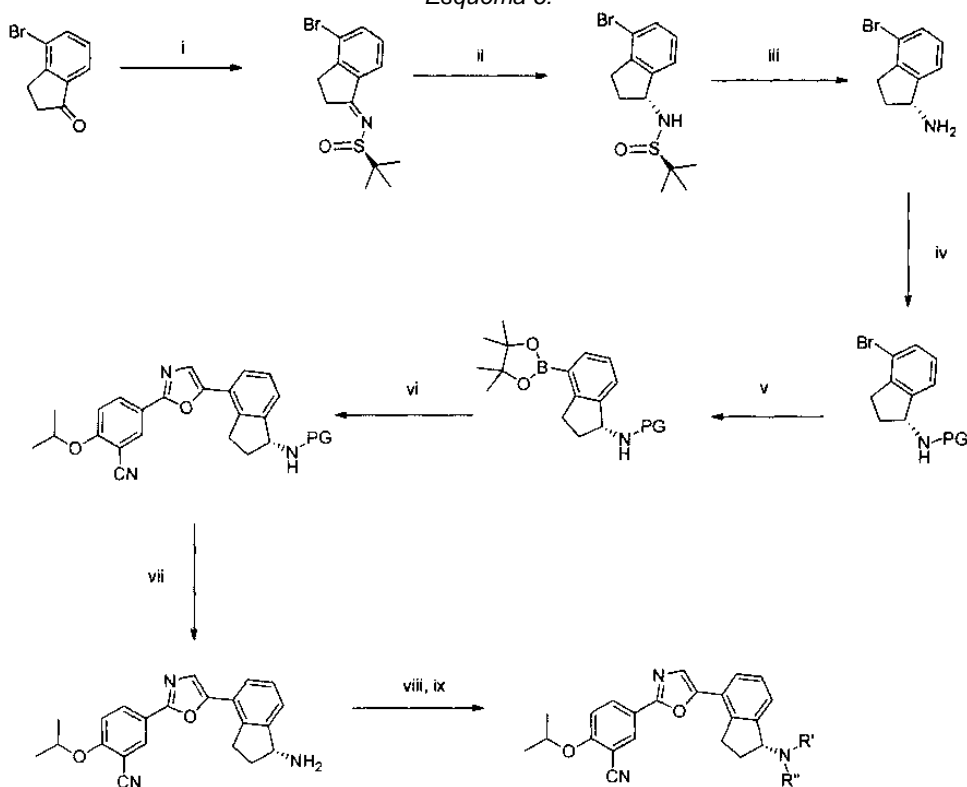
20 Reactivos: (i) Zn(CN)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NMP; (ii) Para el material racémico: Borohidruro sódico, etanol, gel de sílice; Para (*R*)-indanol: (*S*)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, BH<sub>3</sub>-DMS, tolueno; Para (*S*)-indanol: (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, BH<sub>3</sub>-DMS, tolueno; (iii) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o TEA, EtOH.

Esquema 5:



5 Reactivos: (i) Cloruro de oxalilo, DCM; (ii) Etanolamina, Et<sub>3</sub>N, DCM; (iii) SOCl<sub>2</sub>, DCM, KOH, MeOH (iv) N-Bromosuccinimida, azoisobutironitrilo, DCM; (v) (Por ejemplo, TBDMS) 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, H<sub>2</sub>O; (vi) desprotección por ejemplo TBAF, THF; (vii) SOCl<sub>2</sub>, DCM; (viii) R'-NH<sub>2</sub> o R''-NH<sub>2</sub>, DIPEA, DMA.

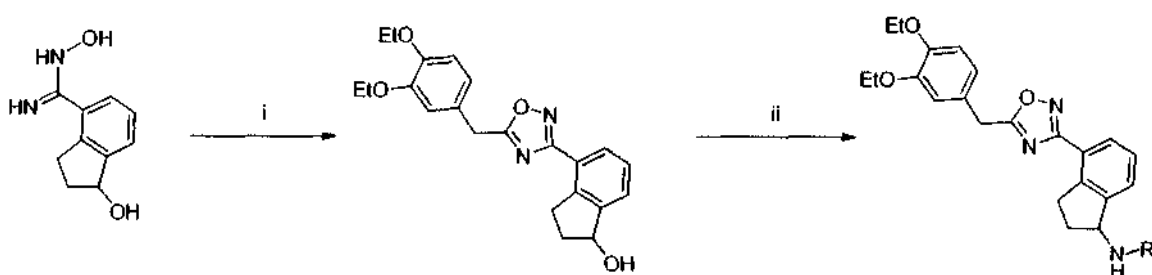
Esquema 6:



Reactivos: (i) (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida, Ti(OEt)<sub>4</sub>, tolueno; (ii) NaBH<sub>4</sub>, THF; (iii) HCl 4 N en dioxano, MeOH; (iv) Boc<sub>2</sub>O, TEA, DCM; (v) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetato de potasio, dioxano; (vi) 5-(5-bromooxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, H<sub>2</sub>O; (vii) HCl 4 N en dioxano; (viii) (a) R'-LG o R''-LG, donde LG representa un grupo saliente, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN; (b) R<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>H o R<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H, HOBt, EDC, DMF o R<sup>1</sup>-COCl o R<sup>2</sup>-COCl, TEA, DCM; (c) R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>Cl o R<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>Cl, TEA, DCM (d) R<sup>2</sup>-CHO, HOAc, NaBH<sub>4</sub> o NaCNBH<sub>3</sub> o Na(OAc)<sub>3</sub>BH, MeOH; (e) R'-OCOCl o R<sup>2</sup>-OCOCl, DIEA, DMF; (f) HN(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), CDI, TEA, DCM; (g) H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> Δ, dioxano; (h) dimetiloxirano, Δ, EtOH; (ix) (a) Si R' o R'' = H, entonces las reacciones (viii)(a-d) se pueden llevar a cabo; (b) Si R' o R'' contiene un éster entonces (i) hidrólisis NaOH, EtOH o (ii) reducción NaBH<sub>4</sub>, MeOH se puede llevar a cabo; (c) Si R' o R'' contiene un ácido, entonces los acoplamiento HN(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), HOBt, EDC, DMF se pueden llevar a cabo; (d) Si R' o R'' contiene un alquileo activado adecuado, entonces las adiciones de Michael HN(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), DMF se puede llevar a cabo.

El enantiómero (*S*) se puede preparar usando (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida en la etapa (i).

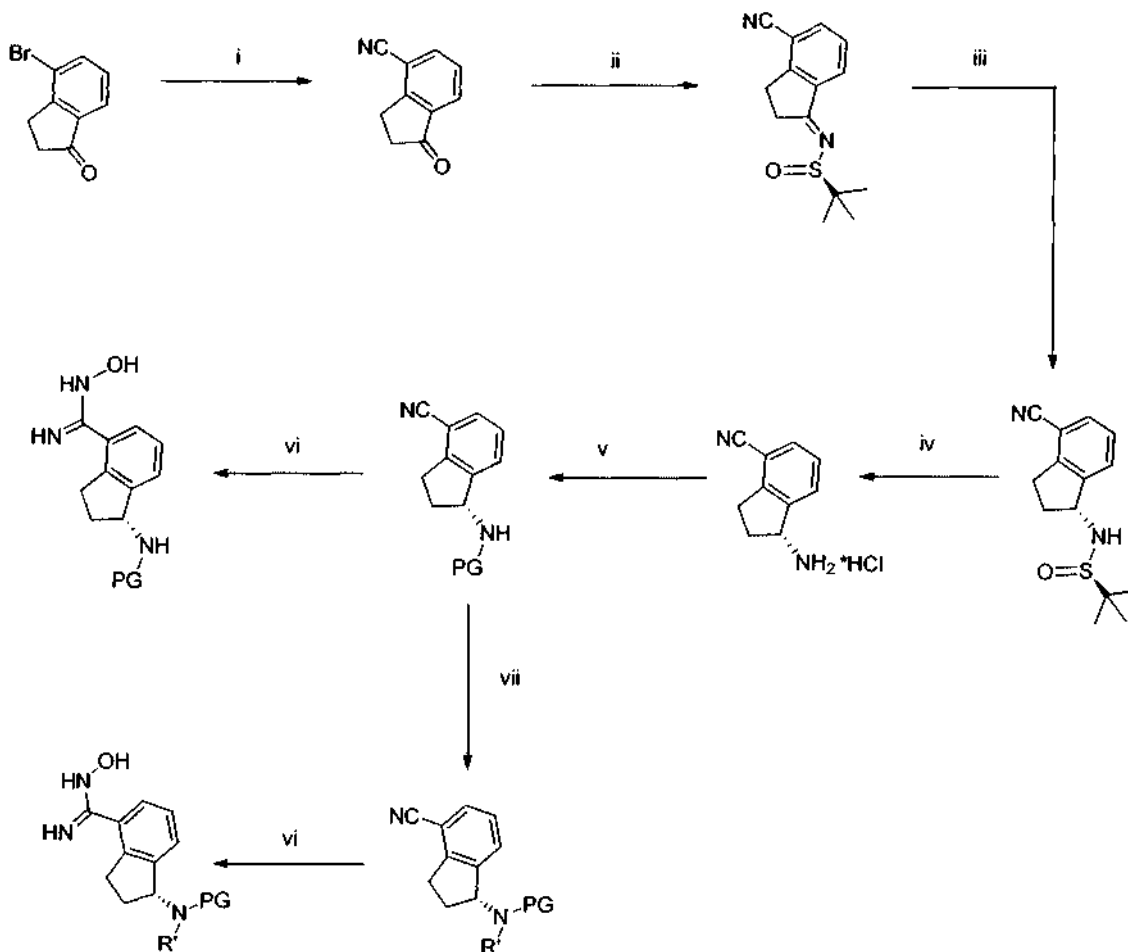
15 *Esquema 7:*



Reactivos: (i) HOBt, EDC, ácido 2-(3,4-dietoxifenil)acético, DMF; (ii) SOCl<sub>2</sub>, DCM; (iii) R'-NH<sub>2</sub>, DIPEA, DMA.

20

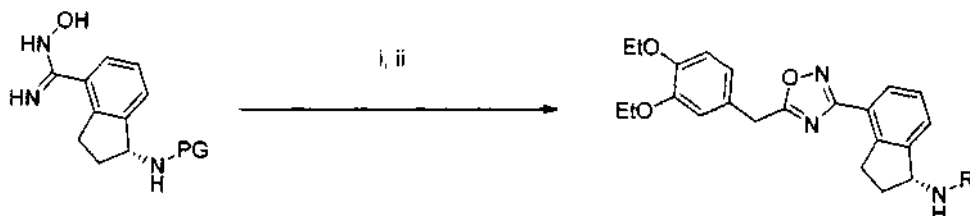
*Esquema 8:*



Reactivos: (i)  $Zn(CN)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , NMP; (ii) (*R*)-2-metilpropano-2-sulfamida,  $Ti(OEt)_4$ , tolueno; (iii)  $NaBH_4$ , THF; (iv) HCl 4 M en dioxano, MeOH; (v) PG = grupo protector por ejemplo  $Boc_2O$ , TEA, DCM; (vi)  $NH_2OH \cdot HCl$ , TEA, EtOH; (vii)  $R'$ -haluro, NaH, DMF.

5

Esquema 9:



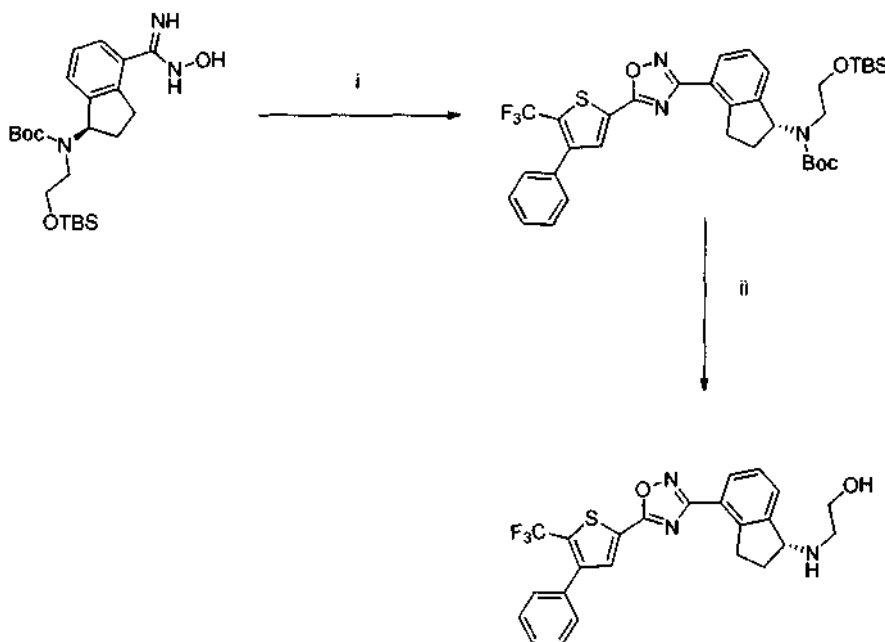
Reactivos: (i) (a) HOBt, EDC, ácido 2-(3,4-dietoxifenil)acético, DMF (b) desprotección por ejemplo HCl 4 N en dioxano; (ii) (a)  $R'$ -LG, donde LG representa un grupo saliente,  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ ; (b) si  $R'$  contiene un éster entonces (a) seguido de NaOH, EtOH; (c)  $R'-CO_2H$  HOBt, EDC, DMF o  $R'-COCl$ , TEA, DCM; (d)  $R'-SO_2Cl$ , TEA, DCM (e)  $R'-CHO$ , HOAc,  $NaBH_4$  o  $NaCNBH_3$  o  $Na(OAc)_3BH$ , MeOH.

10

El enantiómero (*S*) se puede preparar usando (*R*)-1-amino-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carboximidamida protegida en la etapa (i).

15

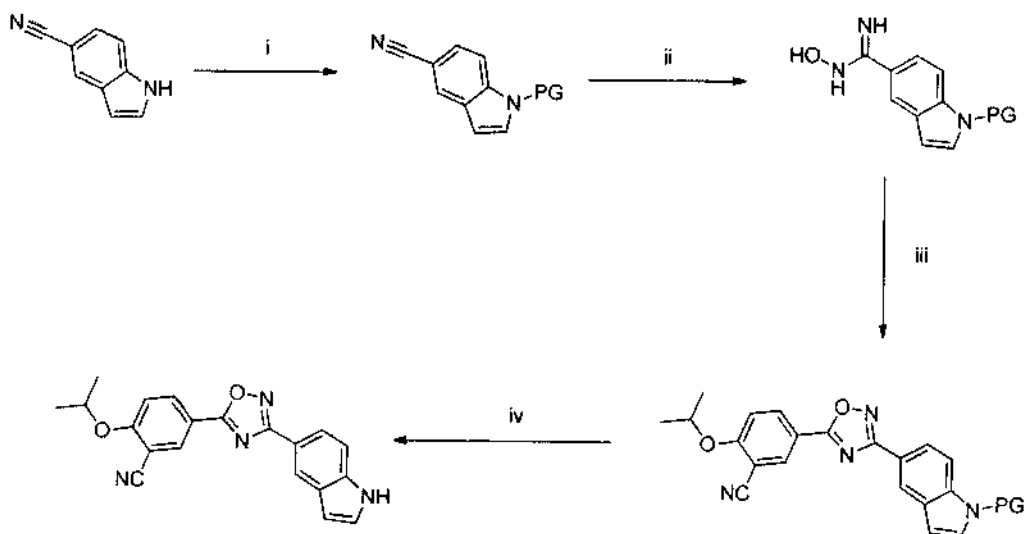
Esquema 10:



Reactivos: (i) HOBt, EDC, ácido 4-fenil-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxílico, DMF; (ii) HCl 2 N en éter, DCM.

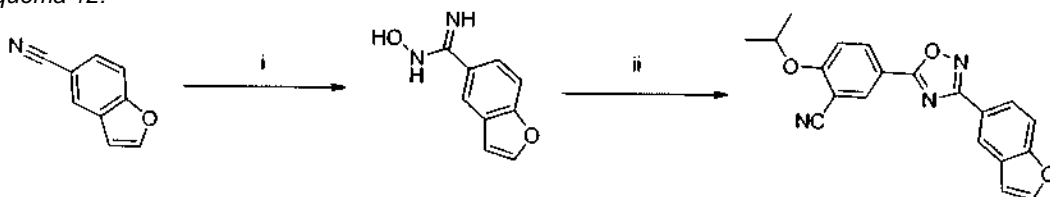
20

Esquema 11:



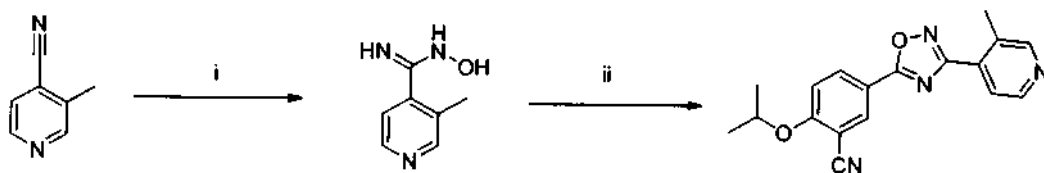
- 5 Reactivos: (i) PG = grupo protector por ejemplo  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, ACN; (ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , EtOH; (iii) HOBt, EDC, ácido benzoico, DMF; (iv) desprotección por ejemplo HCl 4 N en dioxano.

Esquema 12:

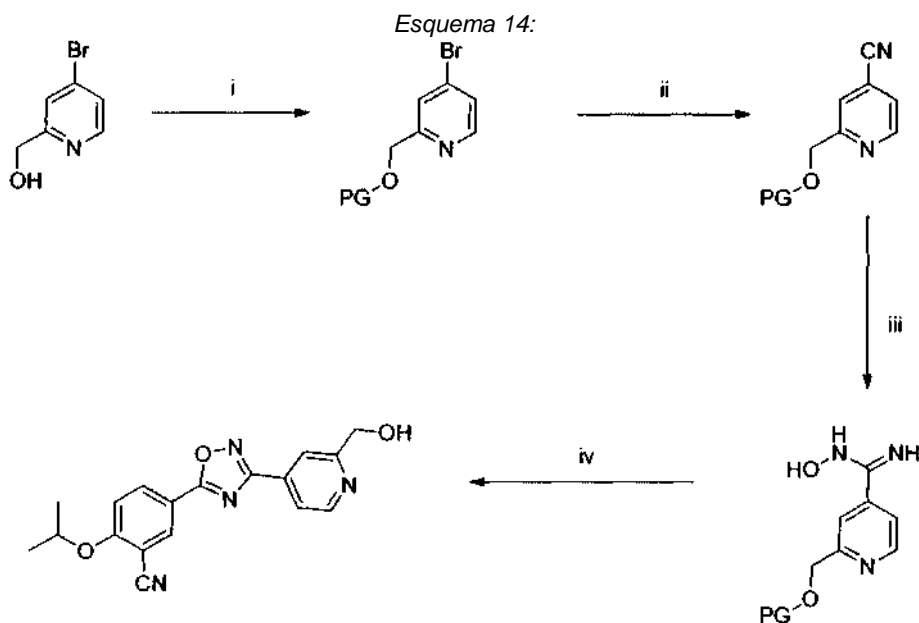


- 10 Reactivos: (i)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , EtOH; (ii) HOBt, EDC, ácido benzoico, DMF.

Esquema 13:



- 15 Reactivos: (i)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , EtOH; (ii) HOBt, EDC, ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico, DMF.



5 Reactivos: (i) PG= grupo protector por ejemplo *tert*-butilclorodimetilsilano, TEA, DCM; (ii) Zn(CN)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NMP; (iii) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH; (iv) HOBt, EDC, ácido benzoico, DMF.

## Ejemplos

### Métodos generales

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) y RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) se obtuvieron en solución de deuteriocloroformo (CDCl<sub>3</sub>), deuteriometanol (CD<sub>3</sub>OD) o dimetilsulfóxido -D<sub>6</sub> (DMSO). Los espectros de RMN se procesaron usando Mestrec 5.3.0 y 6.0.1. Los picos RMN <sup>13</sup>C que se indican entre corchetes son dos rotámeros del mismo átomo de carbono. Los espectros de masas (LCMS) se obtuvieron usando un sistema Agilent 1100/6110 HPLC equipado con una columna Thompson ODS-A, 100A, 5 μ (50 X 4.6 mm) usando 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 20-100 % con la fase móvil B sobre durante 2,5 min después mantenimiento al 100 % durante 2,5 min. El caudal fue de 1 ml/min. Salvo que se indique otra cosa, los datos de LCMS proporcionados usan este método. Para los compuestos más hidrófobos, se usó el siguiente gradiente, denotado como *Método 1*: 40-95 % durante 0,5 min, mantener a 95 % durante 8,5 min, con un caudal de 1 ml/min.

15 Los compuestos finales se comprobaron para determinar la pureza usando *Método 2*: 5 % durante 1 min, 5-95 % durante 9 min, después mantener al 95 % durante 5 min, con un caudal de 1 ml/min. El exceso enantiomérico se determinó por integración de los picos que se separaron en una columna Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm a un caudal de 1 ml/min y una fase móvil isocrática. Salvo que se indique otra cosa, los datos quirales proporcionados usan este método. Como alternativa, las separaciones quirales se realizaron en las siguientes condiciones, denotadas como *Método quiral 1*: columna Chiralpak AY-H, 250 x 4,6 mm a un caudal de 1 ml/min y una fase móvil isocrática. *Método quiral 2*: columna Chiralcel OZ-3, 150 x 4,6 mm a un caudal de 0,75 ml/min y una fase móvil isocrática. La piridina, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), y tolueno usado en los procedimientos era de Aldrich Sure-Frascos herméticos mantenidos bajo nitrógeno (N<sub>2</sub>). Todas las reacciones se agitaron magnéticamente y las temperaturas eran las temperaturas de reacción externa. Las cromatografías se realizaron usando un sistema de purificación Combiflash Rf (Teledyne Isco) equipado con gel de sílice en columnas Redisep (Teledyne Isco) (SiO<sub>2</sub>). Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron en un sistema Varian ProStar/PrepStarsystem usando 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 10-80 % con la fase móvil B durante 12 min, mantener a 80 % durante 2 min, y después volver al 10 % durante 2 min con un caudal de 22 ml/min. Se han utilizado otros métodos similares a estos.

20 Las fracciones se recogieron usando un recopilador de fracciones Varian Prostar y se evaporaron usando una bomba de vacío Savant SpeedVac Plus. Los compuestos con centros salinos presuntamente eran la sal del ácido trifluoroacético (TFA). El calentamiento con microondas se realizó usando un reactor de microondas Biotage Initiator reactor equipado con recipientes de microondas Biotage. Se usan las siguientes abreviaturas: acetato de etilo (EA), trietilamina (TEA), dietilamina (DEA), diispropil etil amina (DIEA), hidroxibenzotriazol (HOBt), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), isopropanol (IPA), dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMA). Norit es carbón activo.

25  
30  
35  
40

**Procedimientos experimentales****5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo (INT-1)**

5

A una solución agitada de 5-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (9,95 g, 44,2 mmol) en NMP (50 ml) se añadió  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (10,38 g, 88,4 mmol). La mezcla se desgasificó dos veces haciendo burbujear  $\text{N}_2$  a través de la solución durante 30 min y después se purgó. Se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$  (0,5 g, 0,44 mmol) y la mezcla se calentó a  $110^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de 5h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (600 ml), usando agua (300 ml) hasta completar la transferencia. Después de que el hielo se fundiera, la solución se filtró y el sólido resultante se recogió, se suspendió en DCM, y se volvió a filtrar. El sólido se recogió, se lavó con agua, y se purificó por cromatografía en columna (EA/ hex) para proporcionar 6,9 g (91 %) de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-1** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$ : 171,2; encontrado 172,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 2,95$  min. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,20 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 2,72 (dd,  $J = 7,2, 6,1$  Hz, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196,22, 147,39, 137,18, 133,39, 131,59, 127,19, 116,93, 112,94, 38,48, 28,05, 22,28.

20

**(R)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo (INT-2)**

25

30

A una solución agitada de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-1** (3,0 g, 17,5 mmol) en 5:1  $\text{HCO}_2:\text{NEt}_3$  (24 ml) se añadió  $\text{RuCl}(\text{p-cimeno})[(\text{R,R})\text{-Ts-DPEN}]$  (0,13 g, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a  $30^\circ\text{C}$  durante 15 h después se repartió entre EA y  $\text{H}_2\text{O}$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se sometió a cromatografía (EA/ hex) para proporcionar 2,99 g (99 %) de (R)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-2** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ : 173,2; encontrado 174,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 156,1  $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 2,60$  min. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,54 (dt,  $J = 8,7, 4,4$  Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 1H), 2,90 (ddd,  $J = 17,7, 7,8, 5,6$  Hz, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,97 - 1,76 (m, 2H). HPLC quiral: (R)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo se eluyó con IPA al 5 % en hexano: 99,1 % de e.e.,  $t_{\text{R}} = 15,3$  min.

35

(S)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-3** se preparó de manera análoga usando **INT-1** y  $\text{RuCl}(\text{p-cimeno})[(\text{S,S})\text{-Ts-DPEN}]$ . HPLC quiral: 99,4 % de e.e.,  $t_{\text{R}}$  para el enantiómero (S) = 17,99 min.

**Procedimiento general 1. Preparación de óxidos de amida**

40

A (R)- o (S)-cianuros (1 equiv.) en EtOH (0,56 M) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3 equiv.) y uno de  $\text{NaHCO}_3$  o TEA (3 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a  $85^\circ\text{C}$  durante 1-2 h. Las oximas de la amida orgánica soluble se aislaron por eliminación del disolvente y se repartió entre agua y DCM. Las oximas de amida soluble en agua se sometieron a cromatografía o se usó directamente en la ciclación. Las oximas de amida se pueden obtener por recristalización en disolventes alcohólicos.

45

**(R)-N,5-dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carboximidamida (INT-4)**

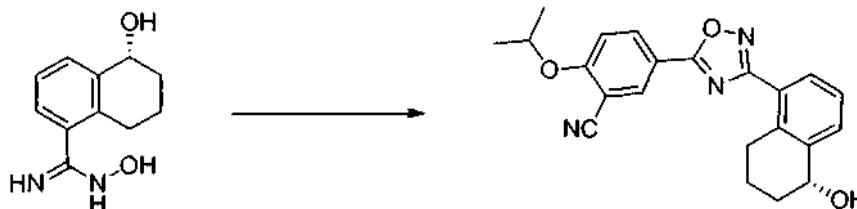
Se preparó usando el Procedimiento general 1. A una solución en agitación de (R)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-2** (79,1 mg, 0,46 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina

(34,9 mg, 0,50 mmol) y bicarbonato sódico (42,2 mg, 0,50 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 18 h. El producto se purificó por cromatografía (MeOH/ DCM) para proporcionar 27,3 mg (29 %) de (R)-N,5-dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carboximidamida **INT-4** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO: 173,2; encontrado 174,1 [M+H]<sup>+</sup>, 156,1 [M-NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,60 min. (S)-N,5-dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carboximidamida **INT-5** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-3**.

#### Procedimiento General 2. Ciclación de oxadiazol aminas

Una solución del ácido adecuado (1 equiv.), HOBt (1,3 equiv.), y EDC (1,3 equiv.) en DMF (0,08 M en ácido) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de la formación completa del complejo HOBt-ácido (1-3 h), la (R)- o (S)-amida oxima (1,1 equiv.) se añadió a la mezcla. Después de la formación completa del compuesto intermedio acoplado (aprox. 0,5-2 h), la mezcla se calentó a 75-95°C hasta que la ciclación fuera completa (8-12 h). La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se podrían purificar por cromatografía (EA/hexanos), HPLC preparativa y recristalización.

(R)-5-(3-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 1)



Se preparó usando el Procedimiento general 2. A una solución en agitación de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (16,7 mg, 0,08 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron HOBt (14,3 mg, 0,11 mmol) y EDCI (20,3 mg, 0,11 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió (R)-N,5-dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carboximidamida **INT-4** (27,3 mg, 0,09 mmol) en forma de una solución en DMF (1,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 60 min más, la mezcla se calentó a 90°C durante 15 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, se cromatografió (EA/ hexanos) para proporcionar 12,72 mg (42,4 %) (R)-5-(3-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **1** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 375,4; encontrado 376,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,73 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,79 (dc, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 17,8, 5,4 Hz, 1H), 3,01 (dt, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 2,13 - 1,81 (m, 4H), 1,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 5,6 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,70, 169,48, 162,75, 140,10, 137,4, 134,13, 133,88, 131,68, 129,96, 126,18, 125,97, 116,82, 115,26, 113,54, 103,95, 72,73, 68,47, 31,62, 28,50, 21,73, 18,57. HPLC quiral: (R)-5-(3-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo se eluyó con IPA al 10 % en hexano: 99,4 % de e.e., t<sub>R</sub> = 40,85 min.

(S)-5-(3-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **2** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-5**. HPLC quiral: 99,1 % de e.e., t<sub>R</sub> para el enantiómero (S) = 38,19 min.

(S)-5-azido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo (**INT-6**)



Una solución en agitación de (R)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-2** (3,00 g, 17,32 mmol) en tolueno (16 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se enfrió a 0°C. Se añadió DPPA (9,53 g, 34,64 mmol), seguido de la adición gota a gota de DBU (3,16 ml, 20,78 mmol) durante 20 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 4 h a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró. La mezcla en bruto resultante se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se sometieron a cromatografía (EA/ hexano) para proporcionar 2,49 g (72,6 %) de (S)-5-azido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-6** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>: 198,2; encontrado 156,1 [M-N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,65 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,08 (dt, J = 18,0, 5,1 Hz, 1H), 2,99 -



2,83 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 3H), 2,00 - 1,81 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 141,05, 135,58, 133,47, 132,66, 126,58, 117,43, 113,21, 58,74, 28,28, 27,54, 18,27.

(R)-5-azido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-7** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-3**.

(S)-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (**INT-8**)



A una solución en agitación de (S)-5-azido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-6** (3,1 g, 15,63 mmol) en MeOH (50 ml) se añadieron Pd al 10 %/C (500 mg), (Boc)<sub>2</sub>O (6,83 g, 31,27 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3,16 g, 31,27 mmol). La mezcla de reacción se purgó y se lavó abundantemente con H<sub>2</sub> (3 x) y se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de 3 h la mezcla se filtró a través de celite, aclarando con MeOH. El filtrado de MeOH se concentró, se disolvió en EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) se concentró y se sometió a cromatografía (EA/hexanos). El material resultante se cristalizó en hexanos para proporcionar 3,45 g (81 %) de (S)-terc-butyl (5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato **INT-8** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: 272,34; encontrado 156,1 [M-NHBoc]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,77 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,06 - 2,85 (m, 2H), 2,07 (dt, J = 11,3, 5,1 Hz, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,38, 140,70, 139,12, 133,03, 131,63, 126,41, 117,62, 112,42, 79,62, 48,25, 29,75, 28,28, 27,77, 19,36. HPLC quiral: (S)-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo se eluyó con EtOH al 2,5 % en hexanos: 92,4 % de e.e., t<sub>R</sub> = 14,22 min.

(R)-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-9** se preparó de una manera análoga a partir de (R)-5-azido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carbonitrilo **INT-7**. HPLC quiral: 99,6 % de e.e., t<sub>R</sub> para el enantiómero (R) = 11,60 min.

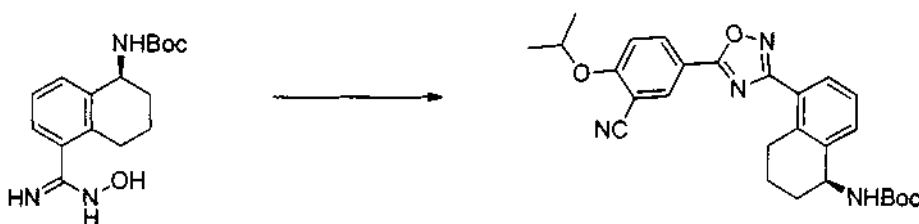
(S)-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (**INT-10**)



Se preparó usando el Procedimiento general 1. A una solución en agitación de (S)-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-8** (3,10 g, 11,38 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,77 g, 39,84 mmol) y NEt<sub>3</sub> (3,17 ml, 22,77 mmol). Después del calentamiento a 85°C durante 15 h, la mezcla se concentró, se redisolvió en DCM, y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (MeOH/ DCM) para proporcionar 3,56 g de (S)-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo en bruto **INT-10** (58 % de producto según el área UV), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 305,37; encontrado 306,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,00 min.

(R)-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-11** se preparó de una manera análoga a partir de (R)-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-9**.

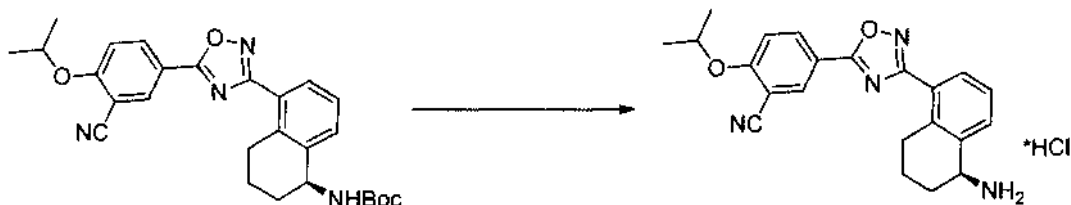
(S)-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (**INT-12**)



Se preparó usando el Procedimiento general 2. A una solución en agitación de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (556 mg, 2,72 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HOBt (476,6 mg, 3,53 mmol) y EDCI (677,9 mg, 3,53 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió (S)-(5-(N-hidroxicarbamimidóil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-10** (3,56 g en bruto, aproximadamente 2,99 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min más, la mezcla se calentó a 90°C durante 15 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 1,89 g (46 %) (S)-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-12** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 474,6; no M/Z observado, t<sub>R</sub> = 4,23 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 20,3, 12,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,06 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,97 - 1,78 (m, 3H), 1,53 - 1,43 (m, 15H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,64, 169,40, 162,69, 155,43, 138,65, 137,55, 134,04, 133,83, 131,68, 129,55, 126,08, 125,97, 116,74, 115,20, 113,53, 103,87, 79,44, 72,69, 48,97, 29,73, 28,40, 21,68, 19,71, 14,14.

(R)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-13** se preparó de una manera análoga a partir de (R)-(5-(N-hidroxicarbamimidóil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-11**.

(S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **4**)



A una solución en agitación de (S)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-12** (0,90 g, 1,9 mmol) en dioxanos (10 ml) se añadió HCl 4 N / dioxanos (2,5 ml). Después de agitar a 60°C durante 5,5 h, la mezcla se concentró para proporcionar 0,8 g (100 %) de la sal HCl de (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **4** en forma de un sólido de color blanco. Una muestra analíticamente pura se purificó por HPLC preparativa y la amina libre se preparó por reparto entre NaHCO<sub>3</sub> y EA. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 374,4; encontrado 358,1 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,45 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 2H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,98 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,11 (dt, J = 17,9, 5,5 Hz, 1H), 2,94 (dt, J = 13,9, 6,1 Hz, 1H), 2,18 - 1,88 (m, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 172,91, 168,60, 162,52, 137,73, 134,60, 134,09, 133,80, 132,08, 130,30, 126,29, 126,06, 115,92, 115,24, 114,93, 102,49, 72,54, 66,34, 48,02, 27,57, 26,54, 21,47, 17,68. HPLC quiral: (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo se eluyó con EtOH al 8 % en hexanos, con DEA al 0,3 % (Método quiral 1): 94,2 % de e.e., t<sub>R</sub> = 42,7 min.

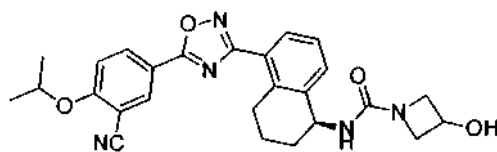
(R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **3** se preparó de una manera análoga a partir de (R)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-13**. HPLC quiral (Método quiral 1): 99,9 % de e.e., t<sub>R</sub> para el enantiómero (R) = 39,72 min.

### Procedimiento general 3. Preparación de tetrahidronaftaleno ureas

A una solución en agitación de CDI (1,2 equiv.) en DCM (0,16 M) se añadieron bien la solución de (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno amina (1 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (3 equiv.) en DCM (0,01 M). Después de agitar durante 15 h, esta solución se añadió a una segunda solución que contenía la amina adecuada (3 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (3 equiv.) en DCM (0,4 M), a temperatura ambiente. La mezcla resultante 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 HPLC preparativa.

Los compuestos **5 - 20** se prepararon usando el Procedimiento general 3.

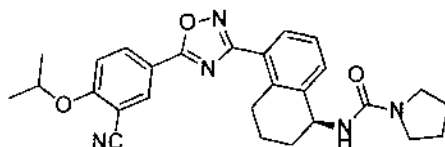
(S)-N-(5-(S-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (Compuesto **8**)



Se preparó usando el Procedimiento general 3: LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{26}H_{27}N_5O_4$ : 473,5; encontrado 474,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,21$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 20,1, 12,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,68 (tt, J = 6,7, 4,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 8,8, 4,1 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,10 - 2,92 (m, 1H), 2,16 - 1,96 (m, 1H), 1,99 - 1,64 (m, 4H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC quiral: (S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida se eluyó con 15 % de agua en MeOH, (Método quiral 2): 91,4 % de e.e.,  $t_R = 15,52$  min.

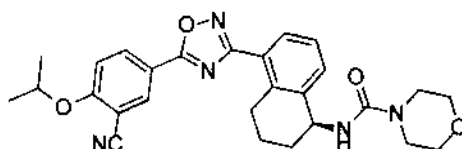
(R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida 7 se preparó de una forma análoga. HPLC quiral: 99,94 % de e.e.,  $t_R = 17,17$  min (Método quiral 2).

15 (S)-N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 12)



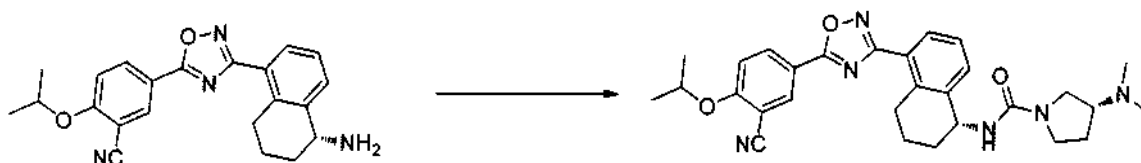
20 Se preparó usando el Procedimiento general 3: LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{27}H_{29}N_5O_3$ : 471,55; encontrado 472,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,78$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,25 - 5,12 (m, 1H), 4,79 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 21,8 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 3,23 - 3,09 (m, 1H), 3,02 (dt, J = 18,0, 6,0 Hz, 1H), 2,16 - 1,99 (m, 1H), 2,01 - 1,79 (m, 7H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

25 (S)-N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)morfolina-4-carboxamida (Compuesto 15)



30 Se preparó usando el Procedimiento general 3: LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{27}H_{29}N_5O_4$ : 487,5; encontrado 488,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,58$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 1H), 4,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 4H), 3,36 (dd, J = 11,6, 7,1 Hz, 4H), 3,16 (dt, J = 16,7, 5,4 Hz, 1H), 3,02 (dt, J = 12,6, 5,9 Hz, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

40 (R)-N-((R)-5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 20)



Se preparó usando el Procedimiento general 3: A una solución en agitación de CDI ((9,5 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) se añadieron gota a gota una solución de (R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo, sal HCl 3 (20 mg, 0,05 mmol) y  $Et_3N$  (20,3  $\mu$ l, 0,15 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, esta solución se añadió gota a gota a otra solución que contenía (R)-3-dimetilaminopirrolidina (18,6 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló por HPLC preparativa para

proporcionar 17,5 mg (70 %) de (R)-N-((R)-5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(dimetilamino) pirrolidina-1-carboxamida **20**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 514,6; encontrado 515,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,56 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (dt, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 10,4, 7,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 3H), 3,41 (dd, J = 17,5, 8,3 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,10 - 2,93 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,46 (m, 2H), 2,05 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,45 (dd, J = 13,9, 6,1 Hz, 6H).

**Procedimiento general 4.** Preparación de tetrahidronaftaleno amidas mediante cloruros de ácido

A una solución en agitación de (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno amina HCl (1 equiv.) en DCM se añadieron un cloruro de ácido (2 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y la mezcla se purificó por HPLC preparativa.

Los compuestos **21** - **25** se prepararon usando el Procedimiento general 4.

(R)-N-(S-(S-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (Compuesto **21**)



Se preparó usando el Procedimiento general 4: A una solución en agitación de (R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo HCl **3** (20 mg, 0,05 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadieron cloruro de acetilo (7 µl, 0,10 mmol) y NEt<sub>3</sub> (14 µl, 0,10 mmol). Después de agitar durante 1 h, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 11,3 mg (56 %) de (R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida **21**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 416,5; encontrado 417,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,56 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,36 - 5,21 (m, 1H), 4,79 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 3,16 (dt, J = 17,9, 6,0 Hz, 1H), 3,03 (dt, J = 18,2, 6,3 Hz, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 4H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

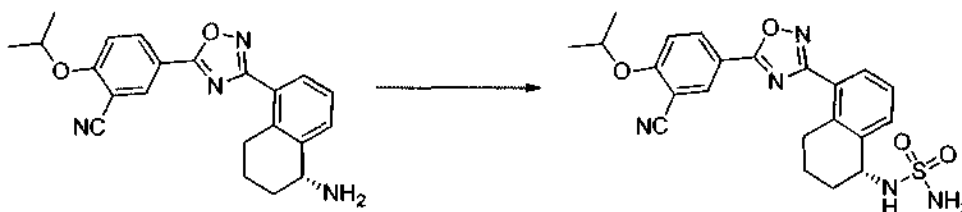
(S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida **22** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo HCl **4**.

**Procedimiento General 5.** Preparación de tetrahidronaftaleno sulfamidas

A una solución de (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno amina HCl (1 equiv.) en dioxano se añadieron sulfamida (5 equiv.) y DIEA (3 equiv.). La reacción se agitó a 110°C durante 18 h. El disolvente se evaporó y la mezcla se purificó por HPLC preparativa.

Los compuestos **26** y **27** se prepararon usando el Procedimiento general 5.

(R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamida (Compuesto **26**)



Se preparó usando el Procedimiento general 5: A una solución en agitación de (R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo HCl **3** (50 mg, 0,12 mmol) en dioxano (3 ml) se añadieron sulfamida (58 mg, 0,61 mmol) y DIEA (47,2 µl, 0,37 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 14 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 22,8 mg (42 %) de (R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamida **26**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 453,5; encontrado 454,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,47 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8

Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,78 (ddd, J = 13,4, 11,7, 5,7 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 19,8 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,19 (dt, J = 18,0, 5,6 Hz, 1H), 3,02 (dt, J = 18,2, 7,2 Hz, 1H), 2,23 - 2,03 (m, 2H), 1,92 (dt, J = 12,4, 6,3 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

- 5 (S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamida **27** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo HCL **4**.

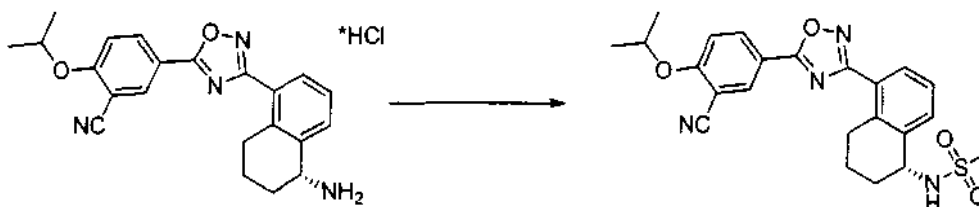
**Procedimiento general 6.** Preparación de tetrahidronaftaleno sulfonamidas mediante cloruros de sulfonilo

- 10 A una solución de (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno amina HCl (1 equiv.) en DCM (0,05 M) se añadió TEA (2 equiv.) y el cloruro de sulfonilo adecuado (1-2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto se aisló después de la purificación mediante HPLC preparativa.

- 15 Los compuestos **28 - 33** se prepararon usando el Procedimiento general 6.

(R)-N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanosulfonamida (Compuesto **28**)

20

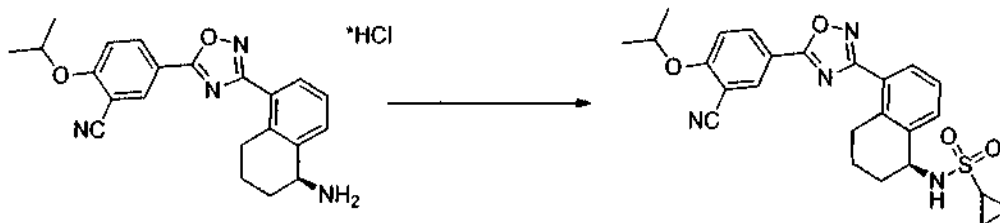


- 25 Se preparó usando el Procedimiento general 6: A una solución en agitación de clorhidrato de (R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **3** (20 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C se añadió TEA (20 µl, 0,15 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (4,5 µl, 0,06 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 12,8 mg (58 %) de (R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanosulfonamida **28**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 452,5; encontrado 453,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,68 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 4,88 - 4,70 (m, 1H), 4,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,19 (dt, J = 18,0, 5,9 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,14 (ct, J = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 3H), 1,47 (t, J = 5,5 Hz, 6H).

- 35 (S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanosulfonamida **29** se preparó de una manera análoga a partir de clorhidrato de (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **4**.

(S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-metoxietanosulfonamida (Compuesto **31**)

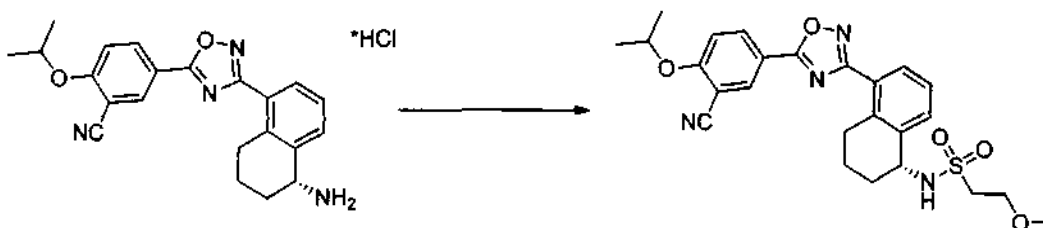
40



Preparado mediante el Procedimiento general 6 usando cloruro de ciclopropanosulfonilo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 478,6; encontrado 479,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,84 min.

45

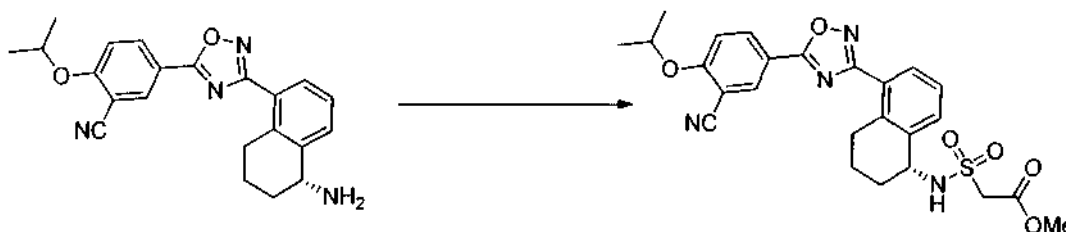
(R)-N-(S-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-metoxietanosulfonamida (Compuesto **32**)



Preparando mediante el Procedimiento general 6 usando cloruro de 2-metoxietanosulfonilo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 496,58; encontrado 519,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,83 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 2H), 4,68 - 4,60 (m, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,47 - 3,31 (m, 5H), 3,17 (dt, J = 18,0, 6,0 Hz, 1H), 3,02 (dt, J = 18,1, 6,7 Hz, 1H), 2,20 - 1,82 (m, 4H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC quiral: (R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-metoxietanosulfonamida **32** se eluyó con agua al 10 % en MeOH, (Método quiral 2): 99,98 % de e.e., t<sub>R</sub> = 21,07 min.

(S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-metoxietanosulfonamida **33** se preparó de una manera análoga a partir de **4**. HPLC quiral: 99,04 % de e.e., t<sub>R</sub> = 18,57 min (Método quiral 2).

(R)-2-(N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acetato de metilo (**INT-14**)



Se preparó usando el Procedimiento general 6: A una solución en agitación de clorhidrato de (R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **3** (0,15 g, 0,37 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron TEA (76 µl, 0,55 mmol) y 2-(clorosulfonyl)acetato de metilo (76 mg, 0,44 mmol). Se añadió más cantidad de TEA y 2-(clorosulfonyl)acetato de metilo para impulsar la reacción hasta su finalización en 24 h. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre DCM y una solución acuosa se añadió NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (EA/hexanos) para dar 0,11 g (57 %) de (R)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acetato de metilo **INT-14**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 510,6; encontrado 511,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,73 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (dc, J = 18,3, 5,9 Hz, 2H), 4,25 - 4,00 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,20 (dt, J = 18,1, 5,9 Hz, 1H), 3,12 - 2,97 (m, 1H), 2,22 - 2,01 (m, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

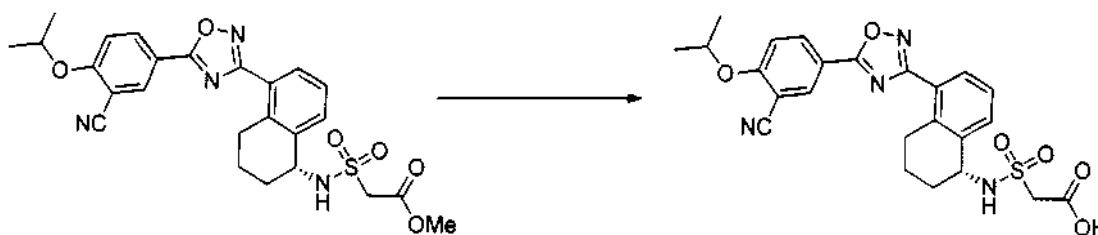
(S)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acetato de metilo **INT-15** se preparó de una manera análoga a partir de clorhidrato de (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **4**.

#### Procedimiento General 7. Preparación de tetrahidronaftaleno sulfonamida ácidas

A una solución en agitación de éster de (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno sulfonamida (1 equiv.) en MeOH (0,2 M) se añadió 6N NaOH (2 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción en bruto se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con DCM y EA. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se aisló después de la purificación mediante HPLC preparativa.

Los compuestos **34** y **35** se prepararon usando el Procedimiento general 7.

Ácido (R)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acético (Compuesto 34)



5

Se preparó usando el Procedimiento general 7: A una solución en agitación de (R)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acetato de metilo **INT-14** (0,082 g, 0,16 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadió NaOH 6 N (0,08 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción en bruto se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con DCM y EA. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró, y se aisló después de la purificación mediante HPLC preparativa para dar 0,057 g (72 %) de ácido (R)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acético **34**. Se preparó una muestra analíticamente pura mediante purificación con HPLC preparativa. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 496,5; encontrado 520,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,47 min.

10

15 El ácido (S)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acético **35** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acetato de metilo **INT-15**.

**Procedimiento general 8.** Preparación de alcoholes de tetrahidronaftaleno sulfonamida

20

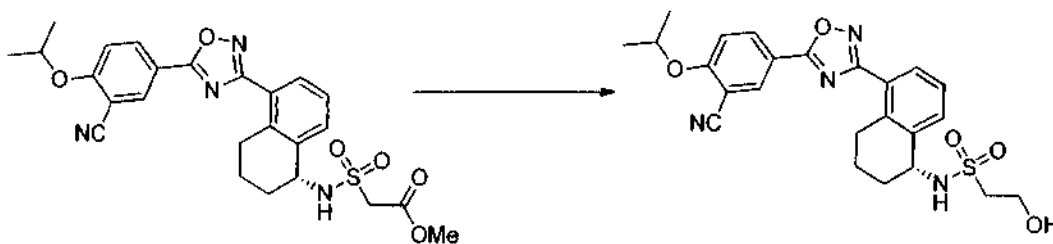
A una solución en agitación de cualquiera de éster de (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno sulfonamida (1 equiv.) en THF (0,06 M) se añadió borohidruro sódico (2,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75°C y se añadió metanol (1 equiv.) gota a gota. Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró y se purificó por HPLC preparativa.

25

Los compuestos **36** y **37** se prepararon usando el Procedimiento general 8.

(R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida (Compuesto 37)

30



Se preparó usando el Procedimiento general 8: A una solución en agitación de (R)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acetato de metilo **INT-14** (0,025 g, 0,05 mmol) en THF (25 ml) se añadió borohidruro sódico (0,05 g, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75°C y se añadió metanol (0,02 ml, 0,05 mmol). Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 16,0 mg (66 %) de (R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida **37**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 482,6; encontrado 505,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,46 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (dd, J = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 1H), 7,95 (dt, J = 7,7, 3,9 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,80 (m, 3H), 4,12 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,46 - 3,28 (m, 2H), 3,17 (dt, J = 18,0, 5,9 Hz, 1H), 3,02 (dt, J = 18,1, 6,8 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,82 (m, 3H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,82, 169,22, 162,81, 137,73, 136,90, 134,12, 133,89, 132,15, 130,28, 126,46, 126,33, 116,65, 115,22, 113,57, 103,93, 72,78, 57,32, 56,17, 52,54, 30,60, 28,06, 21,72, 19,04. HPLC quiral: (R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-hidroxietano sulfonamida **37** se eluyó con agua al 15 % en MeOH, (Método quiral 2): 99,82 % de e.e., t<sub>R</sub> = 22,23 min.

35

40

45

(S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida **36** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acetato de metilo **INT-15**. HPLC quiral: 91,7 % de e.e., t<sub>R</sub> = 19,83 min (Método quiral 2).

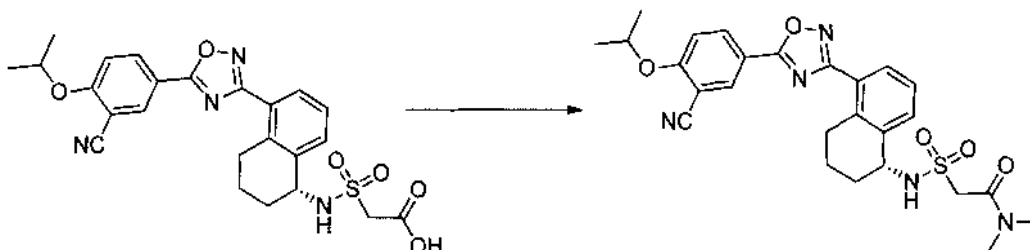
50

**Procedimiento General 9.** Preparación de amidas de tetrahidronaftaleno sulfonamida

A una solución en agitación de cualquiera de ácido (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno sulfonamida (1 equiv.) en DMF (0,25 M) se añadieron 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 en bruto se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se purificaron por HPLC preparativa.

Los compuestos **38 - 43** se prepararon usando el Procedimiento general 9.

- 10 (R)-2-(N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto **40**)

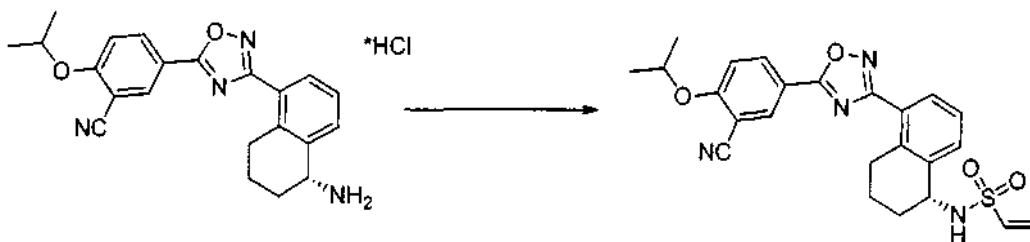


- 15 Se preparó usando el Procedimiento general 9: A una solución en agitación de ácido (R)-2-(N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)acético **34** (15 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (6,1 mg, 0,05 mmol) y EDC (8,7 mg, 0,05 mmol). Después de 5 min, se añadió dimetilamina (solución al 40 % en peso en THF, 50 µl, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción en bruto se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron por HPLC preparativa para dar 4,41 mg (28 %) de (R)-2-(N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)-N,N-dimetilacetamida **40**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 523,6; encontrado 546,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,58 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 17,3 Hz, 1H), 4,88 - 4,73 (m, 2H), 4,27 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 4H), 3,09 - 2,97 (m, 4H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 2,10 - 1,84 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,75, 169,37, 163,15, 162,77, 137,79, 136,92, 134,13, 133,90, 132,50, 130,18, 126,36, 126,17, 116,79, 115,25, 113,55, 103,96, 72,74, 55,46, 53,05, 38,22, 35,98, 29,84, 28,10, 21,73, 19,10.

- 30 ((S)-2-(N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil)-N,N-dimetilacetamida **41** se preparó de una manera análoga a partir de ácido (S)-2-(N-(S-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfamoil) acético **35**.

(R)-N(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etenosulfonamida **INT-16**

35



A una solución agitada de clorhidrato de (R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **3** (100 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se añadieron TEA (170 µl, 1,2 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (76 µl, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró y el producto se purificó por cromatografía (EA/hexano) para dar 83,0 mg (75 %) de (R)-N(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etenosulfonamida **INT-16** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 464,5; encontrado 465,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,83 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,66 (dt, J = 26,0, 13,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 4,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,18 (dt, J = 18,1, 5,8 Hz, 1H), 3,02 (dt, J = 18,1, 6,8 Hz, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

- 50 (S)-N(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etenosulfonamida **INT-17**



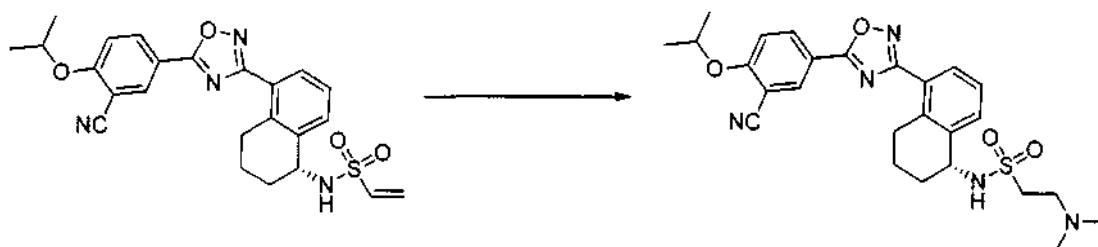
se preparó de una manera análoga a partir de clorhidrato de (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **4**.

**Procedimiento General 10.** Preparación de tetrahidronaftaleno sulfonamidas mediante la adición de Michael

5 A una solución en agitación de cualquiera de (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno vinil sulfonamida (1 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadieron TEA (5 equiv.) y la amina adecuada (5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. los productos se purificaron por HPLC preparativa.

10 Los compuestos **44** - **47** se prepararon usando el Procedimiento general 10.

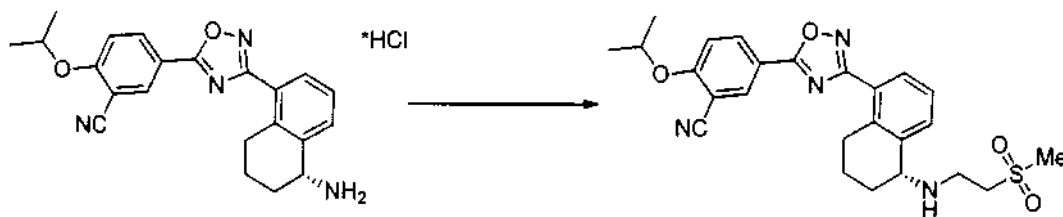
(R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(dimetilamino)etanosulfonamida (Compuesto **44**)



15 Se preparó usando el Procedimiento general 10. A una solución de ((R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) etenosulfonamida **INT-16** (40 mg, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió metilamina 2 N en THF (0,22 ml, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 24,6 mg (54 %) de la sal de TFA de (R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(dimetilamino)etanosulfonamida **44** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{26}H_{31}N_5O_4S$ : 509,6; encontrado 510,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,61$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8,41 - 8,32 (m, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 7,92 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 14,5, 7,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,86 - 4,64 (m, 2H), 3,61 (ddt, J = 27,2, 13,7, 7,8 Hz, 4H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 3,10 - 2,91 (m, 1H), 2,93 (d, J = 30,3 Hz, 6H), 2,09 (ddd, J = 28,4, 16,5, 12,3 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 15,1, 8,3, 3,5 Hz, 3H), 1,46 (t, J = 6,0 Hz, 6H).

20 (S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(dimetilamino) etanosulfonamida **45** se preparó de forma análoga a partir de ((S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) etenosulfonamida **INT-17**.

(R)-2-isopropoxi-5-(3-(5-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto **48**)

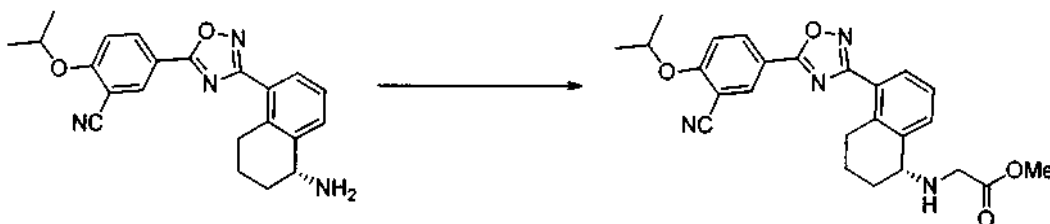


35 A una solución de clorhidrato de (R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **3** (20 mg, 0,05 mmol) en DMA (0,5 ml) se añadió TEA (136  $\mu$ l, 0,97 mmol) y metilvinilsulfona (52 mg, 0,5 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar (R)-2-isopropoxi-5-(3-(5-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo **48**. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{25}H_{28}N_4O_4S$ : 480,6; encontrado 481,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,58$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,37 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 4,53 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 15,3, 4,0 Hz, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,33 - 3,17 (m, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 3,04 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,16 (ddd, J = 29,6, 18,8, 12,2 Hz, 2H), 2,00 (dd, J = 36,4, 18,4 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

(S)-2-isopropoxi-5-(3-(5-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo, el compuesto **49** se preparó de una manera análoga a partir de clorhidrato de (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **4**.

50

(R)-2-((S)-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo (**INT-18**)

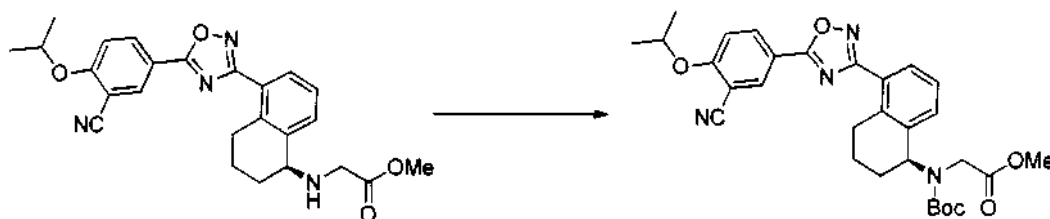


5 A una solución en agitación de (R)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **3** (119 mg, 0,32 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5,0 ml) se añadió bromoacetato de metilo (53,5 µl, 0,35 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1,27 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla se diluyó con salmuera y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido bruto resultante se purificó por  
10 cromatografía (MeOH / DCM) para proporcionar 113,1 mg (79 %) de (R)-2-((S)-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-18**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 446,5; encontrado 447,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,52 min.

15 (S)-2-((S)-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-19** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-5-(3-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **4**.

(S)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(S-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo (**INT-20**)

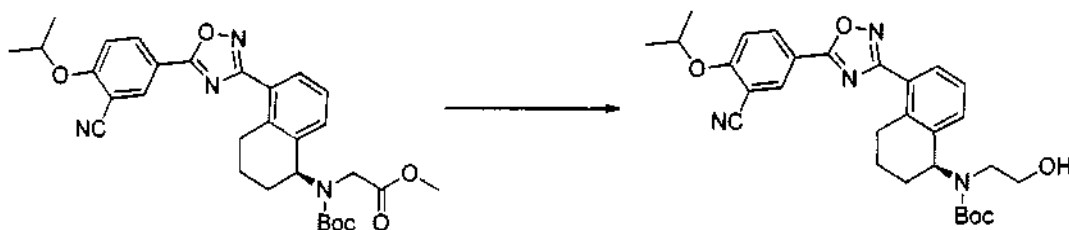
20



25 A una solución agitada de (S)-2-((S)-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-19** (128,0 mg, 0,29 mmol) en DCM (6,0 ml) se añadió Boc anhídrido (125,1 mg, 0,57 mmol) y TEA (120 µl, 0,86 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla se concentró. El sólido bruto resultante se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 119 mg (76 %) de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(S-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-20**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 546,61; no M/Z observado, t<sub>R</sub> = 4,32 min.

30 (R)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(S-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-21** se preparó de una manera análoga a partir de (R)-2-((S)-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-18**.

35 (S)-5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (**INT-22**)



40 A una solución en agitación de (S)-2-((S)-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-20** (35 mg, 0,06 mmol) en THF (6,0 ml) a 75°C se añadió borohidruro sódico (6 mg, 0,16 mmol). Después de agitar durante 0,5 h, se añadió MeOH (7,7 µl, 0,19 mmol) y la mezcla se calentó durante 1,5 h más. La mezcla se concentró y el sólido resultante se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 16 mg (48 %) de (S)-5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo **INT-22**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 518,6; encontrado  
45 419,2 [M-Boc+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,10 min.

(R)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-hidroxietyl)carbamato de terc-butilo **INT-23** se preparó de una manera análoga a partir de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-21**.

#### 5 Procedimiento general 11: Desprotección con Boc de tetrahidronaftaleno aminas

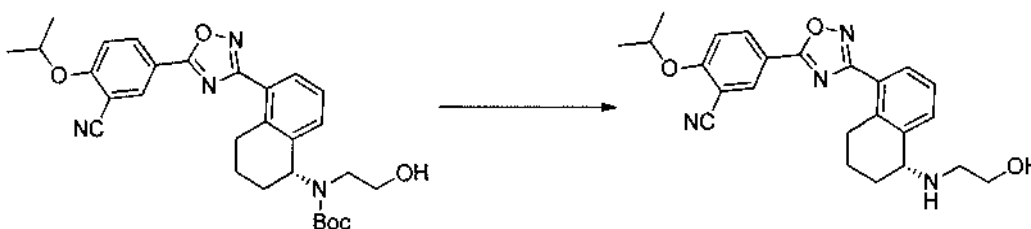
A una solución en agitación de (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno amina protegida con Boc en dioxano se añadió HCl 4 N / dioxanos (4-10 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa.

10

Los compuestos **50** - **53** se prepararon usando el Procedimiento general 11,

(R)-5-(3-(5-((2-hidroxietyl)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **50**)

15



Se preparó usando el Procedimiento general 11. A una solución agitada de (R)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-hidroxietyl)carbamato de terc-butilo **INT-23** (15 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió HCl 4 N / dioxanos (116 µl, 0,116 mmol). Después del calentamiento a 50°C durante 18 h, la mezcla se concentró y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 9,53 mg (79 %) de (R)-5-(3-(5-((2-hidroxietyl)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **50**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 418,5; encontrado 419,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,52 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,88 - 4,70 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,78 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,24 (dt, J = 18,0, 5,6 Hz, 1H), 3,18 - 2,89 (m, 3H), 2,16 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,10 - 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

20

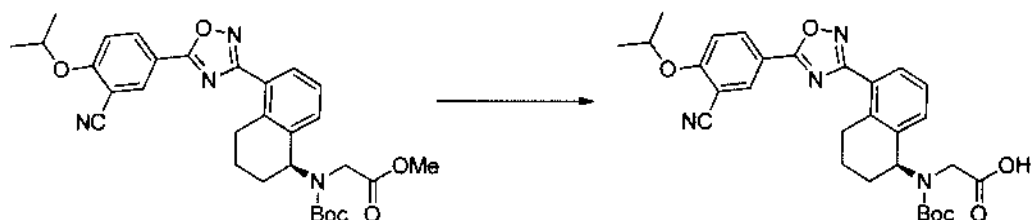
25

(S)-5-(3-(5-((2-hidroxietyl)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **51** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-hidroxietyl)carbamato de terc-butilo **INT-22**.

30

ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético (**INT-24**)

35

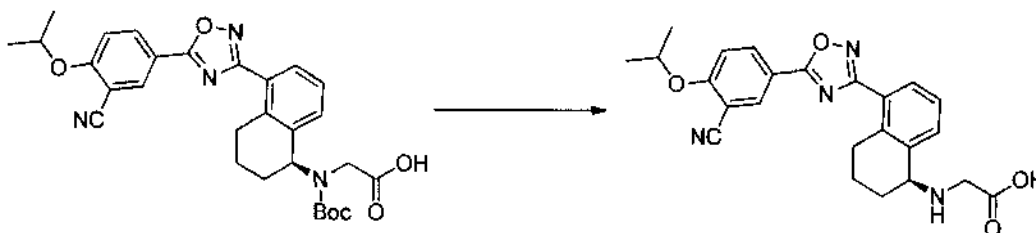


A una solución en agitación de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-20** (93,2 mg, 0,17 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió 10 gotas de NaOH 1 N. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se neutralizó con HCl 1 N. La solución acuosa se extrajo con DCM y EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar 61 mg (67 %) de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético **INT-24** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 532,6; encontrado 358,1 [ácido M-2-((terc-butoxicarbonil)amino)acético]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,97 min.

45

El ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético **INT-25** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acetato de metilo **INT-21**.

Ácido (S)-2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético (Compuesto **53**)



5 Se preparó usando el Procedimiento general 11. Una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético **INT-24** (30 mg, 0,06 mmol) en HCl 4 N/ dioxanos (200 µl, 50 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 21 mg (67 %) de ácido (S)-2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético **53** en forma de la sal TFA. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 432,5; encontrado 358,1 [ácido M-2-aminoacético]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,65 min.

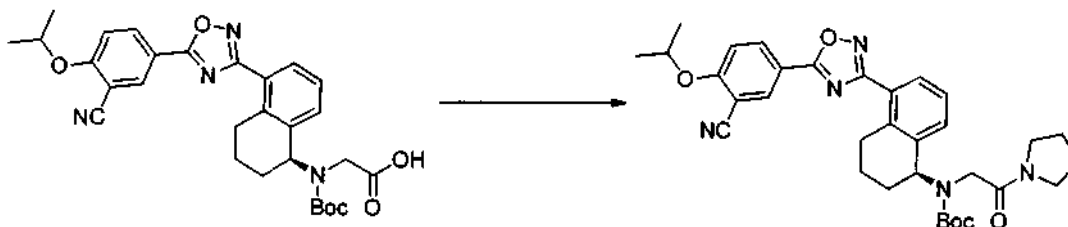
10 El ácido (R)-2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-il) amino)acético **52** se preparó de una manera análoga a partir de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético **INT-25**.

**Procedimiento general 12:** Preparación de amidas de tetrahidronaftaleno amino

20 Al (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno aminoácido DMF protegido con Boc se añadieron N-hidroxibenzotriazol (2 equiv.) y EDC (2 equiv.). Después de 10 min, se añadió la amina adecuada (10 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron por HPLC preparativa.

Los compuestos **54** y **55** se prepararon usando el Procedimiento general 12.

25 (S)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (**INT-26**)

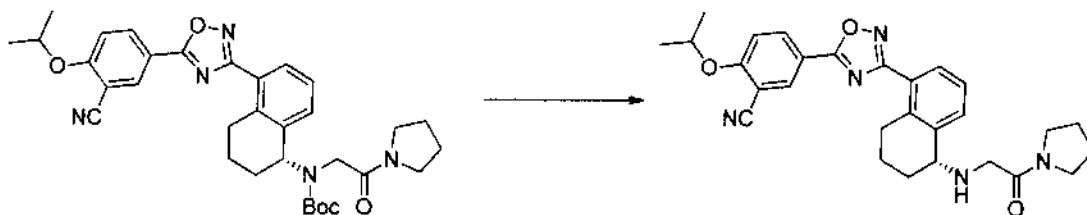


30 Se preparó usando el Procedimiento general 12. A una solución en agitación de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético **INT-24** (30 mg, 0,06 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadieron N-hidroxibenzotriazol (15,21 mg, 0,11 mmol) y EDC (21,63 mg, 0,11 mmol). Después de 10 min, se añadió pirrolidina (46 µl, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción en bruto se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron por HPLC preparativa para dar 26,9 mg (82 %) de (S)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 585,7; encontrado 358,1 [M-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,18 min.

40 (R)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo **INT-27** se preparó de una manera análoga a partir de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)acético **INT-25**.

45

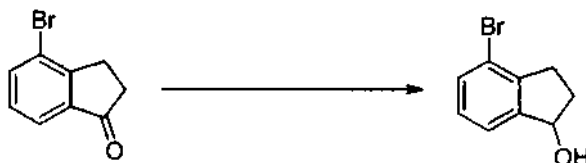
(R)-2-isopropoxi-S-(3-(S-((2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto **54**)



5 Se preparó usando el Procedimiento general 11. Una solución de (R)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) (2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo **INT-27** (18 mg, 0,03 mmol) en HCl 4 N/ dioxanos (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 12 mg (68 %) de (R)-2-isopropoxi-5-(3-(5-((2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo **54** en forma de la sal TFA. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{28}H_{31}N_5O_3$ : 485,6; encontrado 486,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,60$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,87 - 4,68 (m, 2H), 3,98 - 3,80 (m, 2H), 3,53 - 3,03 (m, 7H), 2,17 (ddd, J = 17,7, 10,4, 5,5 Hz, 3H), 2,04 - 1,79 (m, 5H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

15 (S)-2-isopropoxi-5-(3-(5-((2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo **55** se preparó de una manera análoga a partir de (S)-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo **INT-26**.

20 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**INT-28**)



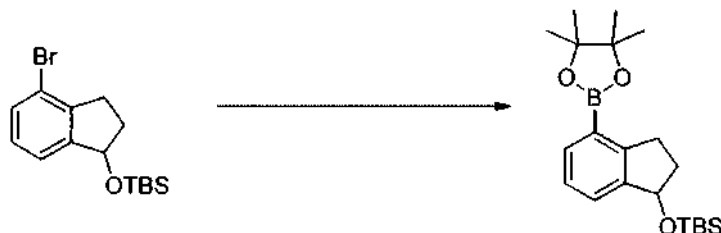
25 A una solución en agitación de 4-bromoindanona (3 g, 14,2 mmol) en EtOH anhidro (30 ml) se añadieron borohidruro sódico (0,36 g, 9,5 mmol) y gel de sílice (2 g) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 20 min y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se concentró para retirar EtOH. La capa acuosa se extrajo con EA y la fase orgánica se secó con  $MgSO_4$ . Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía (EA / hexano) para producir 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol **INT-28** (2,56 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_9H_9BrO$ : 213,1; encontrado 195,0  $[M-H_2O]^+$ ,  $t_R = 3,07$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35 (d, J = 7,9, 1H), 7,27 (d, J = 7,4, 1H), 7,05 (t, J = 7,7, 1H), 5,23 (t, J = 6,2, 1H), 3,00 (ddd, J = 16,6, 8,8, 4,6, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 1H), 2,45 (dddd, J = 13,2, 8,4, 7,0, 4,6, 1H), 1,96 - 1,70 (m, 2H).

35 (4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano (**INT-29**)



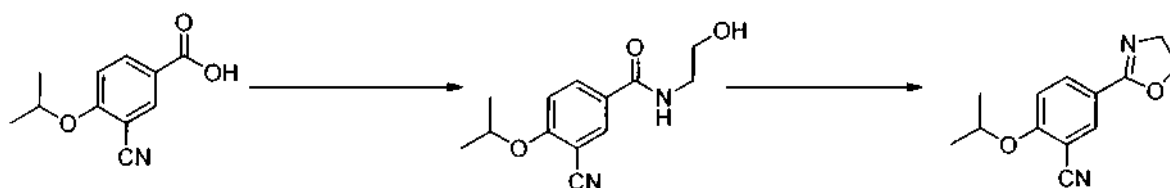
40 A una solución de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol **INT-28** (2,56 g, 12,0 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron TBDMSCI (2,17 g, 14,4 mmol) e imidazol (2 g, 30,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron con  $MgSO_4$ . El producto en bruto se purificó por cromatografía (EA / hexano) para proporcionar (4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano **INT-29** (3,3 g, 84 %) en forma de un aceite transparente. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{15}H_{23}BrOSi$ : 327,3; encontrado 195,0  $[M-OTBS]^+$ ,  $t_R = 3,07$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,85 (ddd, J = 16,4, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 2,57 (dt, J = 16,5, 8,3 Hz, 1H), 2,36 - 2,17 (m, 1H), 1,76 (dtd, J = 12,8, 8,8, 7,1 Hz, 1H), 0,83 - 0,72 (m, 9H), 0,05 - -0,06 (m, 6H).

*terc-butildimetil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)silano (INT-30)*



- 5 Una solución de (4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano **INT-29** (50 mg, 0,15 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (42 mg, 0,16 mmol) y acetato potásico (45 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) anhidro se desgasificó haciendo pasar N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. A continuación se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con EA (10 ml), y se filtró a través de celite para retirar los sólidos. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar *terc-butildimetil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il-oxi)silano* **INT-30** (26 mg, 45 %) en forma de un semisólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>BO<sub>3</sub>Si: 374,4; encontrado 245,0 [M-OTBS]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,07 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 - 7,43 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 11,0, 4,2 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 5,06 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,11 (ddd, J = 16,8, 8,9, 3,0 Hz, 1H), 2,72 (dt, J = 16,8, 8,3 Hz, 1H), 2,22 (dddd, J = 12,6, 7,9, 7,1, 3,1 Hz, 1H), 1,71 (dtd, J = 12,6, 8,8, 7,0 Hz, 1H), 1,21 - 1,10 (m, 12H), 0,81 - 0,71 (m, 9H), 0,03 - 0,07 (m, 6H).

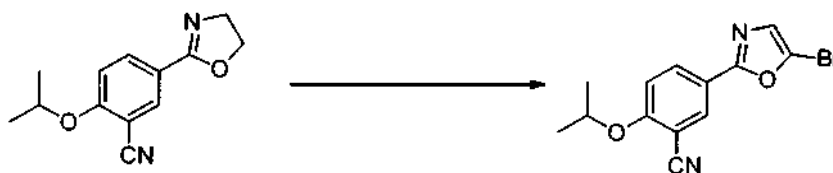
*5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (INT-31)*



- 20 A una solución en agitación de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (1,0 g, 4,8 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,7 g, 29,2 mmol) seguido de dos gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se volvió a disolver en DCM (10 ml). Se añadieron etanolamina (0,6 g, 9,7 mmol) y TEA (1,45 g, 14,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 1,0 g (83 %) de 3-ciano-N-(2-hidroxiethyl)-4-isopropoxibenzamida que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 248,3; encontrado 249,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,41 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 - 7,79 (m, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,65 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 10,2, 5,5 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 6H).

- 30 La 3-ciano-N-(2-hidroxiethyl)-4-isopropoxibenzamida se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió cloruro de tionilo (1,43 g, 12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se inactivó a 0°C con agua (200 μl) y una solución de NaOH 6 N (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Las capas acuosas se extrajeron con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub> para proporcionar 570 mg (61 %) para dos etapas de 5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-31**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 230,3; encontrado 231,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,50 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 - 7,86 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 14,3, 4,9 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 5,5 Hz, 6H).

40 *5-(5-bromooxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (INT-32)*



- 45 Una solución en agitación de 5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-31** (420 mg, 1,82 mmol), N-bromosuccinamida (990 mg, 5,56 mmol) y azoisobutironitrilo (14,9 mg, 0,09 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se calentó a 80°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se lavó con tiosulfato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó con

MgSO<sub>4</sub>. El producto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 300 mg (55 %) de 5-(5-bromooxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-32** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 307,1; encontrado 309,0 [M+2]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,79 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 - 7,93 (m, 2H), 7,08 - 6,85 (m, 2H), 4,81-4,47 (m, 1H), 1,38 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 6H).

5

**Procedimiento general 13:** Acoplamiento de bromuro heterocíclico a boronato de indanol

Un vial para microondas de 20 ml se cargó secuencialmente con bromuro heterocíclico (1 equiv.), (R)- (S)- o indanol dioxaborolano racémico (1 equiv.), DME / H<sub>2</sub>O (3:1, 0.05 M) y carbonato potásico (3 equiv.). La mezcla se desgasificó haciendo burbujear N<sub>2</sub> gas a través de la solución en agitación durante 10 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.07 equiv.) y la mezcla se desgasificó durante 2 min más. El vial se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 100°C hasta que la reacción se completó (40-60 min). Se añadió bromuro adicional en caso de necesidad. El vial se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EA (10 x volumen), se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA / hexanos).

10

15

5-(5-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (**INT-33**)



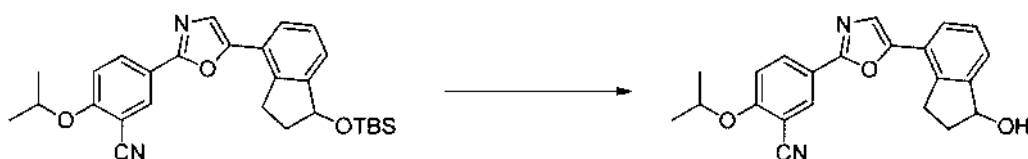
20

Se preparó usando el Procedimiento general 13. Un vial para microondas de 20 ml se cargó con 5-(5-bromooxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-32** (200 mg, 0,65 mmol), terc-butildimetil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)silano **INT-30** (243 mg, 0,65 mmol), carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) y una mezcla 3:1 de dimetiletilenglicol / H<sub>2</sub>O (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó haciendo burbujear N<sub>2</sub> gas a través de la solución en agitación durante 10 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y la solución se desgasificó durante 2 min más. El vial se sometió a irradiación de microondas a 100°C durante 40 min. El vial se enfrió a 0°C y el sólido resultante obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo, y se secó para proporcionar 290 mg (94 %) de 5-(5-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-33** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si: 474,7; encontrado 475,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 5,90 min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 - 7,96 (m, 2H), 7,57 - 7,42 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 6,90 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,57 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J = 16,1, 9,1, 3,1 Hz, 1H), 2,78 (dt, J = 16,1, 8,1 Hz, 1H), 2,43 - 2,24 (m, 1H), 1,84 (ddd, J = 15,8, 12,8, 8,9 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 5,8 Hz, 6H), 0,86 - 0,61 (m, 9H), 0,06 - -0,14 (m, 6H).

25

30

35 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **56**)



40

A una solución de 5-(5-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-33** (350 mg, 0,737 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3,6 ml, 3,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de inactivar con salmuera (5 ml). El THF se retiró al vacío, el residuo se diluyó con agua (5 ml), y la capa acuosa se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se purificaron por cromatografía para proporcionar 220 mg (63 %) de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **56** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 360,4; encontrado 343,0 [M-OH]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,30 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,78 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,30 (ddd, J = 16,4, 8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,13 - 2,94 (m, 1H), 2,64 (dddd, J = 13,3, 8,4, 7,1, 4,8 Hz, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,46 (dd, J = 13,9, 6,0 Hz, 6H).

50

**Procedimiento General 14.** Preparación de indanoaminas mediante desplazamiento de cloruro

A una solución en agitación de indanoalcohol (1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de tionilo (2 equiv.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el cloruro bruto se redisolvió en dimetil acetamida (1 ml). Se añadieron diisopropil etilamina (3 equiv.) y la amina adecuada (3 equiv.) y

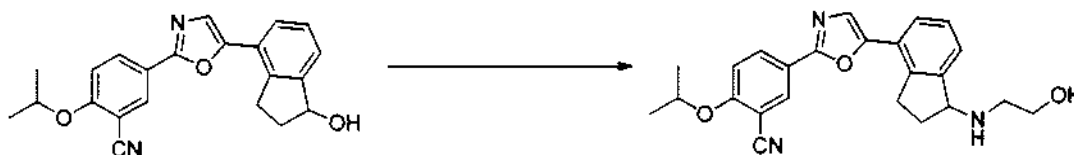
55

las mezclas de reacción se agitaron a 70°C durante una noche. Las mezclas de reacción se inactivaron con agua (200 µl) y se purificaron por HPLC preparativa.

Los compuestos **57**, **58**, y **61** - 64 se prepararon usando el Procedimiento general 14.

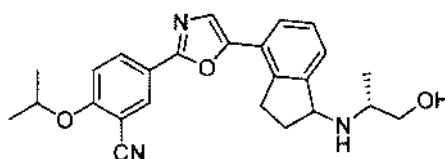
5

5-(5-(1-(2-hidroxi-etilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **57**)



10 Se preparó usando el Procedimiento general 14. A una solución en agitación de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **56** (50 mg, 0,1 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de tionilo (25 mg, 0,21 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el cloruro bruto se redisolvió en dimetil acetamida (3 ml). Se añadieron isopropil etilamina (40,8 mg, 0,316 mmol) y etanolamina (19,3 mg, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y después se secaron con MgSO<sub>4</sub>. El producto se purificó por cromatografía (10 % MeOH / DCM) para proporcionar 25 mg (60 %) de 5-(5-(1-(2-hidroxi-etilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **57**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 403,5; encontrado 404,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,41 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,18 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 2H), 4,70 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,40 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,18 - 2,95 (m, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 1H), 2,73 - 2,54 (m, 2H), 2,38 - 2,16 (m, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,35, 159,17, 151,04, 146,60, 139,78, 132,16, 127,43, 125,59, 125,07, 123,99, 120,49, 116,10, 113,90, 103,77, 72,60, 62,95, 61,51, 48,70, 33,27, 31,29, 29,91, 22,02.

25 5-(5-(1-((R)-1-hidroxi-propan-2-ilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **58**)



30 Se preparó usando el Procedimiento general 14. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 417,5; encontrado 418,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,49 min.

(R)-N-((R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**INT-34**)



35

A una solución en agitación de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5,0 g, 23,6 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfamida (3,15 g, 26,0 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió tetraetóxido de titanio (8,1 g, 35,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. A esta mezcla se añadió THF (40 ml) y la solución resultante se enfrió a -78°C. Se añadió borohidruro sódico (3,5 g, 94,7 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de inactivar con salmuera tartrato de potasio sodio. Se añadió EA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que precipitaron las sales de Ti. Las capas orgánicas se decantaron, y se lavaron sucesivamente con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, agua, y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de una capa de MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para producir (R)-N-((R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida **INT-34** en forma de un sólido (3,14 g, 42 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNOS: 317,3; encontrado 318,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,59 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 7,5, 1H), 7,34 (d, J = 7,9, 1H), 7,05 (t, J = 7,7, 1H), 4,96 - 4,77 (m, 1H), 3,39 (d, J = 6,8, 1H), 3,06 - 2,86 (m, 1H), 2,82 - 2,60 (m, 1H), 2,50 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,81 (m, 1H), 1,16 (s, 9H).

50



(S)-N-((S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida **INT-35** se puede fabricar de manera análoga usando (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

(R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (**INT-36**)

5



10

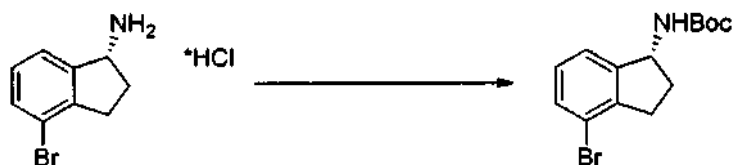
A la (R)-N-((S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida **INT-34** (3,14 g, 9.9 mmol) bruta en MeOH (10 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (7,5 ml, 30 mmol) y la suspensión de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con MeOH (5 ml), se enfrió a 0°C, y se filtró para eliminar los subproductos de Ti. El filtrado se concentró y el sólido resultante se calentó a temperatura de reflujo en acetonitrilo (60 ml) durante 30 min y después se enfrió a 0°C. El sólido de color blanco resultante se recogió para producir la sal HCl de (R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina **INT-36** (1,55 g, 63 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>BrN: 212,1; encontrado 197,0 [M-NH]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,75 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,07 (m, 1H), 4,81 (dd, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,25 - 2,64 (m, 3H), 2,59 - 2,32 (m, 1H), 2,21-1,69 (m, 1H).

15

(S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina **INT-37** se puede preparar de una manera análoga a partir de (S)-N-((S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida **INT-35**.

20

(R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (**INT-38**)



25

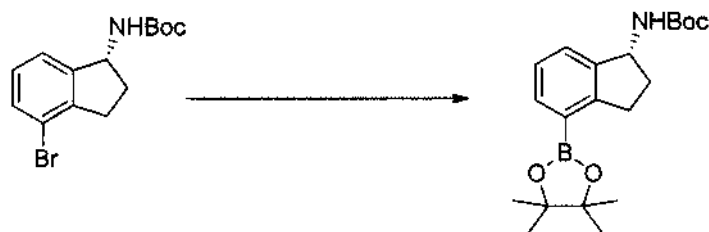
Al (R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina HCl **INT-36** en bruto (1,55 g, 6,2 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se añadió TEA (1,38 g, 13,7 mmol) seguido de Boc anhídrido (1,49 g, 6,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, y las capas orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El producto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar (R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-38** (1,63 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>: 312,20; encontrado 197,0 [M-NHBoc]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,97 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 7,02 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,30 - 5,07 (m, 1H), 4,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,93 (ddd, J = 16,5, 9,0, 3,4 Hz, 1H), 2,75 (dt, J = 16,5, 8,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,43 (m, 1H), 1,73 (dc, J = 13,1, 8,4 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

30

35

(S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-39** se puede fabricar de una manera análoga a partir de (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina **INT-37**.

(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (**INT-40**)



40

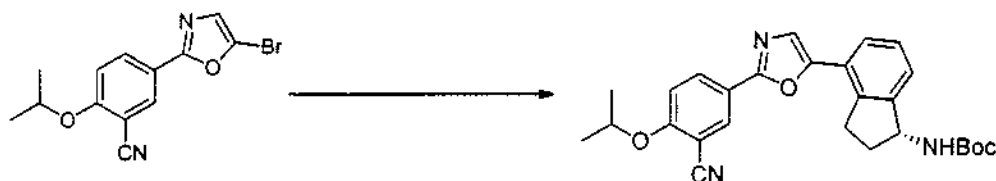
Una solución de (R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-38** (300 mg, 0,96 mmol) y 4,4,4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (268 mg, 1,0 mmol), acetato potásico (283 mg, 2,88 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) anhidro se desgasificó haciendo pasar N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (157 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EA (10 ml) y se filtró a través de celite para retirar el sólido. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar (R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-40** (265 mg, 77 %)

45

como un semisólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{20}H_{30}BNO_4$ : 359,3; encontrado 383,0  $[M+Na]^+$ ,  $t_R = 4,26$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,28 (ddd, J = 17,0, 8,8, 3,6 Hz, 1H), 2,99 (dt, J = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 2,69 - 2,44 (m, 1H), 1,77 (ddd, J = 16,4, 12,8, 8,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,39 - 1,31 (m, 12H).

5 (S)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-41** se puede fabricar de una manera análoga a partir de (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-39**.

10 (R)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)oxazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (**INT-42**)



15 Se preparó usando el Procedimiento general 13. Un vial para microondas de 20 ml se cargó con (R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-32** (58,4 mg, 0,16 mmol), 5-(5-bromooxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-40** (50 mg, 0,16 mmol), carbonato potásico (68 mg, 0,5 mmol) y una mezcla 3:1 de dimetiletilenglicol /  $H_2O$  (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó haciendo burbujear  $N_2$  gas a través de la solución en agitación durante 10 min. Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  ((3,9 mg, 0,004 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 min más. El vial se sometió a irradiación de microondas a  $100^\circ C$  durante 30 min. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con salmuera, y después se secó sobre  $MgSO_4$ . El producto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 50 mg (67 %) de (R)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)oxazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-42** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{27}H_{29}N_3O_4$ : 459,5; encontrado 460,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 4,1$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,32 - 8,03 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 15,5, 7,5 Hz, 1H), 4,82 - 4,56 (m, 2H), 3,12 (ddd, J = 16,3, 9,0, 3,5 Hz, 1H), 2,95 (dt, J = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 2,70 - 2,51 (m, 1H), 1,83 (dc, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,41 - 1,35 (m, 6H).

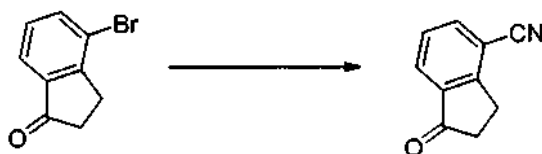
20 (S)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)oxazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-43** se puede fabricar de una manera análoga a partir de (S)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-41**.

30 Clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (Compuesto **59**)

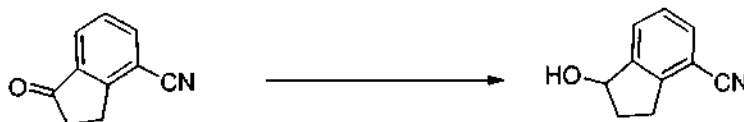


35 A una solución en agitación de (R)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)oxazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-42** (48 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $55-65^\circ C$  durante 48 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con  $Et_2O$  (10 ml). El sólido resultante se recogió y se secó a alto vacío para producir 32 mg (78 %) de clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **59** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{22}H_{21}N_3O_2$ : 359,4; encontrado 343,1  $[M-NH_2]^+$ ,  $t_R = 2,40$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,55 (s a, 2H), 8,43 (dd, J = 6,5, 2,4 Hz, 1H), 8,32 (ddd, J = 6,7, 6,1, 2,9 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 2H), 4,93 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,43 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,04 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,11 (ddd, J = 14,2, 9,0, 5,9 Hz, 1H), 1,36 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 6H).

45 El clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **INT-44** se puede fabricar de una manera análoga a partir de (S)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)oxazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-43**.

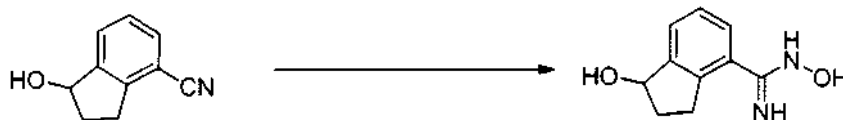
1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (**INT-45**)

- 5 A una solución en agitación de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona (100,0 g, 0,48 mol) en 150 ml de 1-metil-2-pirrolidina (NMP) se añadió cianuro de cinc (111,8 g, 0,95 mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (2,75 g, 0,024 mol). La solución se desgasificó con N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 7 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (3.5 l). El compuesto y sales inorgánicas de Zn precipitaron. El sólido se recogió y se repartió entre DCM y agua. Las capas orgánicas se filtraron para retirar 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 %)
- 10 de 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo **INT-45** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO: 157,2; encontrado 158,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,67 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,70, 157,90, 138,38, 137,88, 128,44, 128,28, 116,31, 111,70, 36,01, 25,49.

(±)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (**INT-46**)

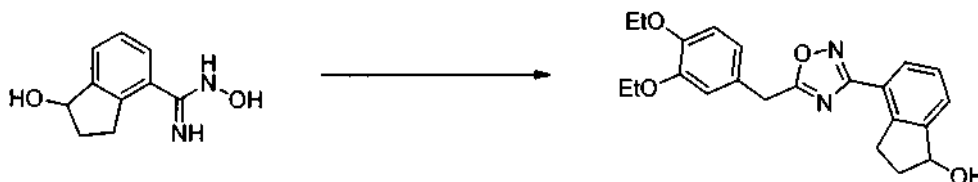
- 20 A una solución en agitación 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo **INT-45** (1,2 g, 7,64 mmol) y gel de sílice (catalítico) en EtOH a 0°C se añadió NaBH<sub>4</sub> (237,2 mg, 7,64 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 1,02 g (82 %) de 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo **INT-46** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO; 159,2; encontrado 160,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,39 min.

25

N,1-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carboximidamida (**INT-47**)

- 30 Se preparó usando el Procedimiento general 1. A clorhidrato de hidroxilamina (0,87 g, 12,5 mmol) y carbonato sódico (1,32 g, 12,5 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo **INT-46** (1,80 g, 11,3 mmol) en una porción y la solución se calentó a reflujo. Después de 16 h, la reacción se enfrió y se filtró para eliminar el sólido. El EtOH se retiró y el compuesto se purificó por cromatografía (MeOH / DCM) para dar 1,74 g (90 %)
- 35 de N,1-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carboximidamida **INT-47** en forma de una espuma de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 192,1; observado: 193,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,56 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 10,30 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 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).

40

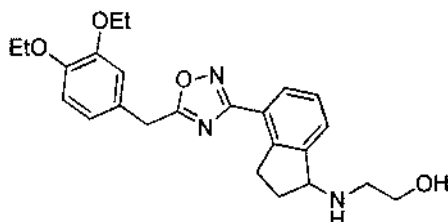
4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (Compuesto **60**)

- Se preparó usando el Procedimiento general 2. Una solución de ácido 2-(3,4-dietoxifenil)acético (180,0 mg, 0,80 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HOBt (197,8 mg, 1,46 mmol) y EDC (207,3 mg, 1,08 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h hasta la formación completa del complejo HOBt-ácido. Se añadió N-1-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carboximidamida **INT-47** (185,1 mg, 0,96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el producto en bruto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) to produce 4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol **60** (190 mg, 62 %) en

45

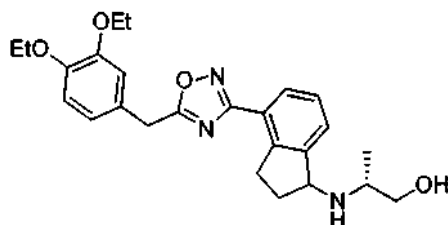
forma de un sólido de color blanquecino. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_4$ : 380,1; encontrado 381,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,45$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 - 7,86 (m, 1H), 7,46 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,29 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,81 (ddd,  $J = 21,0, 13,6, 5,1$  Hz, 3H), 5,21 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,01 (dc,  $J = 14,1, 7,0$  Hz, 4H), 3,34 (ddd,  $J = 17,5, 8,7, 4,6$  Hz, 1H), 3,16 - 2,92 (m, 1H), 2,53 - 2,38 (m, 1H), 1,91 (qdd,  $J = 8,7, 6,6, 5,5$  Hz, 2H), 1,36 (td,  $J = 7,0, 4,6$  Hz, 6H).

2-((4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)etanol (Compuesto 61)



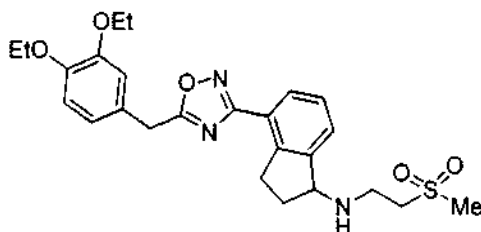
10 Se preparó usando el Procedimiento general 14 usando 4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol **60** y 2-aminoetanol.

15 (2R)-2-((4-(S-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)propan-1-ol (Compuesto 62)



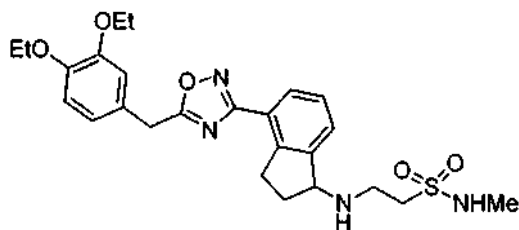
20 Se preparó usando el Procedimiento general 14 a partir de 4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol **60** y (R)-2-aminopropan-1-ol.

4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (Compuesto 63)

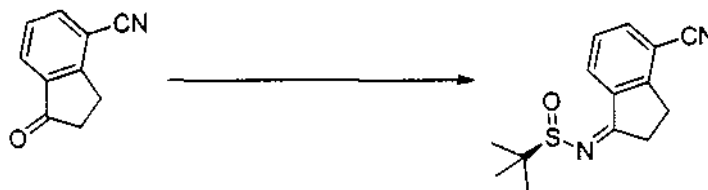


25 Se preparó usando el Procedimiento general 14 a partir de 4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol **60** y 2-(metilsulfonyl)etanamina.

30 2-((4-(S-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-N-metiletanosulfonamida (Compuesto 64)



35 Se preparó usando el Procedimiento general 14 a partir de 4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol **60** y 2-amino-N,N-dimetiletanosulfonamida.

*(R)*-N-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**INT-48**)

5 A 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo **INT-45** (42,5 g, 0,27 mol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (36,0 g, 0,30 mol) en tolueno (530 ml) se añadió tetraóxido de titanio (84,1 ml, 92,5 g, 0,40 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 12 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La (R)-N-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida **INT-48** bruta se usó directamente en el siguiente experimento. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS: 260,3; encontrado 261,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,19 min.

10

*(R)*-N-((R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**INT-49**)

15 A un matraz que contenía fluido la suspensión en bruto de (R)-N-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida **INT-48** en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió THF (1,0 l) y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se añadió borohidruro sódico (40,9 g, 1,08 mol) en porciones durante 30 min. (La temperatura interna no aumentó durante la adición). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min., se extrajo parcialmente del baño durante 30 min, después se calentó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción a 0°C se introdujo en un baño de hielo y se detuvo rápidamente con salmuera (100 ml) seguido de una solución acuosa saturada de tartrato de potasio (420 ml) y las sales de Ti precipitaron. La mezcla de reacción se diluyó con EA (1,5 l) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Las capas orgánicas se decantaron y se lavaron sucesivamente con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, agua, y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se filtraron a través de una capa de MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró to produce 52,9 g de (R)-N-((R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida **INT-49** bruta en forma de un aceite de color pardo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS: 262,3; encontrado 263,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,99 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (d, J = 7,7, 1H), 7,56 (t, J = 6,8, 1H), 7,36 (t, J = 7,7, 1H), 4,97 (c, 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).

30

*(R)*-1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il)-4-carbonitrilo (**INT-50**)

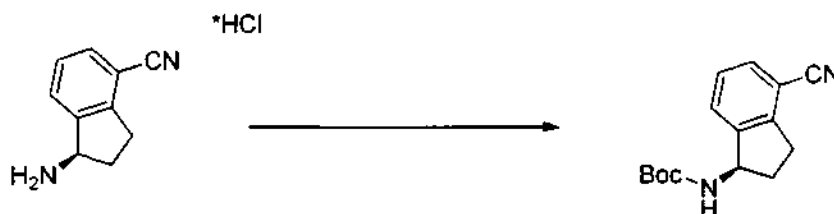
35 A la (R)-N-((R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida **INT-49** bruta (52,9 g, 0,20 mol) en MeOH (200 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (152,0 ml, 0,60 mol) y la suspensión de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con MeOH (500 ml) y se filtró para eliminar parte de los subproductos de Ti. El filtrado se concentró y el sólido resultante se calentó a reflujo en acetonitrilo (500 ml). El sólido de color blanco resultante se recogió para producir 13,0 g (31 % en 3 etapas) de la sal HCl de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il)-4-carbonitrilo **INT-50**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: 158,2; encontrado 142,0 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,84 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 3H), 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). RMN <sup>13</sup>C (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 por extracción con NaHCO<sub>3</sub> 1 N y DCM.

45 LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: 158,2; encontrado 142,0 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,83 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 150,16, 146,67, 130,19, 128,74, 127,38, 117,77, 107,42, 56,86, 38,86, 29,14. HPLC quiral: (R)-1-amino-

2,3-dihidro-1H-indeno-1-il)-4-carbonitrilo se eluyó usando EtOH al 5 % en hexanos, más 0,05 % TEA: 95 % de e.e.,  $t_R = 23,02$  min.

El enantiómero (S) **INT-51** se preparó con una secuencia análoga (**INT-48**, **INT-49**, y **INT-50**) usando (S)-2-metilpropano-2-sulfínamida en la primera etapa.  $t_R$  para el enantiómero (S) = 20,17 min.

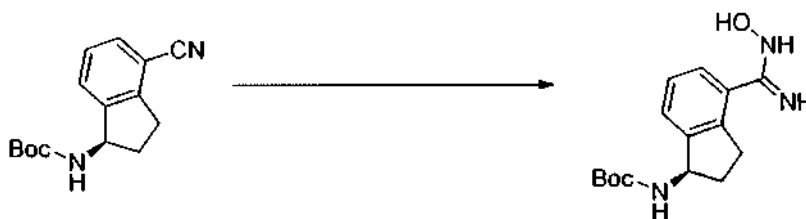
(R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (**INT-52**)



10 A clorhidrato de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il)-4-carbonitrilo **INT-50** (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 añadió una solución de Boc anhídrido (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  
15 reacción se lavó con salmuera, y las capas orgánicas se secaron con  $MgSO_4$  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 min y la mezcla en caliente se filtró a través de una capa de celite / sílice. El filtrado se concentró y se recrystalizó en EA (50 ml) y hexano (150 ml) para producir 12,93 g (84 %) de (R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-52** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{15}H_{18}N_2O_2$ : 258,3; encontrado 281,1  $[M+Na]^+$ ,  $t_R = 3,45$  min. Análisis elemental determinado para  $C_{15}H_{18}N_2O_2$ : C calculado = 69,74 %; encontrado = 69,98 %. H calculado = 7,02 %; encontrado = 7,14 %. N calculado = 10,84 %; encontrado = 10,89 %. RMN  $^1H$  (400  
20 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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 (dc, J = 13,2, 8,6, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 9H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  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: El (R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo se eluyó usando EtOH al  
25 2,5 % en hexanos: >99,9 % ee,  $t_R = 19,36$  min.

El enantiómero (S) **INT-53** se preparó de forma análoga usando (S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il)-4-carbonitrilo HCl **INT-51**.  $t_R$  para el enantiómero (S) = 28,98 min.

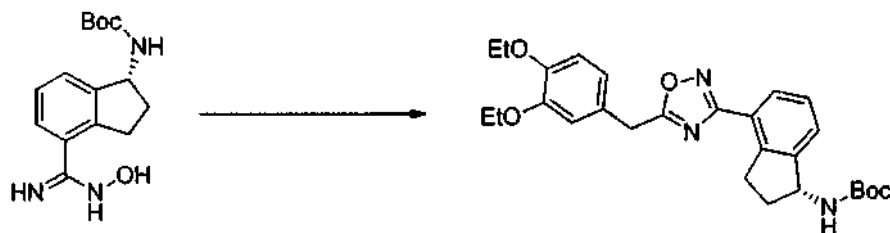
30 (R)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (**INT-54**)



35 Se preparó usando el Procedimiento general 1. A (R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-52** (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 retiraron y el sólido blanco resultante se repartió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se secaron con  $Na_2SO_4$ , se concentraron, y se recrystalizaron en isopropanol (50 ml) para proporcionar 14,4 g (85 %) de (R)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-54** en forma de un sólido cristalino de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para  $C_{15}H_{21}N_3O_3$ : 291,4; encontrado 292,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,04$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,53 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,12 (m, 3H), 5,68 (s, 2H), 4,97 (c, 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 (dc, J = 12,3, 9,0, 1H), 1,44 (s, 9H).

45 (S)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-55** se preparó de una manera análoga a partir de (R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-53**.

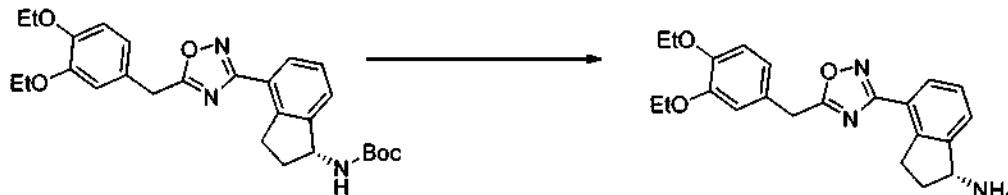
(R)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (INT-56)



5 Se preparó usando el Procedimiento general 2. Una solución de ácido 2-(3,4-dietoxifenil)acético (150,0 mg, 0,67 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HOBt (164,8 mg, 1,22 mmol) y EDC (172,7 mg, 0,9 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h hasta la formación completa del complejo HOBt-ácido. Se añadió (R)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-54** (233,8 mg, 0,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. La reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con EA (3 X 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el producto en bruto se purificó por a cromatografía (EA / hexanos) para producir (R)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-56** (187 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 479,2; encontrado 502,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,11 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 20,2, 12,8, 5,1 Hz, 3H), 5,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,06 - 3,93 (m, 4H), 3,32 (ddd, J = 17,4, 8,8, 3,4 Hz, 1H), 3,14 - 2,91 (m, 1H), 2,65 - 2,40 (m, 1H), 1,75 (dc, J = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 1,36 (ddd, J = 40,2, 26,9, 22,6 Hz, 15H).

20 (S)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-57** se preparó de una manera análoga a partir de (R)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-55**.

Clorhidrato de (R)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (Compuesto **65**)



25 A (R)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-56** (150 mg, 0,312 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y el producto precipitó. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O y el sólido se recogió por filtración para producir el clorhidrato de (R)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina **65** (125 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS-ESI (m/z): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 379,2; encontrado 402,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,38 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 8,2, 5,1 Hz, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,01 (p, J = 6,9 Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 2,05 (dd, J = 14,0, 8,4 Hz, 1H), 1,32 (td, J = 7,0, 4,0 Hz, 6H).

40 El clorhidrato de (S)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina **INT-58** se puede preparar de una manera análoga a partir de (S)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-57**.

(R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo (INT-59)



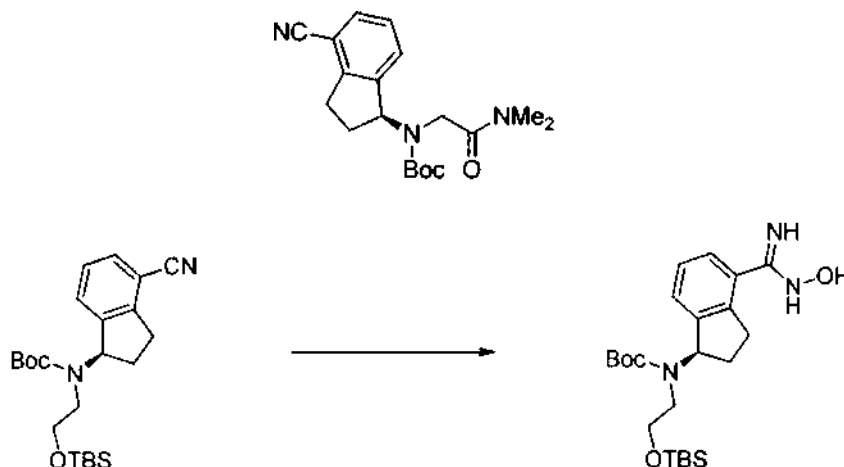
45 A (R)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-52** (0,700 g, 2,7 mmol) se añadió DMF anhidra

(10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C en un baño de hielo en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió hidruro de sodio (0,541 g, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Después de 2 h, se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (1,43 g, 5,9 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con MeOH seguido de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EA y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (EA al 20 % en hexanos) para proporcionar 0,868 g (77 %) de (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-59** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si: 416,6; encontrado 317,1 [M+H - Boc]<sup>+</sup>, RMN t<sub>R</sub> = 4,05 min. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

(S)-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (**INT-60**)

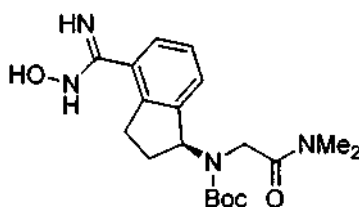
15 (S)-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo **INT-60** se preparó de forma análoga a **INT-59** a partir de (S)-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo **INT-53** y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida.

20 (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo (**INT-61**)



25 Se preparó usando el Procedimiento general 1. A (R)-2-(terc-butildimetil sililoxi)etil(4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-59** (0,800 g, 1,9 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,400 g, 5,8 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,610 g, 5,8) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró usando EtOH para enjuagar la torta del filtro. El filtrado se concentró a presión reducida y se lavó con EA y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 0,860 g (100 %) de (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-61** en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si: 449,7; encontrado 350,2 [M+H-Boc]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1,97 min.

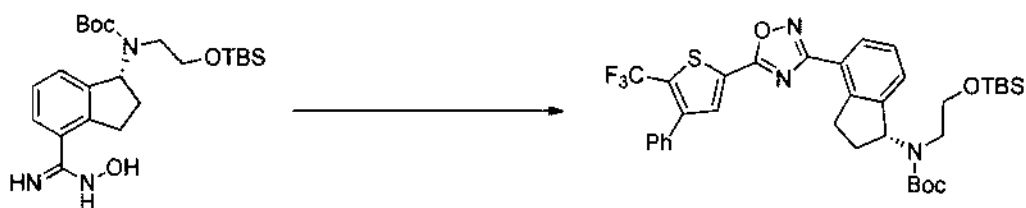
35 (S)-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo (**INT-62**).



40 (S)-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-62** se preparó a partir de (S)-(4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo **INT-60** usando el Procedimiento general 1 y de una forma análoga a **INT-61**.

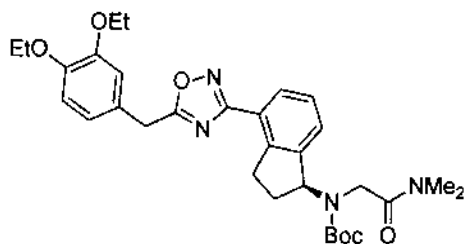
45 (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-(5-(4-fenil-5-(trifluorometil) tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo (**INT-63**)





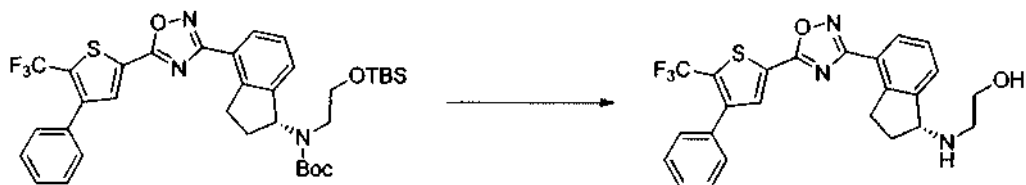
Se preparó usando el Procedimiento general 2. A una solución de ácido 4-fenil-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxílico (0,109 g, 0,4 mmol) en DMF (3,0 ml) se añadió HOBt (0,088 g, 0,57 mmol) y EDC (0,109 g, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h hasta la formación completa del complejo HOBt-ácido. Se añadió (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-(N-hidroxicarbamidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-61** (0,200 g, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h hasta que se observó la formación del compuesto intermedio (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-(N-(4-fenil-5-(trifluorometil) tiofeno-2-carboniloxi) carbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 4 h. Después de la refrigeración, la mezcla se extrajo con DCM y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (MeOH / DCM) para producir 0.108 g (40 %) de (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi) etil(4-(5-(4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-63** en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SSi: 685,9; encontrado 411,0 [M+H-2-(terc-butildimetilsililoxi)etilcarbamato de terc-butilo]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,01 min.

(S)-(4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (**INT-64**)



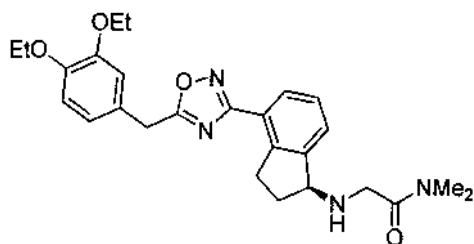
(S)-(4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo **INT-64** se preparó usando el Procedimiento general 2, análogamente a **INT-63**, a partir de (S)-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(N-hidroxicarbamidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-62** y ácido 2-(3,4-dietoxifenil)acético.

(R)-2-(4-(5-(4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)etanol (Compuesto 67)



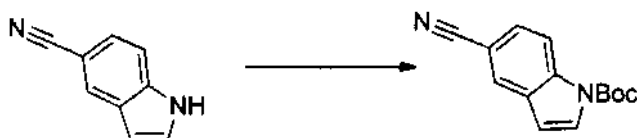
A (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-(5-(4-fenil-5-(trifluorometil) tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo **INT-63** (0,108 g, 0,16 mmol) disuelto en DCM (1,5 ml) se añadió HCl 2 N en éter (1,45 ml, 2,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el producto se secó al vacío para proporcionar 0,052 g (65 %) de (R)-2-(4-(5-(4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)etanol **67** como la sal de HCl. LCMS-ESI (m/z): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 471,5; encontrado 472,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 7,43 min (Método 2). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,62 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6, 1H), 8,03 (d, J = 7,5, 1H), 7,87 (t, J = 1,5, 1H), 7,53-7,40 (m, 6H), 4,86 (d, J = 4,8, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,74-3,50 (m, 1H), 3,41 (ddd, J = 13,3, 9,4, 4,4, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,67-2,42 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO) δ 169,22, 168,07, 145,68, 144,75, 139,39, 135,43, 132,42, 129,42, 129,37, 129,25, 128,69, 128,27, 127,62, 126,41, 123,16, 122,37, 120,47, 61,10, 56,63, 46,54, 31,66, 27,80.

(S)-2-((4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto **66**)



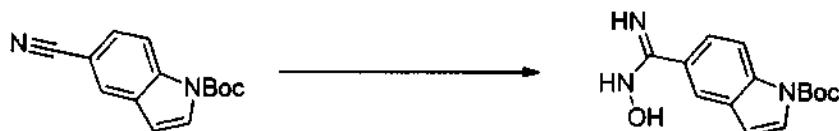
5 (S)-2-((4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-N,N-dimetilacetamida **66** se preparó de forma análoga al compuesto **67** a partir de (S)-4-(5-(3,4-dietoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo **INT-64**.

10 5-ciano-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**INT-65**)



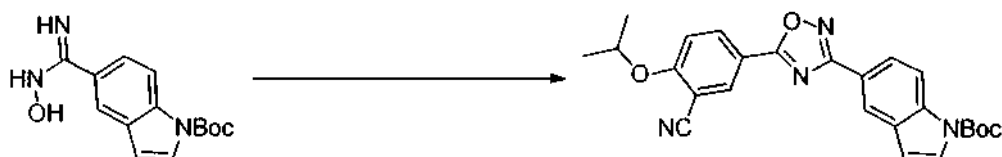
15 A un matraz que contenía 5-cianoindol (500 mg, 3,52 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se añadió Boc<sub>2</sub>O (920 mg, 4,22 mmol) y DMAP (42 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró, se redisolvió en DCM y se sometió a cromatografía (EtOAc / hexanos) para proporcionar 766 mg (90 %) de 5-ciano-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo **INT-65** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 242,27; encontrado 243,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,93 min.

20 5-(N-hidroxicarbamimidoil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**INT-66**)



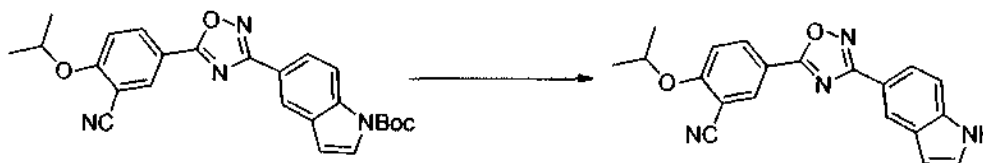
25 Se preparó usando el Procedimiento general 1. A un matraz que contenía 5-ciano-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo **INT-65** (200 mg, 0,73 mmol) se añadió EtOH (6 ml), clorhidrato de hidroxilamina (177 mg, 2,54 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154 mg, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante una noche después se concentró, se redisolvió en DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar 222 mg de 5-(N-hidroxicarbamimidoil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo en bruto **INT-66** en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente en el siguiente experimento. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 275,3; encontrado 276,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,25 min.

S-(S-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (**INT-67**)

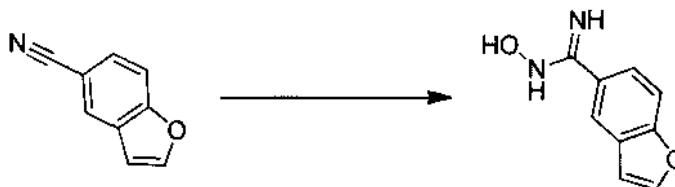


35 Se preparó usando el Procedimiento general 2. Un matraz que contenía ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (135 mg, 0,66 mmol), HOBt (130 mg, 0,85 mmol) y EDC (164 mg, 0,85 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Una solución de 5-(N-hidroxicarbamimidoil)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo bruto **INT-66** (199 mg, 0,72 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió a la mezcla. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 75°C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El material en bruto resultante se cromatografió (EtOAc / hexanos) para proporcionar 174 mg (59 %) de 5-(S-(S-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo **INT-67** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 444,5; encontrado 445,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,67 min (Método 1).

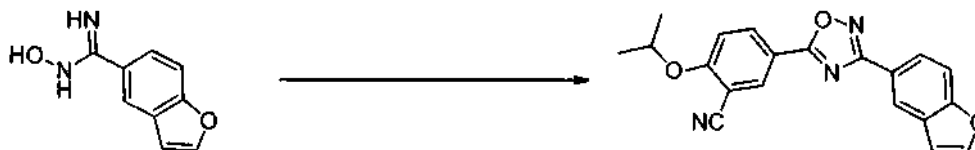
45

5-(3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **68**)

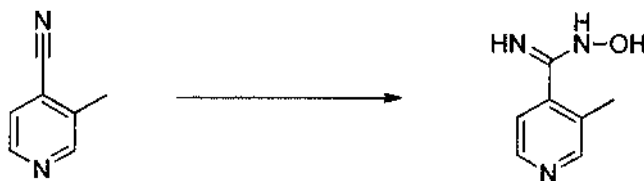
- 5 A un matraz que contenía 5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo **INT-67** (75 mg, 0,17 mmol) se añadió dioxano (2 ml) seguido de HCl 4 N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente después se calentó a 50°C durante una noche. Se añadió más cantidad de HCl 4 N/ dioxano (0,5 ml, 2 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h más para completar la desprotección. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El material se purificó por
- 10 cromatografía (EtOAc/ hexanos) para proporcionar 17 mg (30 %) de 5-(3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **68** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 344,5; encontrado 345,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,34 min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 4,79 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 1,47 (t, J = 5,8 Hz, 6H).
- 15

N-hidroxibenzofuran-5-carboximidamida (**INT-68**)

- 20 Se preparó usando el Procedimiento general 1. A un matraz que contenía benzofuran-5-carbonitrilo (200 mg, 0,73 mmol) se añadió EtOH (6 ml), clorhidrato de hidroxilamina (176,7 mg, 2,54 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154 mg, 1,42 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante una noche después se concentró, se redisolvió en DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron para proporcionar 222 mg de N-hidroxibenzofuran-5-carboximidamida **INT-68** bruta en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 176,2; encontrado 177,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,83 min.
- 25

30 5-(3-(benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **69**)

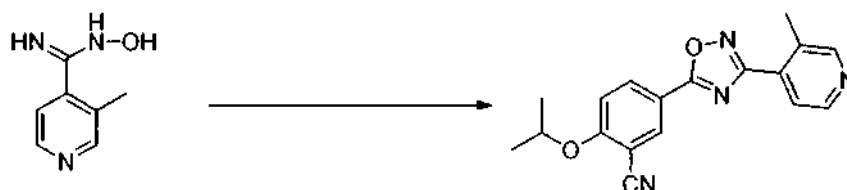
- 35 Se preparó usando el Procedimiento general 2. Un matraz que contenía ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (147,7 mg, 0,72 mmol), HOBt (143 mg, 0,94 mmol) y EDC (180 mg, 0,94 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Una solución de N-hidroxibenzofuran-5-carboximidamida **INT-68** (218 mg, 0,79 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió a la mezcla. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 85°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El material en bruto resultante se cromatografió
- 40 (EA / hexanos) para proporcionar 110 mg (44 %) de 5-(3-(benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **69** en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 345,4; encontrado 346,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,77 min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (dd, J = 4,5, 1,9 Hz, 2H), 8,35 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
- 45

*N*-hidroxi-3-metilisonicotinimidamida (**INT-69**)

- 5 Se preparó usando el Procedimiento general 1. A 3-metilisonicotinonitrilo (0.500 g, 4,2 mmol) en EtOH (7 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0.588 g, 8,5 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,34 g, 12,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró usando EtOH para enjuagar la torta del filtro. El filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color amarillo claro se trituró con agua enfriada con hielo (50 ml), se filtró, y el sólido se lavó con agua enfriada con hielo (5 ml). El sólido se
- 10 secó a presión reducida para producir 0,47 g (74 %) de *N*-hidroxi-3-metilisonicotinimidamida **INT-69** en forma de un polvo de color blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 151,2; encontrado 152,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,56 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43-8,32 (m, 2H), 7,34 (d, J = 5,0, 1H), 2,39 (s, 3H).

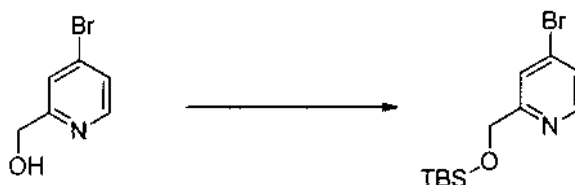
2-isopropoxi-5-(3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto **70**)

15



- Se preparó usando el Procedimiento general 2. A una solución de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (0,122 g, 0,60 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió HOBt (0,132 g, 0,86 mmol) y EDC (0,165 g, 0,86 mmol) a temperatura ambiente.
- 20 La reacción se agitó durante 0,5 h hasta la formación completa del complejo HOBt-ácido. Se añadió *N*-hidroxi-3-metilisonicotinimidamida **INT-69** (0,100 g, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h hasta que se observó la formación del compuesto intermedio *N*-(3-ciano-4-isopropoxibenzoíloxi)-3-metilisonicotinimidamida. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. Después de la refrigeración, la mezcla se extrajo con DCM y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color pardo. El producto en bruto se
- 25 recristalizó en MeOH (3 ml) y los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con MeOH frío para producir el producto en forma de un sólido cristalino de color blanco. Al producto se añadió Et<sub>2</sub>O (0,5 ml) seguido de HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos después se secó bajo atmósfera de nitrógeno y posteriormente al vacío para proporcionar 0,087 g (45 %) de 2-isopropoxi-5-(3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-
- 30 oxadiazol-5-il)benzonitrilo **70** como la sal de HCl. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 320,3; encontrado 321,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 8,82 min (Método 2). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (d, J = 17,5, 2H), 8,70 (d, J = 5,7, 1H), 8,44 (d, J = 2,2, 1H), 8,36 (dd, J = 8,9, 2,2, 1H), 7,18 (d, J = 9,1, 1H), 4,83 (dt, J = 12,2, 6,1, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,1, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 173,90, 166,58, 162,81, 147,11, 142,99, 137,55, 135,01, 134,79, 134,06, 125,00, 115,42, 115,17, 115,00, 102,57, 72,66, 21,48, 18,69.

35

4-bromo-2-((*tert*-butildimetilsiloxi)metil)piridina (**INT-70**)

- 40 A una solución en agitación de (4-bromopiridin-2-il)metanol (1,50 g, 8,0 mmol) en DCM (4 ml) se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (1,20 g, 8,0 mmol) seguido de TEA (1,60 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h después se lavó con salmuera y EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un líquido de color ámbar. El producto en bruto se purificó por cromatografía (EA/Hexanos) para producir 1,67 g (70 %) de 4-bromo-2-((*tert*-butildimetilsiloxi)metil)piridina **INT-70** en forma de un líquido de color amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>BrNOSi: 302,3; encontrado 303,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,87 min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (d, J = 5,3, 1H), 7,68 (dd, J = 1,9, 0,7, 1H), 7,35-7,24 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 0,99-0,86 (m, 9H), 0,16-0,06 (m, 6H).

45

2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)isonicotinonitrilo (**INT-71**)

5 A una solución en agitación de 4-bromo-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridina **INT-70** (0,800 g, 2,6 mmol) en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidina (NMP) se añadió cianuro de cinc (0,610 g, 5,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,060 g, 0,052 mmol). La solución se desgasificó con N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 12 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía (Me-OH/DCM) para producir 0,170 g (26 %) de 2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)isonicotinonitrilo **INT-71** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si: 248,4; encontrado 249,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,21 min (Método 1).

2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-*N*-hidroxiisonicotinimidamida (**INT-72**)

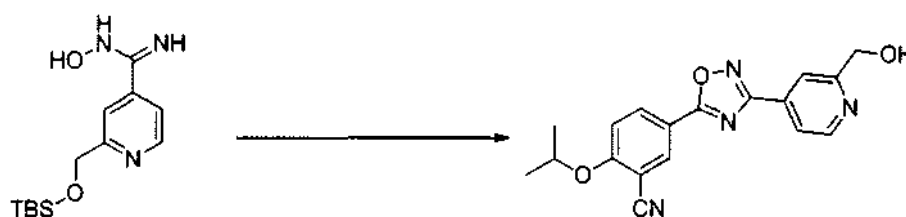
15



20 Se preparó usando el Procedimiento general 1. A 2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)isonicotinonitrilo **INT-71** (0,169 g, 0,68 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,142 g, 2,0 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,216 g, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 12 h. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró usando EtOH para enjuagar la torta del filtro. El filtrado se concentró a presión reducida y se lavó con EA y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir 0,191 g (100 %) de 2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-*N*-hidroxiisonicotinimidamida **INT-72** en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si: 281,4; encontrado 282,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,76 min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8,50 (dd, J = 5,2, 0,7, 1H), 7,74 (dd, J = 1,6, 0,7, 1H), 7,51 (dd, J = 5,2, 1,7, 1H), 5,98 (s, 2H), 0,96-0,89 (m, 9H), 0,14-0,07 (m, 6H).

5-(3-(2-(*hidroximetil*)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (Compuesto **71**)

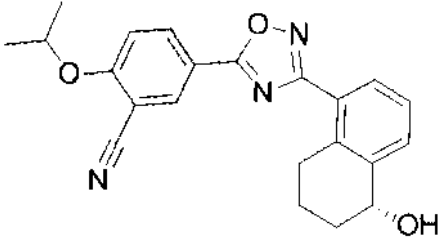
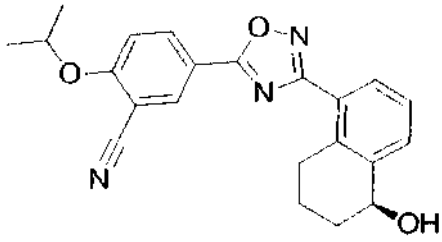
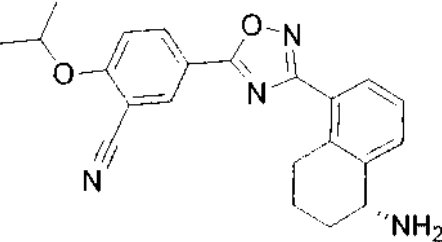
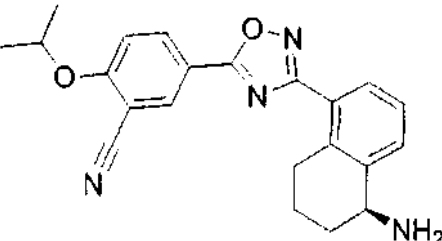
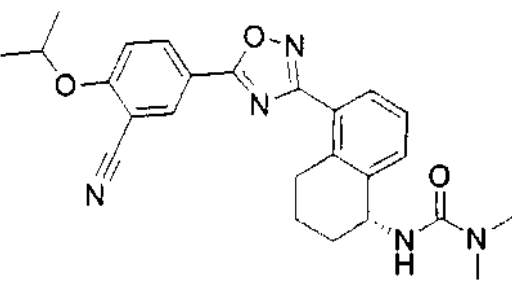
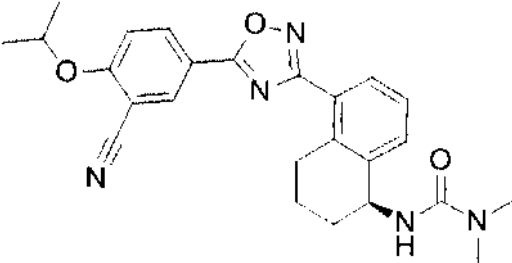
30

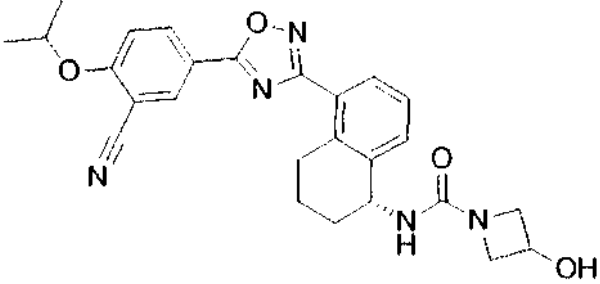
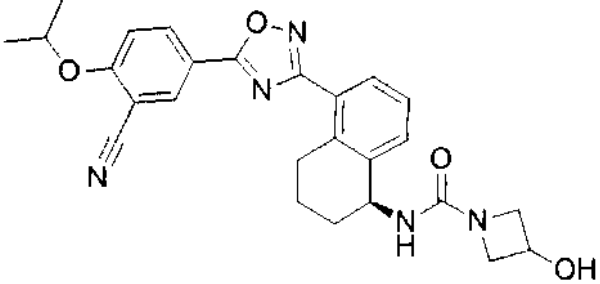
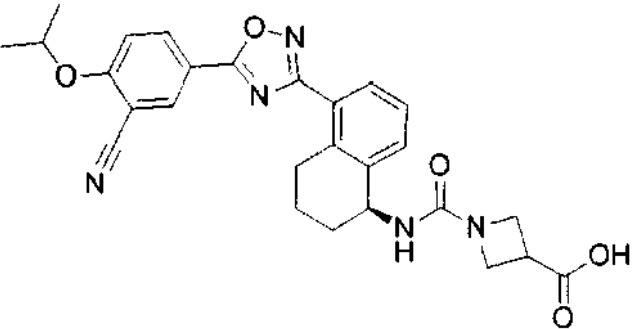
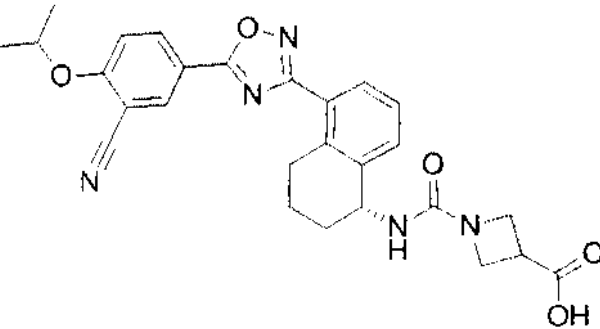
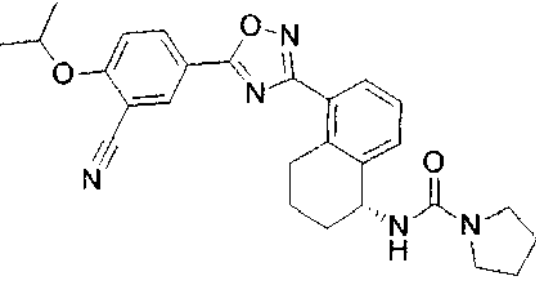


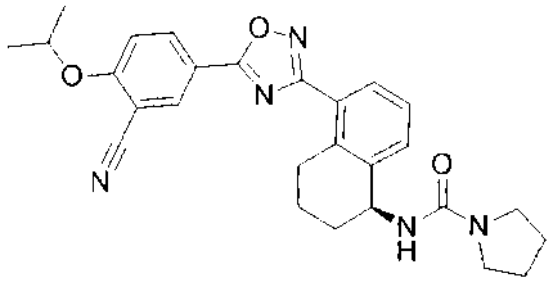
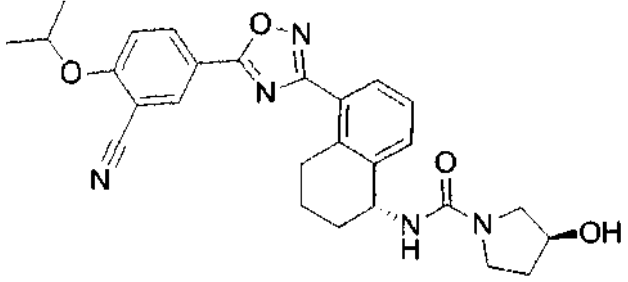
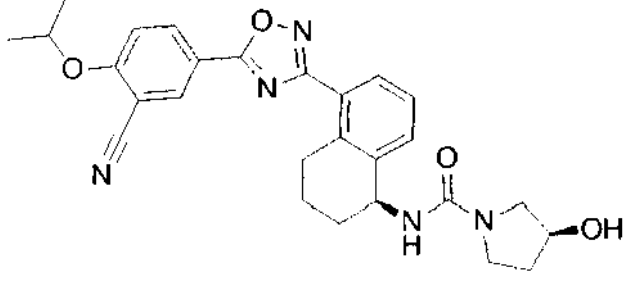
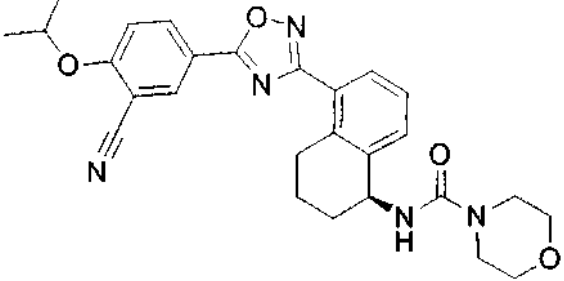
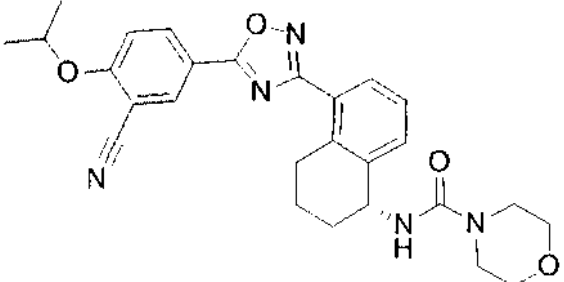
35 Se preparó usando el Procedimiento general 2. A una solución de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico (0,033 g, 0,16 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió HOBt (0,036 g, 0,23 mmol) y EDC (0,045 g, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 0,5 h hasta la formación completa del complejo HOBt-ácido. Se añadió 2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-*N*-hidroxiisonicotinimidamida **INT-72** (0,050 g, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h hasta que se observó la formación del compuesto intermedio 2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-*N*-(3-ciano-4-isopropoxi benzoíloxi) isonicotinimidamida. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 4 h. A la mezcla de reacción enfriada se añadió MeOH (1,0 ml), y la solución se filtró. El filtrado resultante se purificó por HPLC preparativa para producir 5,6 mg (8 %) de 5-(3-(2-(*hidroximetil*)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo **71** en forma de la sal TFA. LCMS-ESI (m/z) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 336,3; encontrado 337,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 7,45 min (Método 2). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 (d, J = 5,5, 1H), 8,48 (dd, J = 10,6, 8,3, 1,4, 3H), 8,23 (dd, J = 5,5, 1,6, 1H), 7,48 (d, J = 9,0, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,89 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,1, 6H).

45 Los compuestos seleccionados y sus correspondientes datos analíticos se muestran en la *Tabla 1*, donde los datos de LCMS se recogieron usando el Método 2 (véanse los Métodos generales). Se determinó la pureza enantiomérica de los compuestos intermedios clave y los compuestos finales seleccionados, y para el resto de los compuestos se infirió de la síntesis.

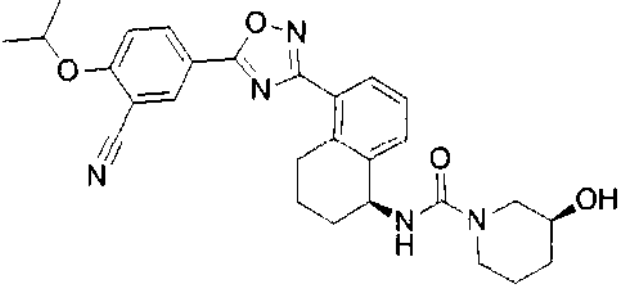
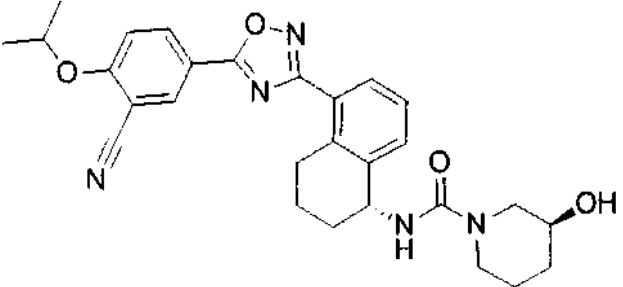
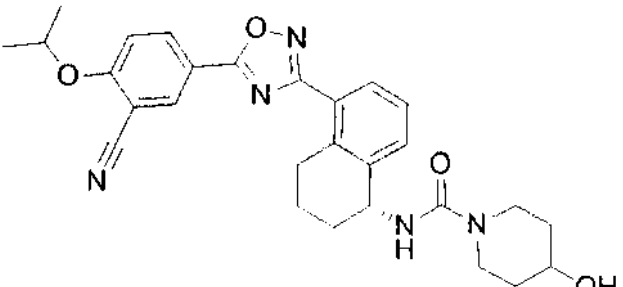
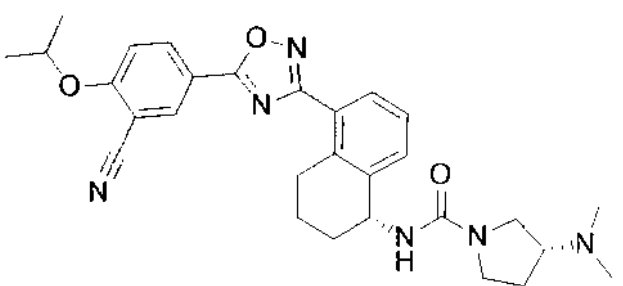
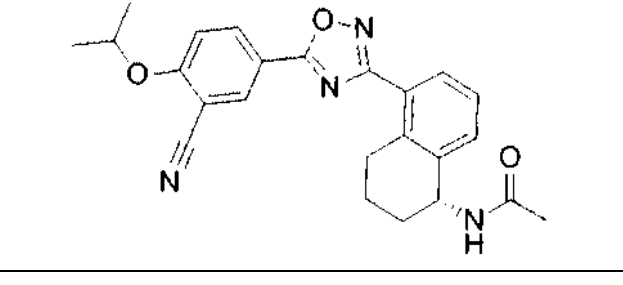
TABLA 1

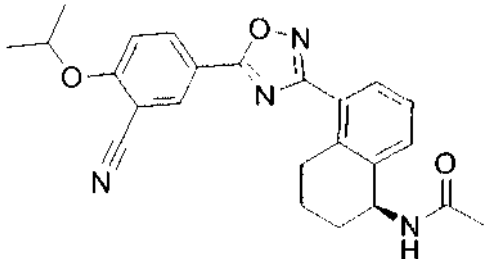
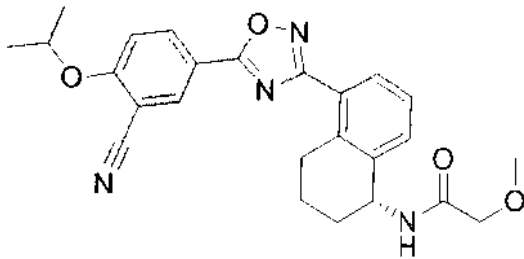
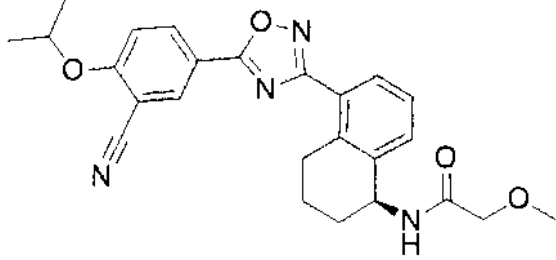
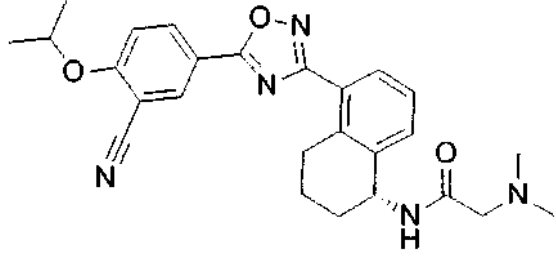
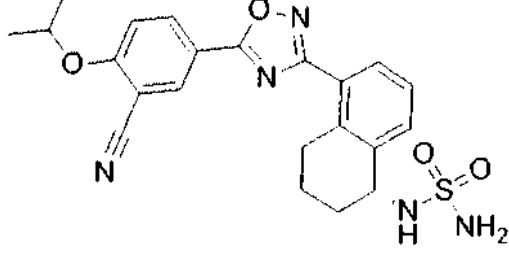
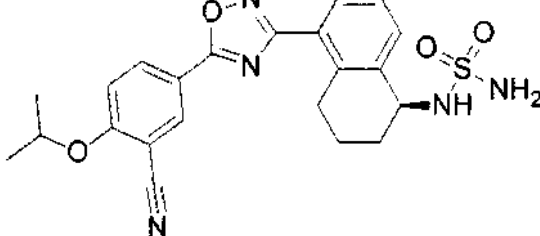
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN LCMS (min)
	1	9,32
	2	9,32
	3	6,35
	4	6,34
	5	9,21
	6	9,20

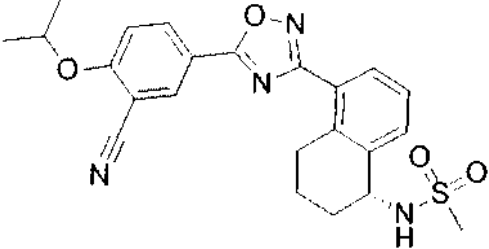
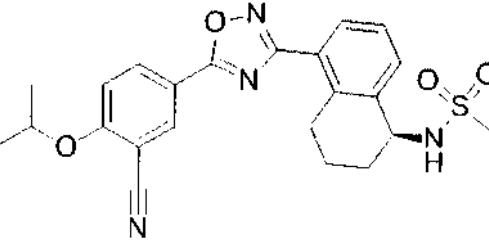
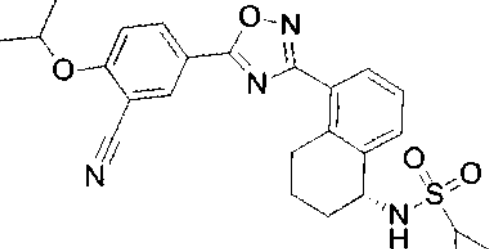
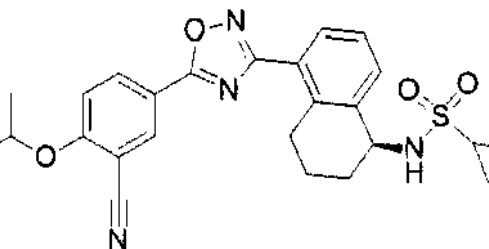
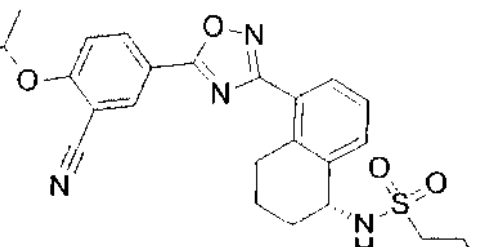
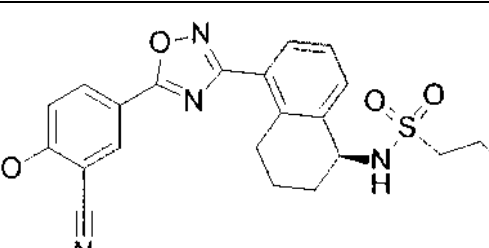
	7	8,09
	8	8,08
	9	8,25
	10	8,26
	11	9,53

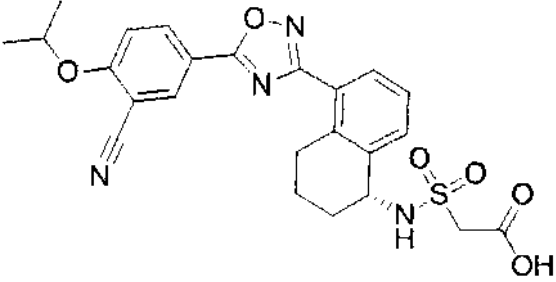
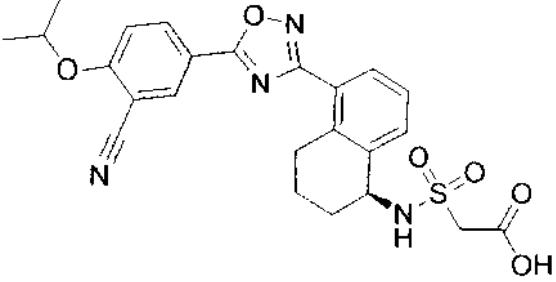
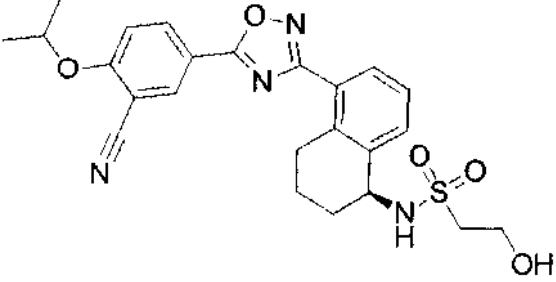
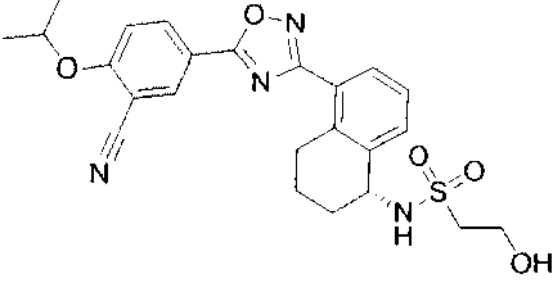
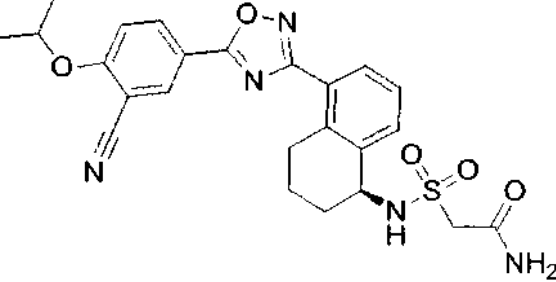
	12	9,53
	13	8,16
	14	8,16
	15	9,01
	16	9,03

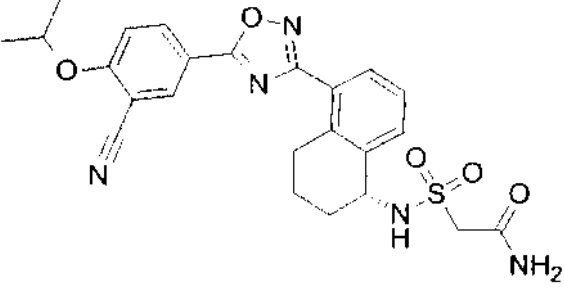
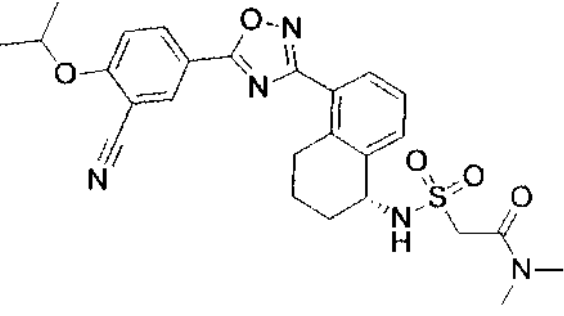
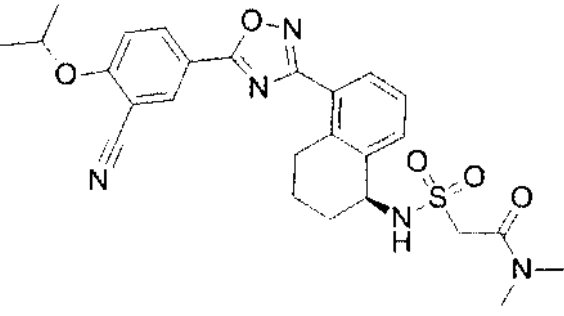
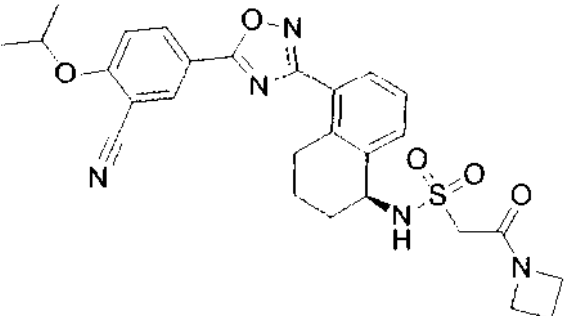
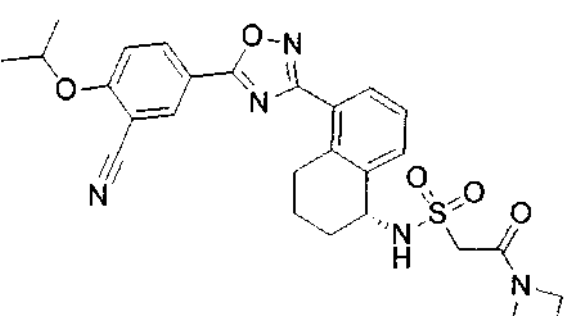


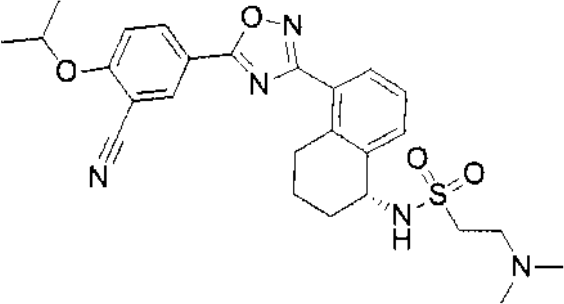
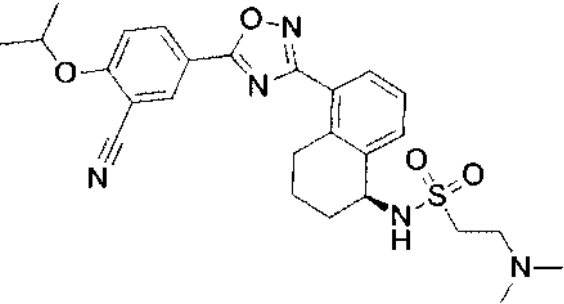
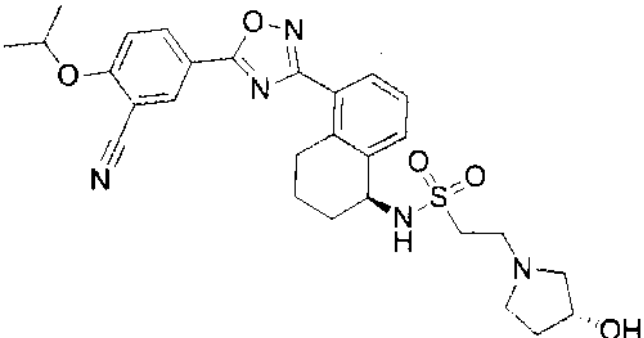
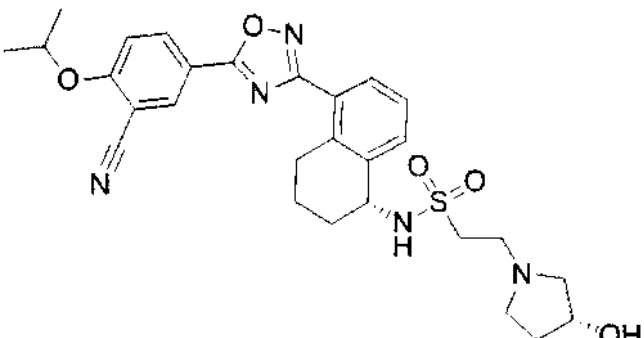
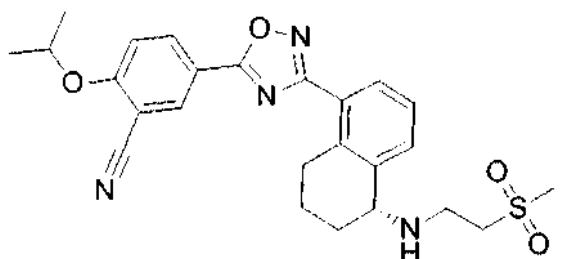
	17	8,55
	18	8,56
	19	8,31
	20	6,45
	21	8,90

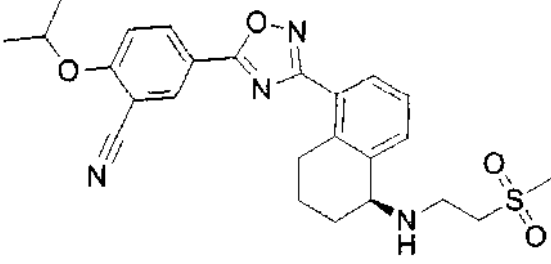
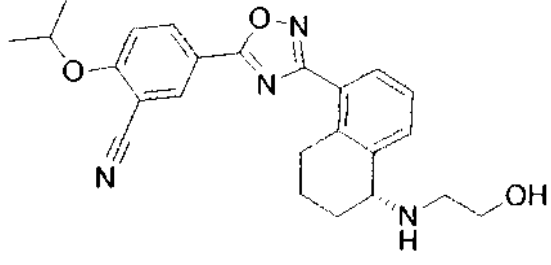
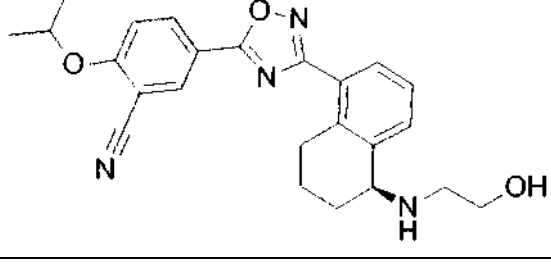
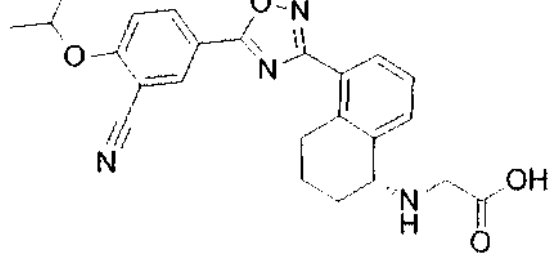
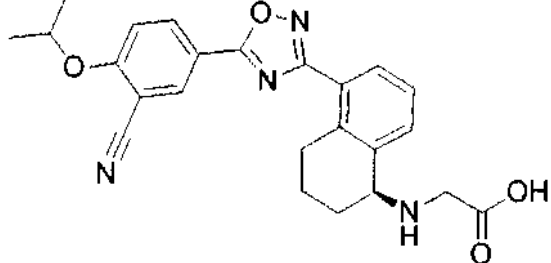
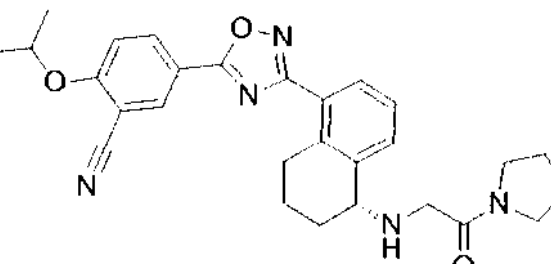
	22	8,89
	23	9,37
	24	9,36
	25	6,56
	26	8,82
	27	8,8

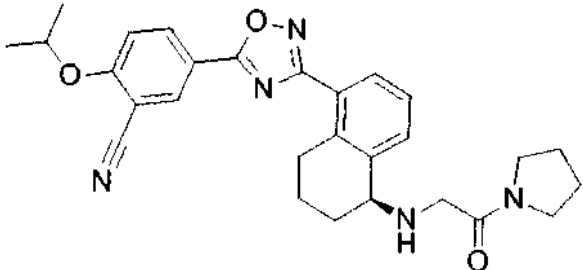
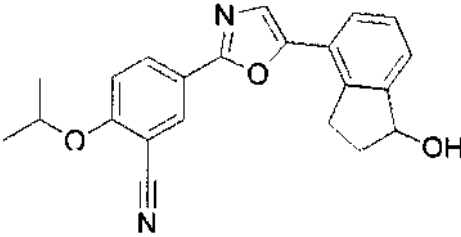
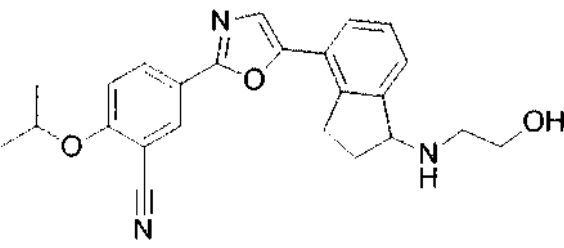
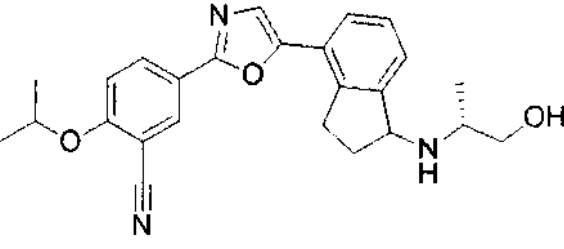
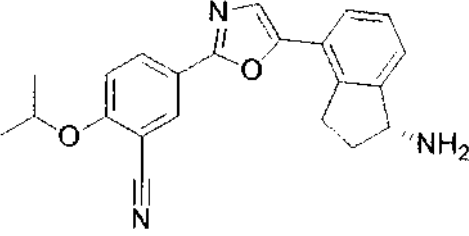
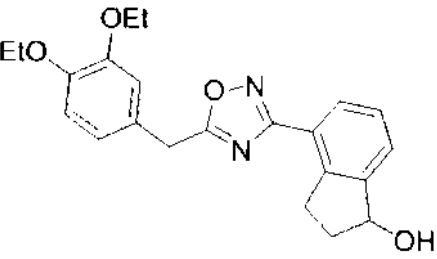
	28	9,41
	29	9,36
	30	9,87
	31	9,83
	32	9,68
	33	9,66

	34	8,83
	35	8,84
	36	8,73
	37	8,76
	38	8,47

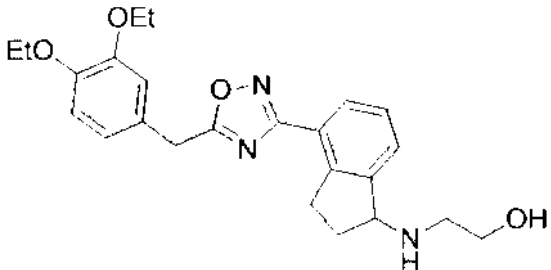
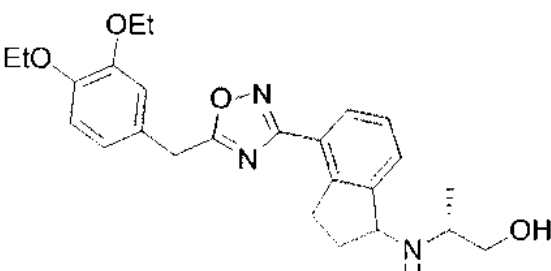
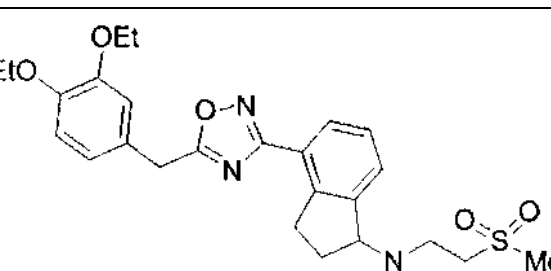
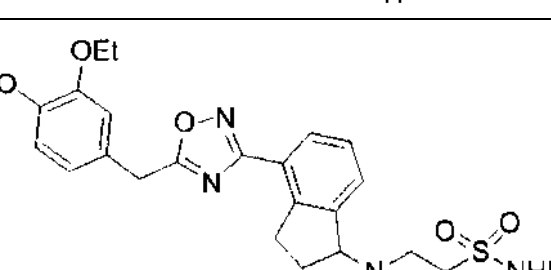
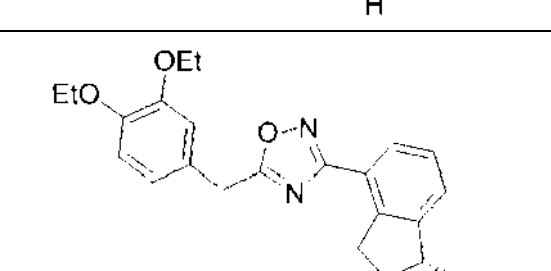
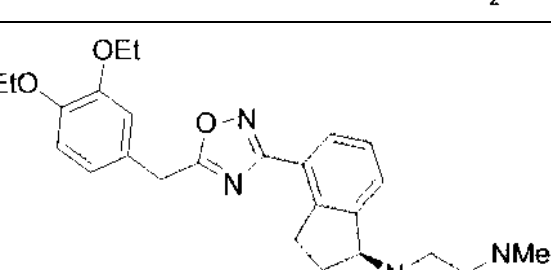
	39	8,49
	40	9,09
	41	9,07
	42	9,00
	43	9,02

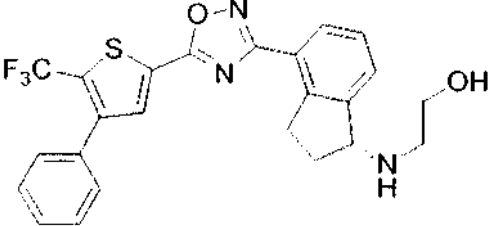
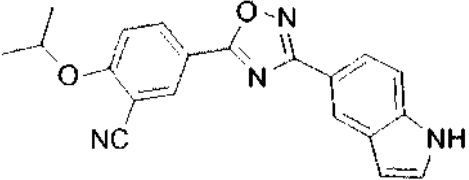
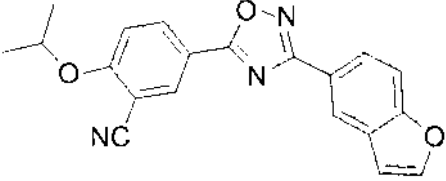
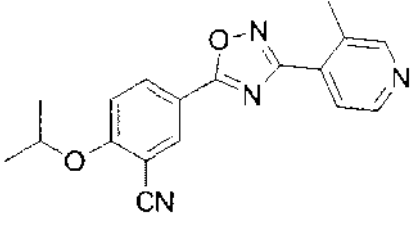
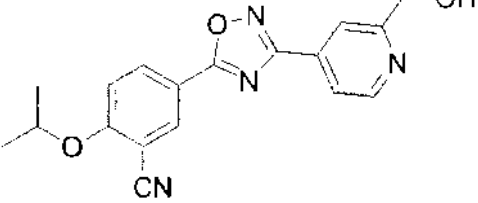
	44	6,74
	45	6,82
	46	6,69
	47	6,58
	48	6,55

	49	6,54
	50	6,36
	51	6,40
	52	6,13
	53	6,52
	54	6,71

	55	6,76
	56	8,63
	57	6,16
	58	6,34
	59	5,85
	60	8,56



	61	6,07
	62	6,22
	63	6,33
	64	6,43
	65	6,00
	66	6,23

	67	7,40
	68	9,66
	69	10,74
	70	8,81
	71	7,44

### Ensayos biológicos

#### Procedimientos de ensayo

5

*Generación de la inhibición mediada por S1P<sub>1</sub> del ensayo indicador de AMPc*

Un plásmido de expresión en mamífero que contiene S1P<sub>1</sub>/EDG1 clonado pcDNA3.1 se adquirió del Missouri S&T cDNA Resource Centre. La secuencia de nucleótidos y de aminoácidos del S1P<sub>1</sub>/EDG1 humano se ha publicado en Hla y Maciag (J Biol Chem, 265(1990), 9308-9313). S1P<sub>1</sub>/pcDNA3.1 se transfectó en la línea de células CRE-bla CHO K1 (Invitrogen), y los clones monocelulares estables se seleccionaron usando técnicas convencionales. La expresión del receptor S1P<sub>1</sub>/EDG1 funcional se confirmó mediante FACS de la superficie celular con un anticuerpo dirigido contra S1P<sub>1</sub> (R&D Systems, clone 218713) y la inhibición de AMPc inducida por forskolina mediada por S1P.

15 *Ensayo indicador de S1P<sub>1</sub> CRE-bla CHOK1 - caracterización de agonistas de S1P<sub>1</sub>*

Las células se sembraron en placas de 384 pocillos de paredes negras y fondo transparente a 10<sup>4</sup> células/pocillo/19,5 µl de medio de ensayo exento de eDMEM-fenol, carbón activo al 0,5 %/suero desprovisto de dextrano, glutamina 2 mM, NEAA 0,1 mM, Na-Piruvato 1 mM, Hepes 25 mM) y se incubaron durante 18 h a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5 %. 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 h 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 directrices del fabricante, y se incubó con las 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 de AMPc inducido por forskolina.

5 *Especificidad respecto de otros receptores S1P*

Para evaluar la especificidad del compuesto sobre otros receptores S1P, se usaron las siguientes líneas celulares: S1P<sub>2</sub> CRE-bla CHOK1, S1P<sub>3</sub>-Gα15 NFAT-bla HEK293T (Invitrogen), S1P<sub>4</sub>-bla TANGO U2OS (Invitrogen), S1P<sub>5</sub>-bla TANGO U2OS (Invitrogen). Se usó el mismo ensayo configurado para S1P<sub>1</sub> pero sin forskolina. Los ensayos con S1P<sub>4</sub> y S1P<sub>5</sub> se realizaron en medio FreeStyle Expression (Invitrogen). Las células S1P<sub>5</sub> se incubaron durante 48 h antes del tratamiento con el compuesto.

*Actividad de S1P<sub>1</sub> indicada*

15 Los datos de actividad de agonistas de S1P<sub>1</sub> seleccionados se muestra en la *Tabla 2*. El intervalo de actividad se denota de la siguiente forma: ++++ representa actividad agonista <0,05 nM. +++ representa actividad agonista entre 0,05 y 0,50 nM, y ++ representa actividad agonista entre 0,50-5,00 nM, y + representa actividad agonista > 5,00 nM. N/A representa no disponible.

20

**TABLA 2**

NÚMERO DE COMPUESTO	ACTIVIDAD S1P <sub>1</sub>	NÚMERO DE COMPUESTO	ACTIVIDAD S1P <sub>1</sub>
1	+++	36	++++
2	++++	37	++++
3	++	38	++++
4	+++	39	++++
5	+++	40	++++
6	+++	41	++++
7	+++	42	++++
8	+++	43	++++
9	+++	44	+++
10	+++	45	++
11	+++	46	++
12	+++	47	+++
13	+++	48	+++
14	+++	49	+++
15	+++	50	+++
16	++	51	+++
17	++	52	++++
18	++	53	+++
19	++	54	++
20	++	55	+++
21	+++	56	++
22	+++	57	++
23	++	58	+
24	+++	59	+
25	++	60	+
26	+++	61	+

27	++++	62	+
28	+++	63	+
29	+++	64	+
30	+++	65	+
31	++	66	+
32	+++	67	+
33	+++	68	++
34	++++	69	++
35	++++	70	++++
		71	+++

Los datos de S1P<sub>1</sub>-S1P<sub>5</sub> de compuestos específicos se presentan en la *Tabla 3*. Los valores de agonista (CE<sub>50</sub>) se notifican en nM.

5

**Tabla 3**

NÚMERO DE COMPUESTO	S1P <sub>1</sub>	S1P <sub>2</sub>	S1P <sub>3</sub>	S1P <sub>4</sub>	S1P <sub>5</sub>
8	0,143	>10000	>10000	>10000	108,9
13	0,100	>10000	>10000	>10000	77,0
29	0,065	>10000	>10000	>10000	37,8
33	0,192	>10000	>10000	616,7	260,1
37	0,024	1437	>10000	879,4	3,5
49	0,104	>10000	>10000	>10000	94,6

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

10

Se realizaron estudios farmacocinéticos en ratas Sprague-Dawley hembra no en ayuno (Simonsen Laboratories o Harlan Laboratories). Las ratas se alojaron en una instalación ALAAC acreditada, y la investigación recibió la aprobación del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) de la instalación. Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 48 h antes de iniciar los experimentos.

15

20

Los compuestos se formularon en DMSO al 5 %/Tween20 al 5 % y agua purificada al 90 % (infusión intravenosa) o DMSO al 5 %/Tween20 al 5 % y HCl 0,1 N al 90 % (sonda nasogástrica). La concentración de las soluciones de dosificación se comprobó 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 sujetos manualmente (n=4 ratas/compuesto). La dosificación oral se realiza por sonda nasogástrica usando una aguja nasogástrica de acero inoxidable convencional (n=2-4 ratas/compuesto). Para ambas vías de administración, se extrajo sangre en ocho puntos temporales después de la dosis extraída la muestra final 24 h después de la dosis. Las alícuotas de las muestras de sangre se transfirieron a una placa de 96 pocillos de polipropileno y se congelaron a -20°C hasta el momento del análisis.

25

30

Después de descongelar las muestras de sangre a temperatura ambiente, se añadieron a cada pocillo 5 µl de DMSO. Las proteínas se precipitaron por adición de 150 µl de acetonitrilo que contenía patrón interno 200 nM (4-hidroxi-3-(alfa-iminobencil)-1-metil-6-fenilpirindin-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 después se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 min hasta conseguir un aglomerado de proteína. El sobrenadante se transfirió a una placa limpia y se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 min para aglomerar el posible material sólido remanente antes del análisis por CL/EM/EM. Los patrones de la curva de calibración se prepararon enriqueciendo alícuotas de 5 µl de solución madre de compuesto en DMSO en sangre de rata con EDTA recientemente extraída. En cada ciclo bioanalítico se incluyó una curva patrón de ocho puntos en un intervalo de 5 nM a 10.000 nM. Los patrones se procesaron de forma análoga a las muestras farmacocinéticas de rata.

35

Las concentraciones de las muestras farmacocinéticas de rata se determinaron usando un método normalizado HPLC-CL/EM/EM con respecto a la curva patrón de ocho puntos. El sistema consiste en un inyector Leap CTC Pal, Agilent 1200 HPLC con bomba binaria acoplada a un Applied Biosystems 3200 QTrap. Los compuestos se sometieron a cromatografía en una Phenomenex Synergy Fusion RP 20x2mm 2um Mercury Cartridge con Security Guard. Se usó un método de gradiente con fase móvil A que consiste en ácido fórmico al 0,1 % en agua y fase móvil B que consiste en ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, a caudales variables comprendidos entre 0,7 y 0,8 ml/min. Los iones se generaron en el modo de ionización positiva usando una interfase de ionización por electronebulización (ESI). Se desarrollaron métodos de vigilancia de reacción múltiple (MRM) específicos de cada compuesto. El nebulizador calentado se configuró a 325°C con una corriente de nebulizador de 4,8 µA. Se usaron energías de colisión para generar un intervalo de iones derivados entre 29 y 39 V. Los cocientes de las áreas de picos obtenidas en MRM de las transiciones de masa específicas de cada compuesto se utilizan para la cuantificación. El límite de cuantificación del método es normalmente 5 nM. Los datos se recogieron y se analizaron usando el programa informático Analyst versión 1.4.2.

Los datos de concentración en sangre y/o plasma frente al tiempo se analizaron usando métodos no compartimentados (Win-Nonlin version 5,2; modelo 200 para dosificación oral y modelo 202 para infusión intravenosa). La biodisponibilidad oral absoluta (%) se calculó usando la siguiente expresión:  $(ABC \text{ oral} \times \text{Dosis IV}) / (ABC \text{ IV} \times \text{Dosis oral}) \times 100$ .

## 20 *Linfopenia*

*En ratones:* Ratones C57BL6 hembra (Simonsen Laboratories, Gilroy CA) se alojaron en una instalación ALAAC acreditada, y la investigación recibió la aprobación del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) de la instalación. Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 5 días de iniciar los experimentos. Los ratones (n=3/compuesto/punto temporal) recibieron la dosis mediante sonda nasogástrica con 1 mg/kg de compuesto formulado en un vehículo que consiste en DMSO al 5 %/Tween20 al 5 % y HCl 0,1 N al 90 %. Los ratones de control se dosificaron PO con el vehículo. Las muestras de sangre completa terminal se recogieron de ratones anestesiados con isoflurano mediante punción cardiaca en EDTA. La sangre completa se incubó con anticuerpo de rata dirigido contra CD16/CD32 de ratón (Mouse BD Fc Block, n.º 553141), PE-anticuerpo de rata dirigido contra CD45R/B220 de ratón (BD n.º 553089), APC-Cy7-anticuerpo de rata dirigido contra CD8a (BD n.º 557654) de ratón, y Alexa Fluor647-anticuerpo de rata dirigido contra CD4 (BD n.º 557681) de ratón durante 30 min sobre hielo. Los glóbulos rojos se lisaron usando tampón BD Pharm Lyse Lysing (n.º 555899) y los glóbulos blancos se analizaron por FACS. La linfopenia se expresa como el % de glóbulos blancos que son linfocitos T positivos para CD4 o CD8. La respuesta de linfopenia global durante 24 h se estimó calculando el área bajo la curva de efecto (ABCE) usando la regla trapezoidal lineal.

*En ratas:* Ratas hembra (Simonsen Laboratories, Gilroy CA) se alojaron en una instalación ALAAC acreditada, y la investigación recibió la aprobación del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) de la instalación. Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 5 días de iniciar los experimentos. Las ratas (n=3/compuesto/punto temporal) recibieron la dosis mediante sonda nasogástrica con 1 mg/kg de compuesto formulado en un vehículo que consiste en DMSO al 5 %/Tween20 al 5 % y HCl 0,1 N al 90 %. Las ratas de control se dosificaron PO con el vehículo. La sangre completa se recogió de ratones anestesiados con isoflurano mediante el seno retroorbital, y las muestras terminales se recogieron mediante punción cardiaca en EDTA. La sangre completa se incubó con anticuerpo de ratón dirigido contra CD32 de rata (BD n.º 550271), PE-anticuerpo de ratón dirigido contra CD45R/B220 de rata (BD n.º 554881), PECy5-anticuerpo de ratón dirigido contra CD4 de rata (BD n.º 554839), y APC-anticuerpo de ratón dirigido contra CD8a de rata (eBioscience n.º 17-0084) durante 30 minutos sobre hielo. Los glóbulos rojos se lisaron usando tampón BD Pharm Lyse Lysing (n.º 555899) y los glóbulos blancos se analizaron con un BD FACSArray. La linfopenia se expresa como el % de glóbulos blancos que son linfocitos T positivos para CD4 o CD8. La respuesta de linfopenia global durante 24 h se estimó calculando el área bajo la curva de efecto (ABCE) usando la regla trapezoidal lineal. En algunos experimentos, los recuentos de linfocitos totales se determinaron usando un analizador hematológico veterinario basado en la impedancia convencional (IDEXX Preclinical Research Services, Sacramento, CA).

## 55 *Evaluación del índice terapéutico en ratas*

Los estudios se pueden realizar en ratas Sprague-Dawely machos y hembras (Simonsen Laboratories). Las ratas se pueden alojar en una instalación AAALAC acreditada, y la investigación puede estar aprobada por el Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) de la instalación. Los animales deberán aclimatarse al laboratorio durante al menos 5 días de iniciar los experimentos.

Los compuestos se pueden formular como suspensiones en un vehículo que consiste en carboximetilcelulosa al 0,5 % (Acros Organics) en agua purificada (el pH se ajustó a -2,2 con ácido clorhídrico). La misma formulación se utiliza para la linfopenia en ratas y en los estudios toxicológicos descritos a continuación. La concentración de cada compuesto en suspensión se debe verificar para que esté en el intervalo de  $\pm 10$  % de la concentración diana según HPLC-UV.

Antes de realizar los estudios toxicológicos, se puede determinar el efecto de tres a cinco dosis diarias de cada compuesto sobre los recuentos de linfocitos T periféricos en ratas hembras (véase las mediciones de linfopenia en ratas anteriores). En estos estudios de linfopenia, las muestras de sangre se recogieron sobre EDTA en intervalos después de la última dosis del estudio. Los tiempos de recogida no tienen que ser idénticos para cada estudio, sin embargo, todos los estudios pueden incluir una muestra recogida 24 horas después de la última dosis. Los datos de linfopenia se utilizan como biomarcador para seleccionar dosis con la misma actividad farmacológica para el siguiente estudio de toxicología. La dosis baja del estudio de toxicología es la dosis de cada compuesto que da como resultado una reducción del 50 % en el recuento de linfocitos T 24 h después de la última dosis en el estudio de linfopenia con respecto a las ratas tratadas con vehículo.

En los estudios de toxicología, tres ratas macho y tres ratas hembra por grupo se asignaron a grupos de dosificación usando aleatorización según el peso corporal. Un grupo de control en cada estudio recibe vehículo. Todos los animales recibieron dosis por vía oral mediante sonda nasogástrica durante 5 o 14 días consecutivos a un volumen de dosis de 5 ml/kg/día. Los animales se observaron diariamente para cualesquiera manifestaciones de efectos adversos. Veinticuatro horas después de la última dosis del estudio, las ratas se anestesiaron con isoflurano y se extrajo una muestra sangre final mediante punción intracardiaca para la evaluación hematología y química clínica (IDEXX Laboratories, Sacramento, CA). Se recogieron los pulmones con la tráquea, se pesaron, y posteriormente se prepararon para histología por perfusión con formalina tamponada neutra al 10 % mediante la tráquea. Los pulmones internamente fijados se conservaron posteriormente en formalina tamponada neutra al 10 % y se enviaron para examen histológico (IDEXX).

Se puede estimar la dosis de cada compuesto que da como resultado un aumento del 10 % en la relación de peso entre el pulmón y el cuerpo final, para cada compuesto, mediante interpolación lineal. Seguidamente, se puede estimar el índice terapéutico como la relación entre la dosis que produce un aumento del 10 % en el peso del pulmón que produce un agotamiento del 50 % de los linfocitos T.

#### *Descripción del modelo de la colitis de Crohn TNBS en ratas*

Ratas Sprague-Dawley macho (180-200 g) se aclimatada durante siete días y a continuación se asignaron 8 ratas por grupo de manera que cada grupo tiene aproximadamente el mismo peso medio. Veinticuatro horas antes del inicio de la enfermedad, las ratas se privaron de alimento. Las ratas se anestesiaron y se pesaron, a continuación, una solución de TNBS 80 mg/kg (50 % TNBS: 50 % 200 etanol sin agua) se instilaron en el colon mediante una aguja de alimentación 20g introducida en el ano. Las ratas se mantuvieron cabeza abajo hasta la recuperación de la anestesia. La dosificación oral diaria se inició 2 h después de la instilación de TNBS durante seis días. Prednisolona sirve como control positivo y se administra por vía oral a diario a 10 mg/kg. Los pesos corporales se controlaron diariamente y, 24 horas después de la última dosis, todos los grupos se finalizaron. El colon se retiró, se limpió el material fecal y se estudiaron para determinar cambios principales incluidas estenosis, adhesiones y úlceras. Se registró la longitud del colon el peso de los 2 cm distales, y el grosor de la pared.

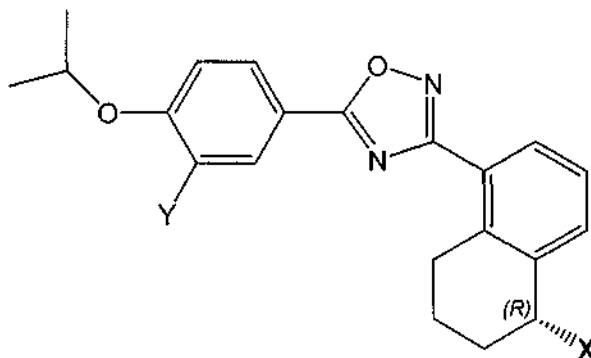
#### *Descripción del modelo de gripe A H1N1 en ratones*

Machos C57B1/6 (6-8 semanas de edad) se pueden aclimatar durante siete días y a continuación se asignaron 5-8 ratones por grupo de manera que cada grupo tiene aproximadamente el mismo peso medio. Los ratones se pueden infectar con  $10^4$  UFP de virus de la gripe A adaptada para ratón (A/WSN/33) mediante la vía intratraqueal. Después, los ratones se trataron con 0,2-1,5 mg/kg de compuesto p.o. 1 h después de la infección. Cuarenta y ocho horas después de la infección, los ratones se sometieron a eutanasia por dislocación cervical y se puede recoger el líquido de lavado broncoalveolar. El análisis cuantitativo de citoquinas se puede realizar mediante ELISA. En algunos experimentos, se puede realiza la perfusión de cuerpo entero, y los pulmones pueden recogerse para recuento celular de células inflamatorias. Se pueden realizar estudios de longevidad por infección con  $3-10 \times 10^4$  UFP de virus de la gripe A adaptada para ratón durante 14 días.

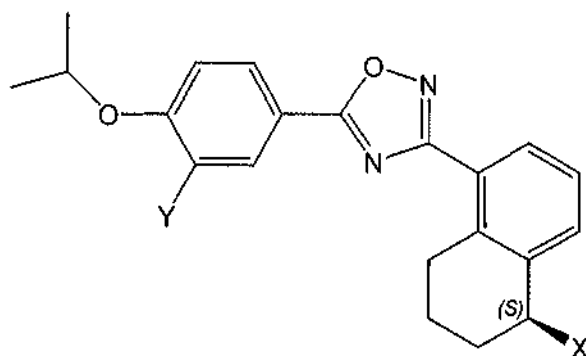
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de las Fórmulas I-R o I-S o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:

5



I-R



I-S

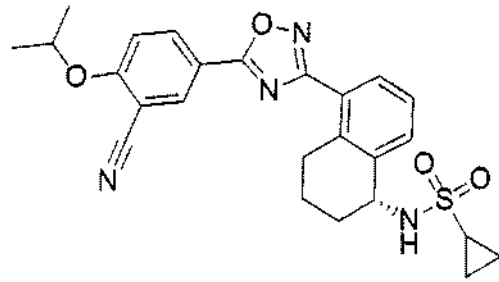
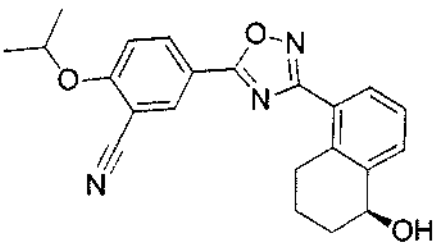
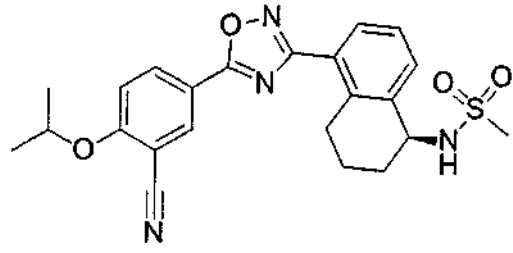
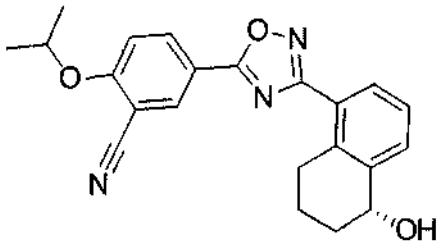
en las que

- 10 X es -NR'R'' o -OR''';  
 Y es -CN, -Cl, -CF<sub>3</sub>, I, -COOH o -COOR<sup>1</sup>;  
 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, n-hidroxi alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup> o -CO-R<sup>1</sup>;  
 R'' es H, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 o más R<sup>2</sup>, o un resto de anillo opcionalmente  
 15 pirrolidinilo, imidazolilo o fenilo;  
 o R' y R'' tomados junto 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 heteroátomos adicionales donde dicho heteroátomo adicional es O o  
 N en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de forma individual o múltiple con sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -OH, oxo, -NH<sub>2</sub>, n-hidroxi alquilo C<sub>1-4</sub>, -  
 20 COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>);  
 R''' es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o -CO-R<sup>1</sup>;  
 cada R<sup>1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o H;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente H, halo, OH, oxo, =NH, NH<sub>2</sub>, -COOH, F, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>-  
 25 N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -COOR<sup>1</sup>, -OCO-R<sup>1</sup>, -CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-COR<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y un resto de  
 anillo opcionalmente sustituido con R<sup>4</sup> en donde dicho resto de anillo es piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo,  
 pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, azetidino, ciclobutinilo o fenilo;  
 cada R<sup>3</sup> es independientemente R<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1  
 o más R<sup>2</sup>; cada R<sup>4</sup> es independientemente halo, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), -COOH, -COOR<sup>1</sup>, -NHCO-R<sup>1</sup>;  
 30 cada R<sup>5</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o H, o dos R<sup>5</sup> tomados junto 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 heteroátomos  
 adicionales donde dicho heteroátomo adicional es O o N en donde dicho heterociclo está opcionalmente  
 sustituido con -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), n-hidroxi alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>; y cada m es  
 independientemente 0, 1, 2 o 3.

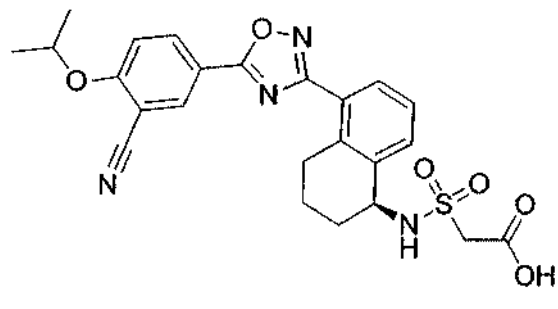
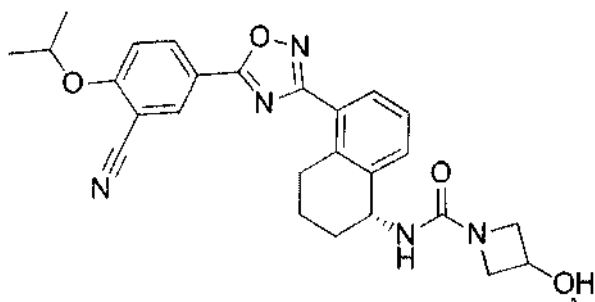
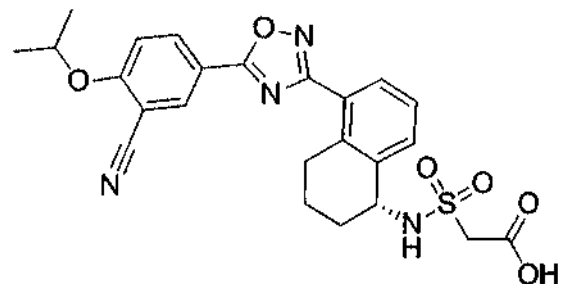
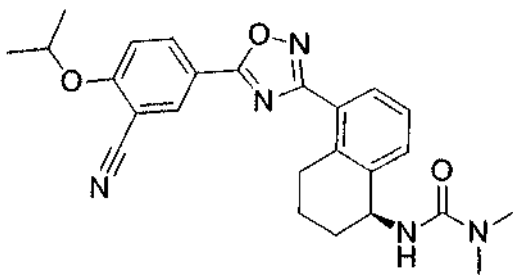
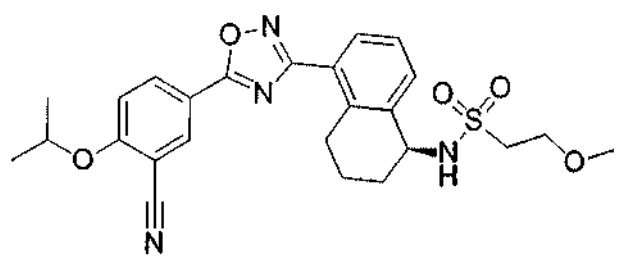
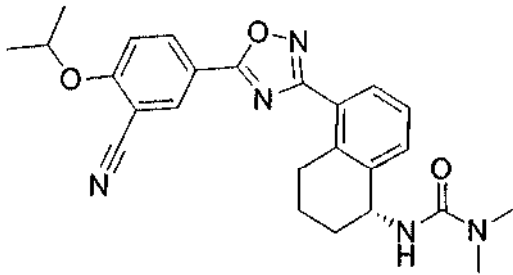
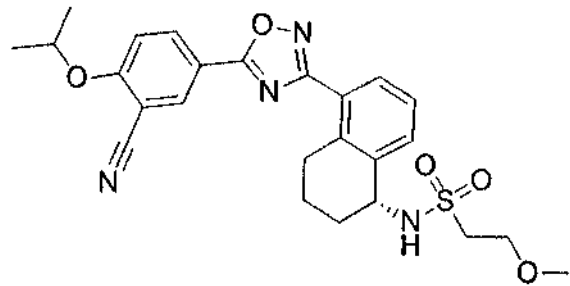
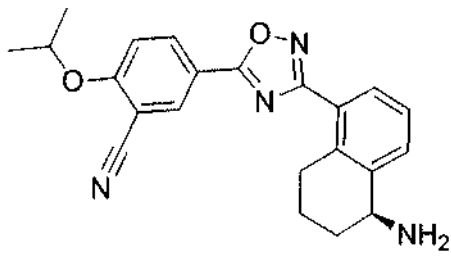
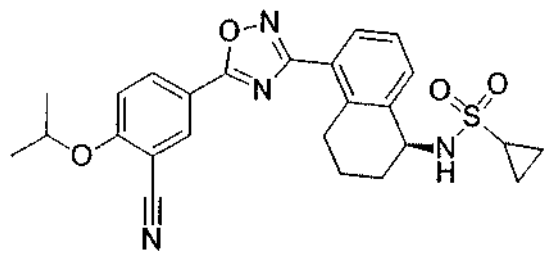
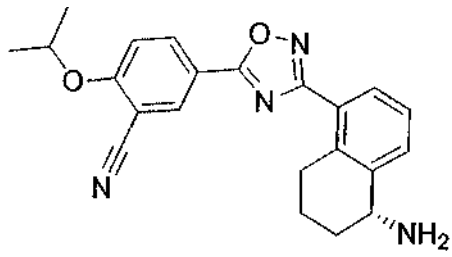
35 2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es esencialmente enantioméricamente puro.

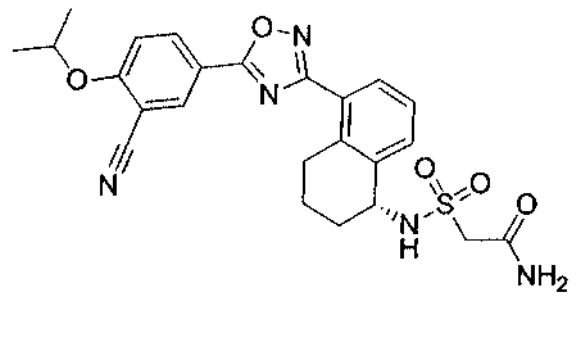
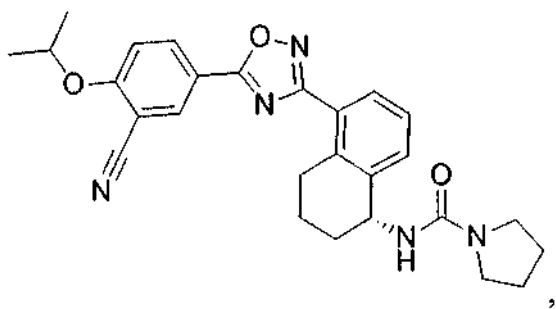
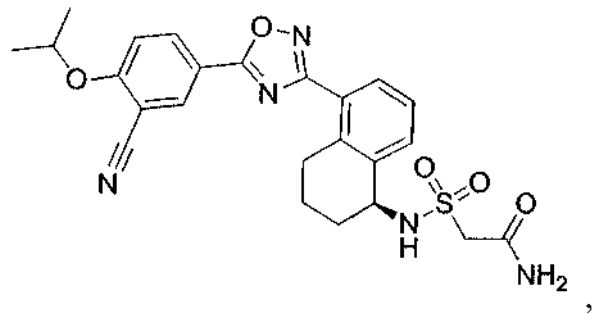
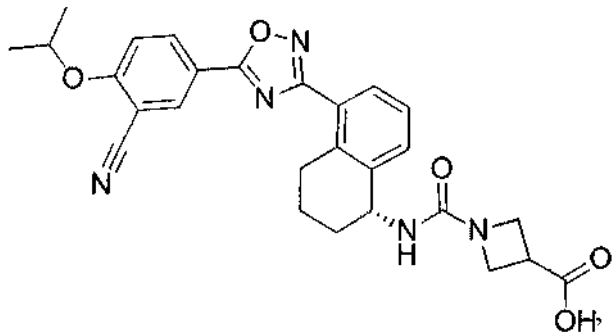
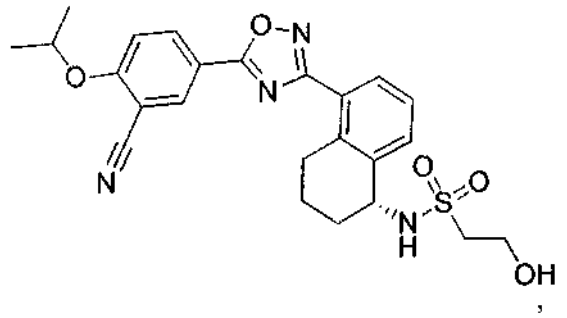
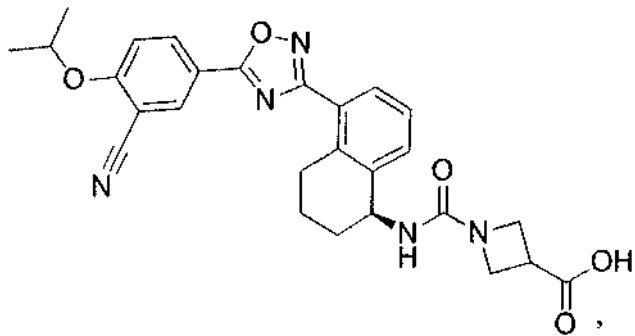
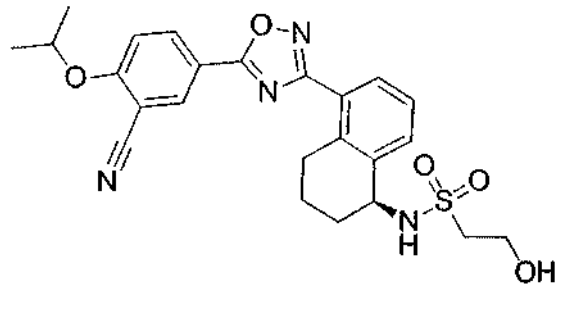
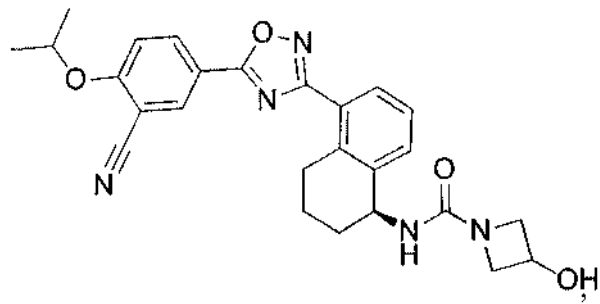
3. El compuesto de las reivindicaciones 1-2 en el que X es -NR'R''.

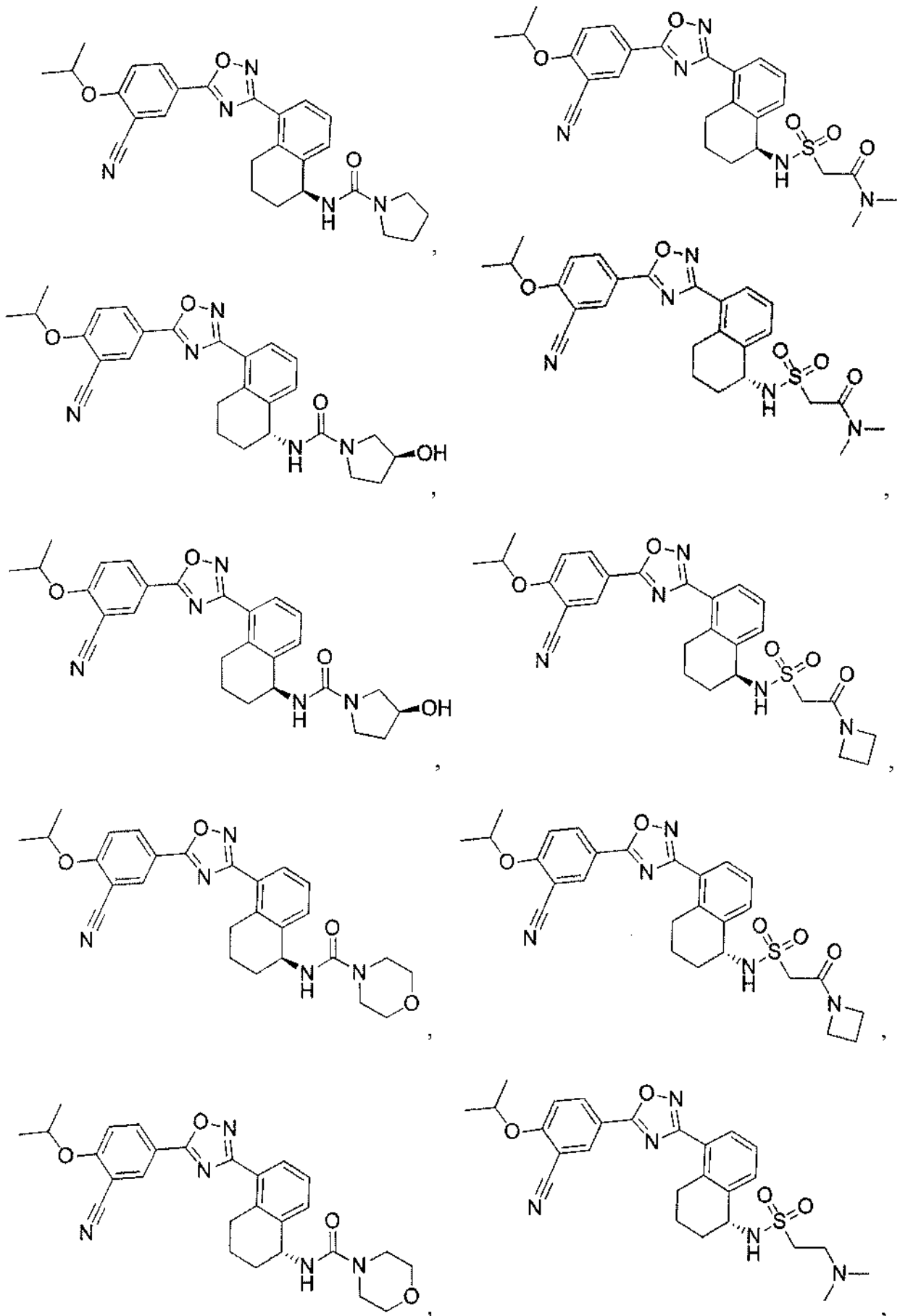
4. El compuesto de las reivindicaciones 1-2 en donde el compuesto se selecciona entre los **compuestos 1-55**:

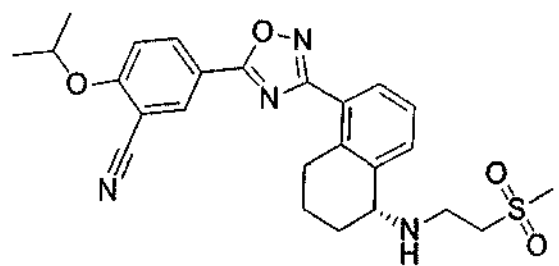
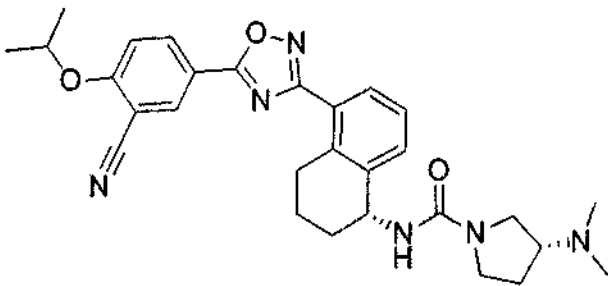
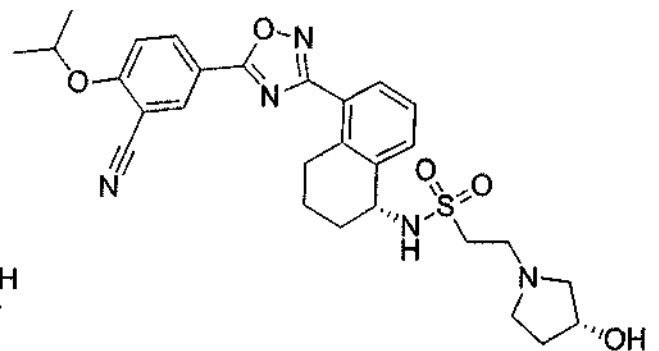
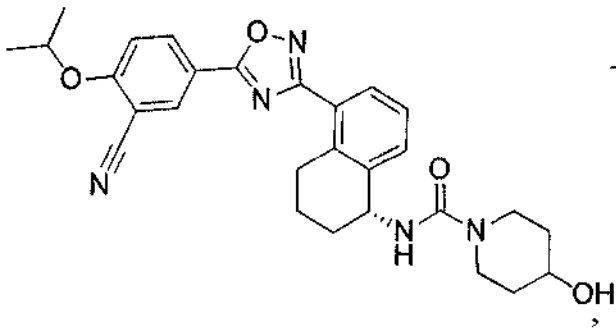
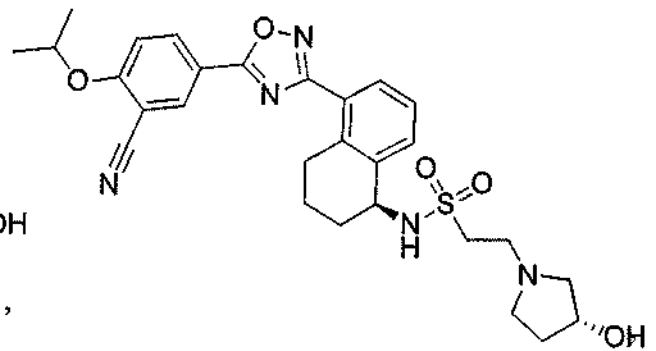
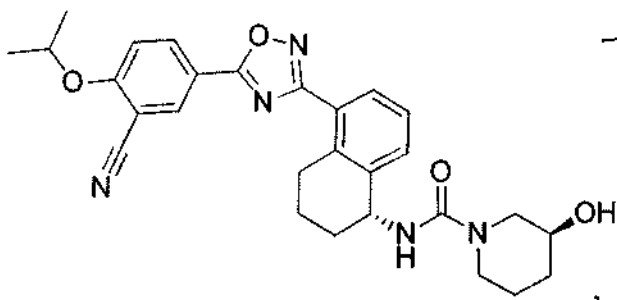
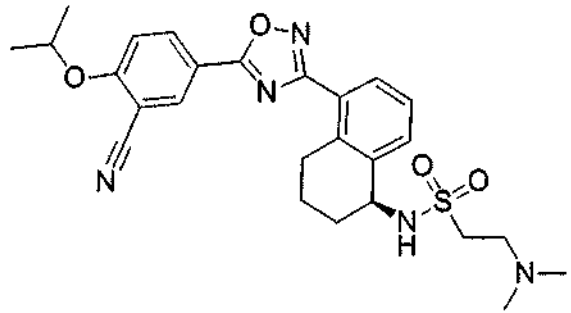
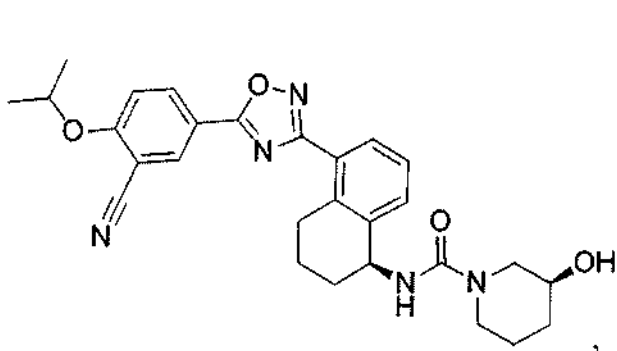


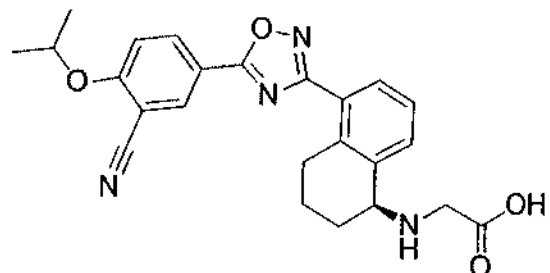
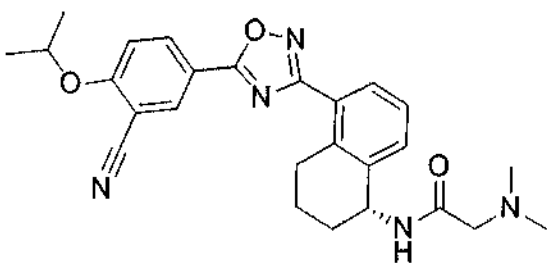
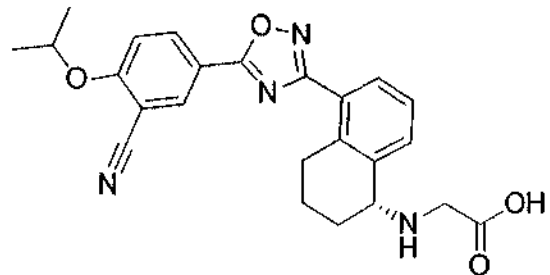
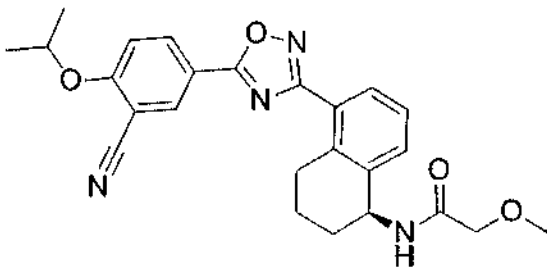
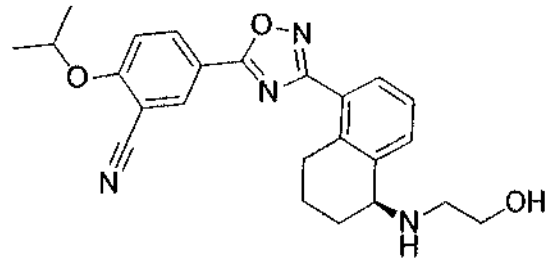
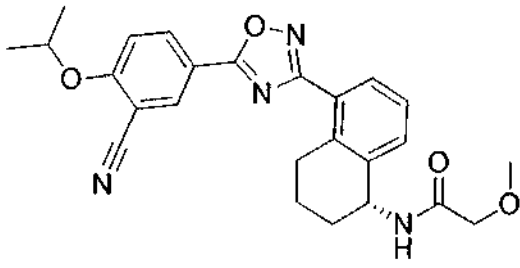
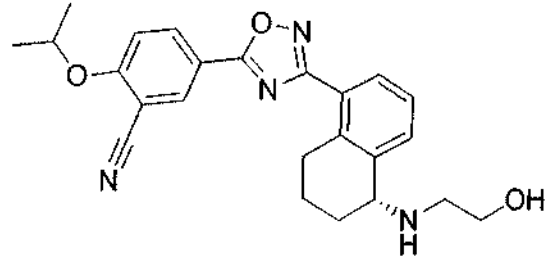
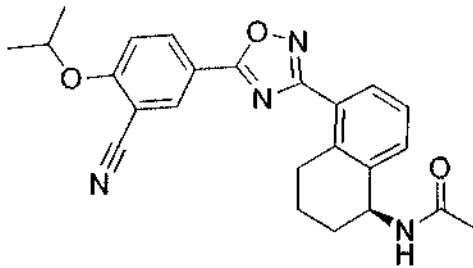
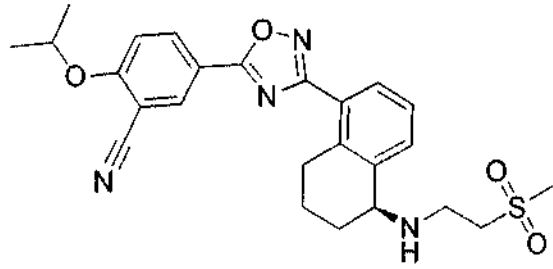
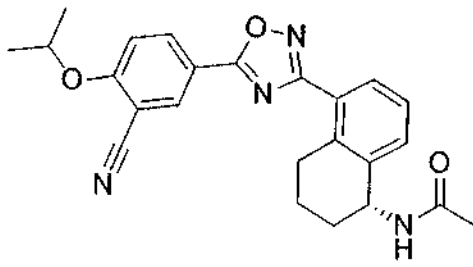


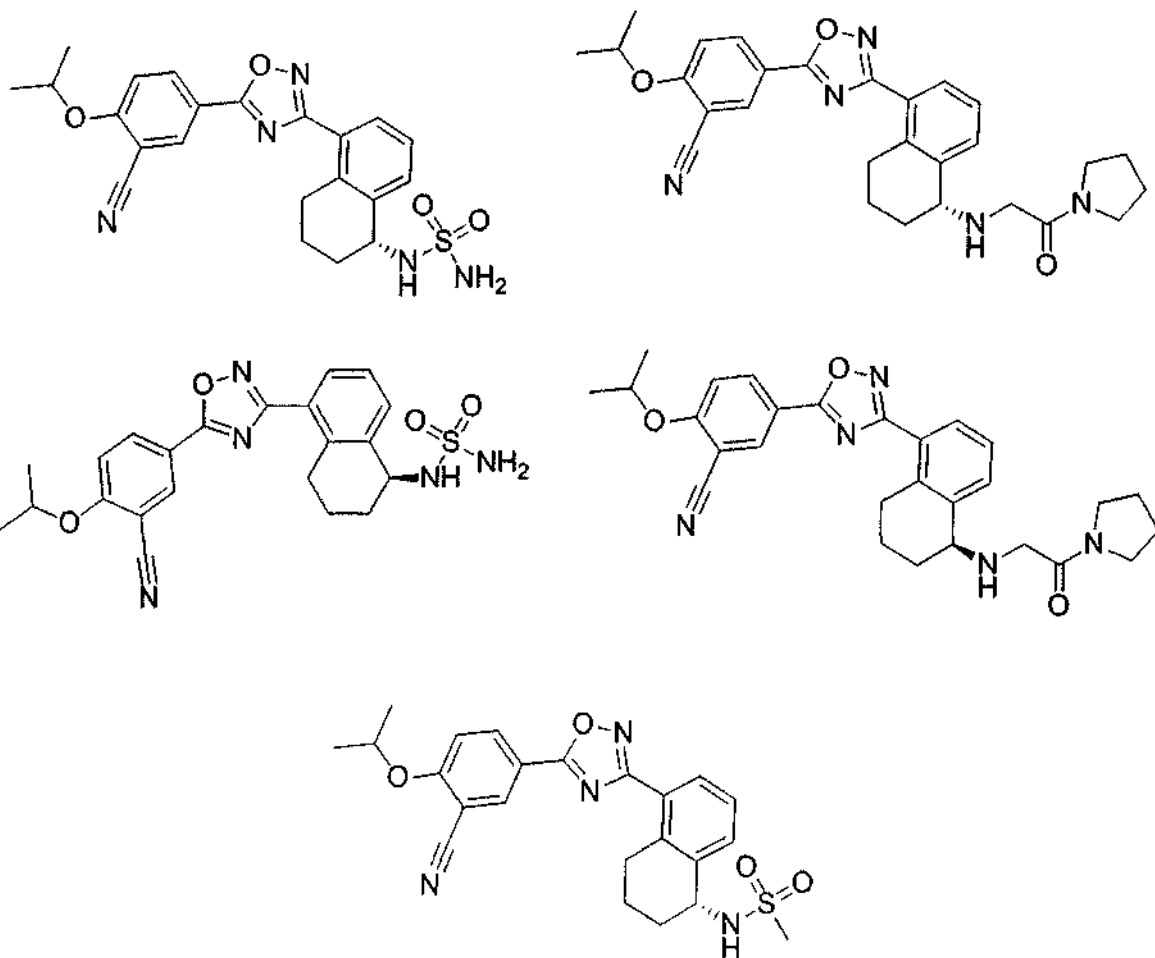












5 y

o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición de la reivindicación 5 para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, síndrome de la dificultad respiratoria agua, colitis ulcerosa, gripe, enfermedad de Crohn o síndrome de la dificultad respiratoria en adultos.

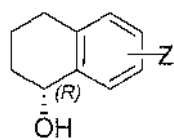
15 7. Un método para la síntesis de un compuesto de Fórmulas I-R o I-S de las reivindicaciones 1-4 que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo de seis miembros saturado del resto tetrahidronaftaleno, donde el compuesto está enantioméricamente enriquecido con respecto al átomo de carbono quiral, comprendiendo el método las etapas de

20 (i) proporcionar un compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno donde el carbono del anillo del anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno, donde se desea la sustitución quiral, está oxosustituido en dicho átomo de carbono;

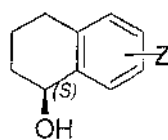
25 (ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral para formar un centro quiral en el átomo de carbono del resto tetrahidronaftaleno unido previamente al grupo oxo.

8. El método de la reivindicación 7 en el que el compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno proporcionado en la etapa (i) se pone en contacto con el reactivo quiral para formar en la etapa (ii) las Fórmulas **VI-R** o **VI-S**:

30



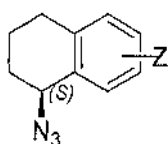
VI-R



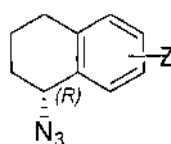
VI-S

en las que Z es -CN, -Cl, o -CF<sub>3</sub>.

- 5 9. El método de la reivindicación 8 en donde el método comprende además la etapa de invertir la configuración quiral del átomo de carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno que estaba unido previamente al grupo oxo por tratamiento de las Fórmulas VI-R o VI-S con difenilfosforilazida (DPPA) para formar azidotetrahidronaftaleno de Fórmulas VII-S o VII-R:



VII-S



VII-R,

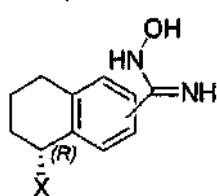
10

donde el sustituyente azido del anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno que sustituye el sustituyente hidroxilo y el átomo de carbono que está unido al sustituyente azido, tiene una configuración quiral invertida del átomo de carbono quiral cuando estaba anteriormente unido al sustituyente hidroxilo.

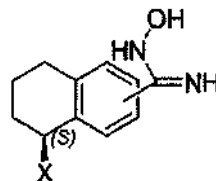
15

10. El método de la reivindicación 9 en el que Z es -CN y el método comprende además la etapa de formar un 1,2,4-oxadiazol sustituido en el resto tetrahidronaftaleno (a) haciendo reaccionar el compuesto intermedio de VII-R o VII-S con un agente de protección y a continuación haciendo reaccionar la forma protegida resultante del compuesto intermedio de VII-R o VII-S con una hidroxilamina o un clorhidrato de hidroxilamina para formar una hidroxiamidina en el átomo de carbono de fenilo al que Z está unido, teniendo el compuesto resultante de dicha reacción las Fórmulas VIII-R o VIII-S:

20



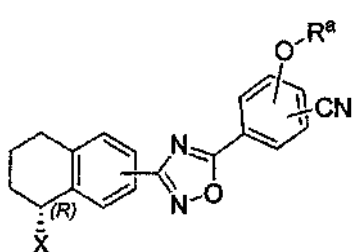
VIII-R



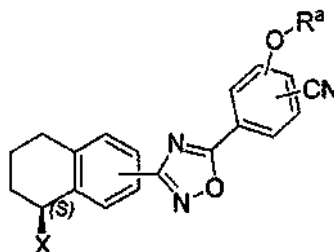
VIII-S;

25 y

(b) poniendo en contacto el compuesto intermedio de Fórmulas VIII-R o VIII-S con ácido benzoico sustituido y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de Fórmulas IX-R o IX-S:



IX-R



IX-S

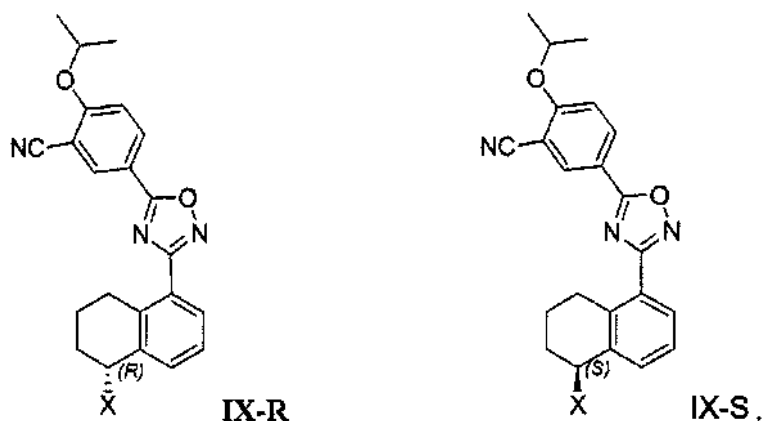
30

en las que X es OH, N<sub>3</sub>, NH-PG, NH<sub>2</sub> o NR'R''; PG es a grupo protector; R' es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, n-hidroxi alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup> o -CO-R<sup>1</sup>; R'' es H, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 o más R<sup>2</sup>, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R<sup>4</sup> en donde dicho resto de anillo es piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo o fenilo; R<sup>a</sup> es alquilo inferior y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en la reivindicación 1.

35

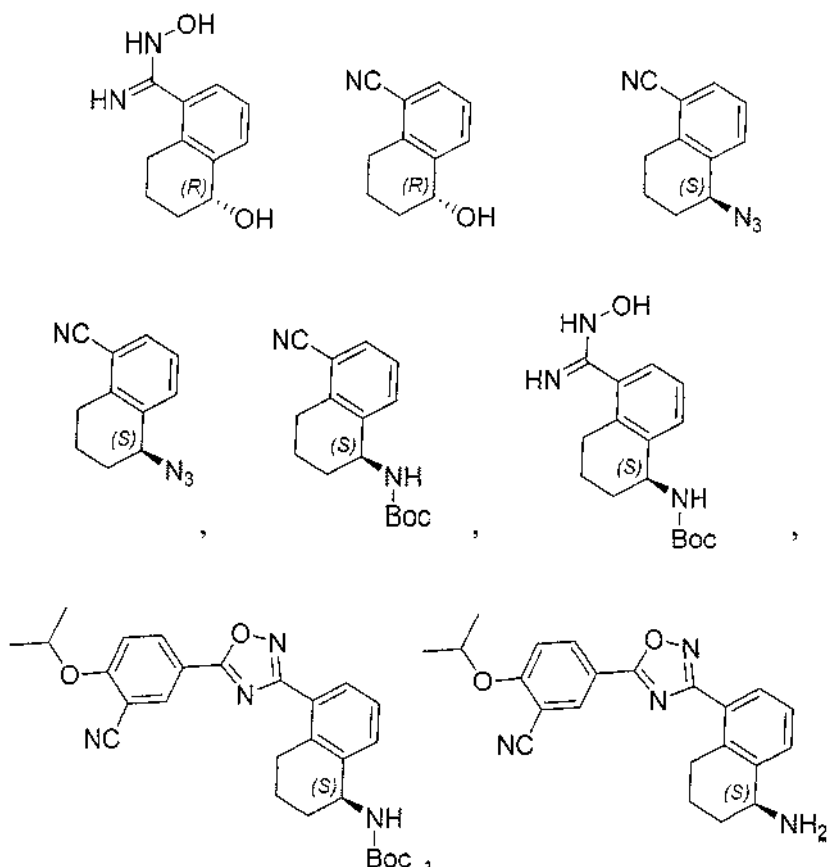
11. El método de la reivindicación 10 en el que el compuesto de Fórmulas IX-R o IX-S tiene las estructuras siguientes:

40



12. El método de las reivindicaciones 7-11 en el que el compuesto resultante que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno está enantioméricamente enriquecido en al menos un 90 %.

13. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



14. Un método para la síntesis de un compuesto de Fórmulas I-R o I-S de la reivindicación 1 que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno donde el compuesto está enantioméricamente enriquecido con respecto al átomo de carbono quiral, comprendiendo el método las etapas de

- (i) proporcionar un compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno donde el carbono del anillo del anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno, donde se desea la sustitución quiral, está oxosustituida en dicho átomo de carbono;
- (ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral para formar un centro quiral en el átomo de carbono del resto tetrahidronaftaleno unido previamente al grupo oxo.