

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 799**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/78** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2010 PCT/US2010/056759**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11060391**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2010 E 10830879 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2498609**

54 Título: **Moduladores selectivos del receptor esfingosina 1-fosfato heterocíclica**

30 Prioridad:

**18.11.2009 US 262474 P**

**13.11.2009 US 261295 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.07.2018**

73 Titular/es:

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

**Rue des Moulins**

**2108 Couvet, CH**

72 Inventor/es:

**BOEHM, MARCUS, F.;**  
**MARTINBOROUGH, ESTHER;**  
**BRAHMACHARY, ENUGURTHI;**  
**MOORJANI, MANISHA;**  
**TAMIYA, JUNKO;**  
**HUANG, LIMING y**  
**YEAGER, ADAM, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 675 799 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Moduladores selectivos del receptor esfingosina 1-fosfato heterocíclica

**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 sintetizarlos, y la solicitud desvela métodos para su uso terapéutico y/o profiláctico. La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

10

**Antecedentes**

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

15

El desarrollo de antagonistas y agonistas de molécula pequeña S1P<sub>1</sub> ha proporcionado información de muchos papeles fisiológicos del sistema de señalización S1P<sub>1</sub>/S1P. El agonismo del receptor S1P<sub>1</sub> perturba el tráfico de linfocitos, secuestrándolos en los ganglios linfáticos y en otro tejido linfoide secundario. Esto conduce a una linfopenia rápida y reversible, y probablemente se debe a la unión al receptor tanto de las células endoteliales linfáticas como de los propios linfocitos (Rosen et al, Immunol. Rev., 195:160-177, 2003). Una consecuencia clínicamente valiosa del secuestro de linfocitos es su exclusión del alcance de la inflamación y/o reactividad autoinmunitaria en tejidos periféricos.

20

25

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

30

El documento WO 2004/058149 A2 describe que los agonistas del receptor S1P<sub>1</sub>/Edg1 tienen actividades inmunosupresoras que modulan el tráfico de leucocitos, secuestrando los linfocitos en los tejidos linfoides secundarios, e interferir las interacciones célula:célula necesarias para una respuesta inmunitaria eficaz. Los documentos US 2008/249093 A1 y US 2006/161005 A1 describen compuestos, que son útiles para tratar enfermedades autoinmunitarias relacionadas con el receptor esfingosina-1-fosfato.

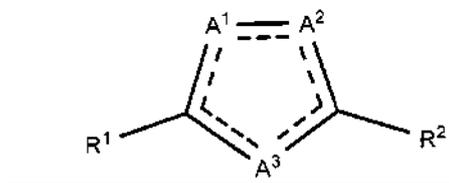
35

**Sumario de la invención**

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

40

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal, tautómero, estereoisómero o hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

**(I)**

45

en el que

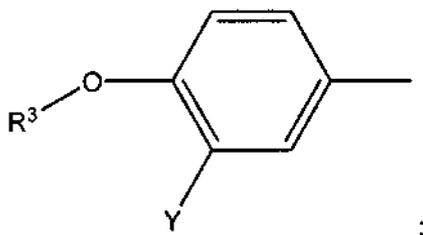
una línea discontinua significa que puede estar presente un enlace simple o un enlace doble, siempre que haya dos enlaces dobles y tres enlaces simples en el anillo que comprende A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, y A<sup>3</sup>;

50

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, y A<sup>3</sup>, cada uno de ellos, independientemente es C o S o N; siempre que uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, y A<sup>3</sup> es S;

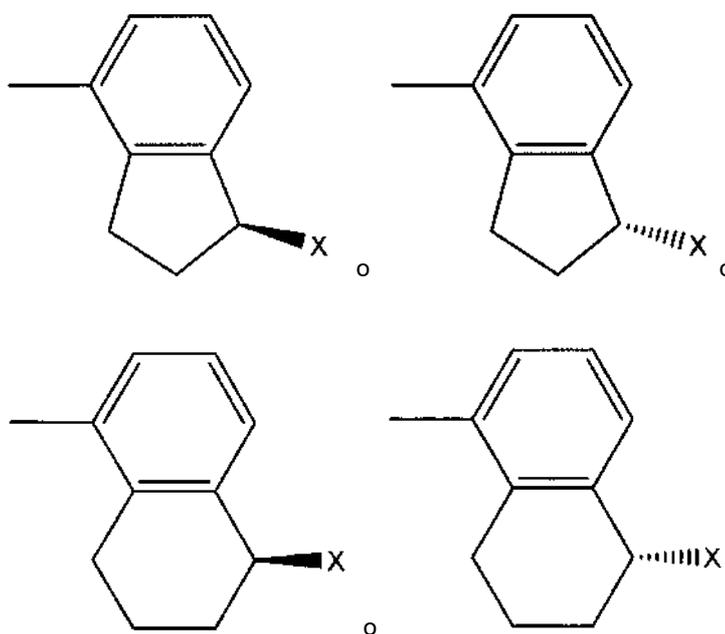
R<sup>1</sup> es

55



R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub>; e Y es -CN, -Cl, I, -O-R<sup>3</sup>, -COOH-COOR<sup>3</sup>, o -CF<sub>3</sub>;

5 R<sup>2</sup> es



10

X es -NR'R'' o -OR'';

R' es H, C<sub>1-4</sub>, alquilo, n-hidroxi alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, o -CO-R<sup>3</sup>;

15

R'' es H, -SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 o más R<sup>4</sup>, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup> en el que dicho resto de anillo es piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, o fenilo;

R''' es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, o -CO-R<sup>3</sup>

20

cada R<sup>4</sup> es independientemente H, halo, OH, oxo, =NH, NH<sub>2</sub>, -COOH, F, -NHR<sup>3</sup>, -N(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, -COOR<sup>3</sup>, -OCO-R<sup>3</sup>, -CO-N(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)-N(R<sup>3</sup>)-COR<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub>, alquilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, y un resto de anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup> en el que dicho resto de anillo es piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, azetidino, ciclobutinilo, o fenilo;

25

cada R<sup>5</sup> es independientemente R<sup>4</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 o más R<sup>4</sup>;

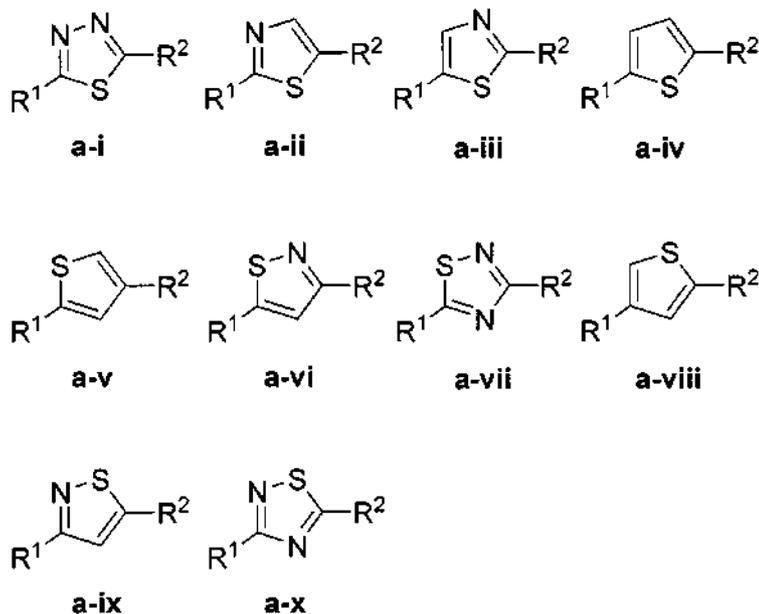
30

cada R<sup>6</sup> es independientemente halo, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>), -COOH, -COOR<sup>3</sup>, -NHCO-R<sup>3</sup> cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o H, o dos R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unido forman un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que contienen 0 o 1 heteroátomo 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>3</sup>R<sup>3</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>3</sup>;

35

cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3,

en el que la estructura de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste las fórmulas de **a-i** hasta **a-x**:



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

En determinadas realizaciones se proporciona un método de uso de un compuesto de la invención que comprende la preparación de un medicamento.

10 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 síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

15 En ciertas realizaciones, se proporciona un método de activación o agonismo de un receptor de 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.

20 En determinadas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de una patología en un paciente en la que la activación o agonismo de un receptor  $S1P_1$  está médicamente indicado. En varias realizaciones, la activación o agonismo selectivo de un receptor  $S1P_1$ , tal como con respecto a un receptor  $S1P_3$ , está médicamente indicado. En diversas realizaciones, la patología comprende esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, o síndrome de la dificultad respiratoria agua.

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

### 30 Descripción detallada de la invención

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la estructura de Fórmula I o una sal, homólogo, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos que son prácticamente enantioméricamente puros. En algunas de estas realizaciones, los compuestos son enantioméricamente puros con respecto a un carbono quiral en un resto indanilo o tetrahidronaftalenilo.

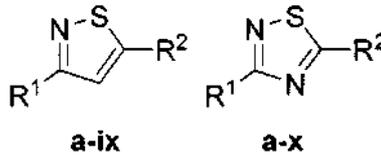
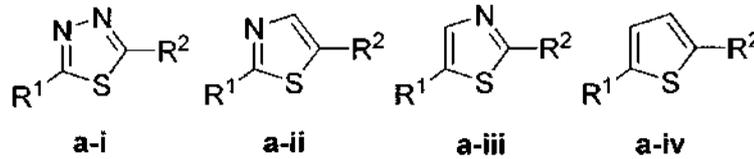
40 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que tienen una  $CE_{50}$  como antagonista del receptor  $S1P$  subtipo 1 natural que es al menos diez veces más pequeña que la  $CE_{50}$  de dicho compuesto como agonista de un receptor  $S1P$  subtipo 1 mutante que tiene una sola mutación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

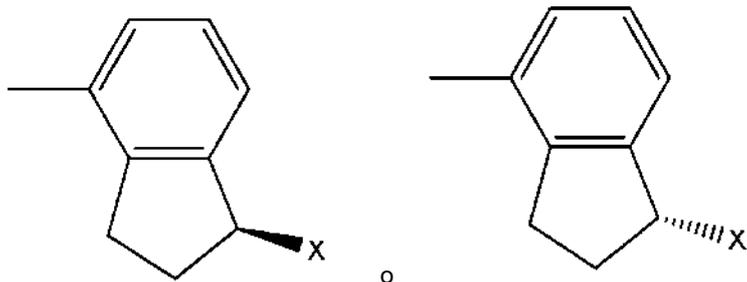
5 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que tienen un índice terapéutico de al menos 5 según se mide en ratas después de 5 o 14 días de dosificación de las ratas con el compuesto, donde el índice terapéutico se calcula como un cociente entre (i) la dosis más alta de dicho compuesto 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 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. 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.



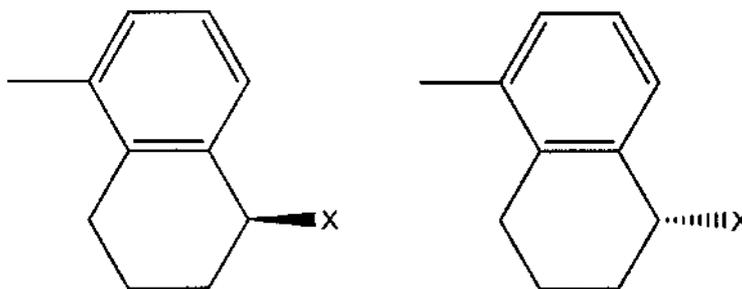
25

En ciertas de dichas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R<sup>2</sup> es



30

En otras realizaciones la invención proporciona compuestos donde R<sup>2</sup> es



o

En ciertas de dichas realizaciones, el compuesto es prácticamente enantioméricamente puro.

5 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es Cl, en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es  $\text{CF}_3$  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  $-\text{COOH}$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es  $-\text{COOR}^3$ .

10 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es  $-\text{NR}'\text{R}''$ , en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es  $-\text{OR}'''$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es  $-\text{OR}'''$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es  $-\text{OH}$  y en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde X es  $-\text{OCO-R}^3$ .

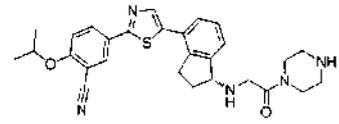
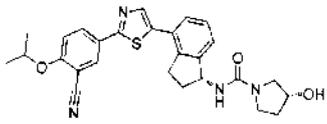
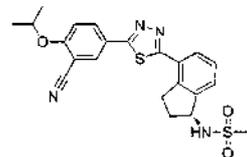
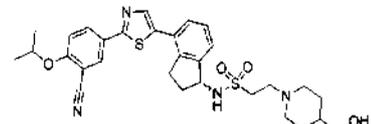
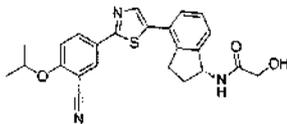
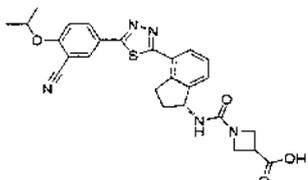
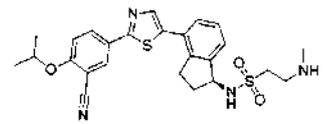
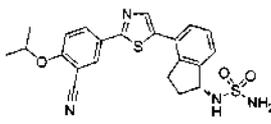
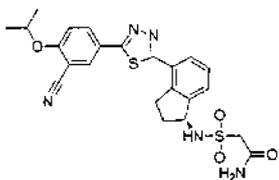
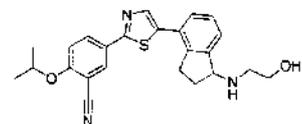
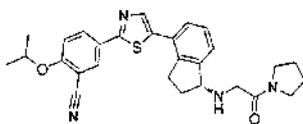
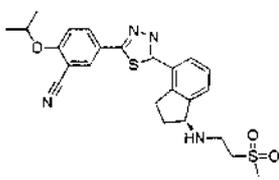
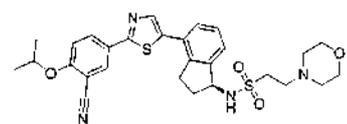
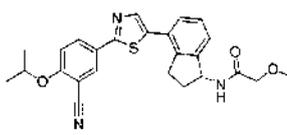
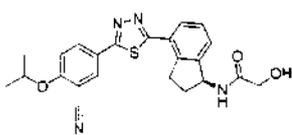
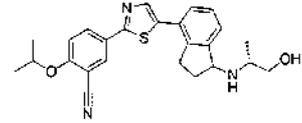
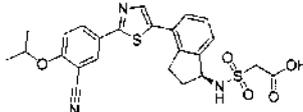
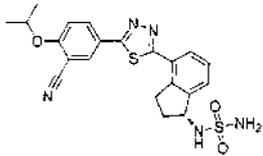
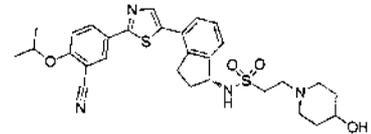
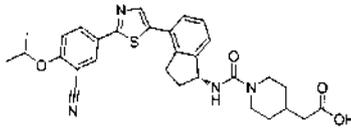
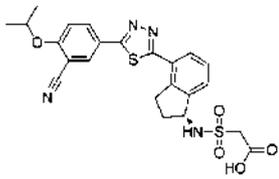
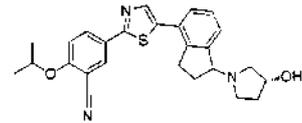
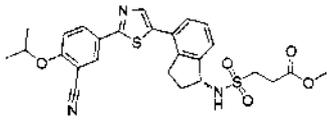
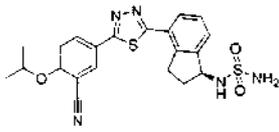
15 En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}'$  es H.

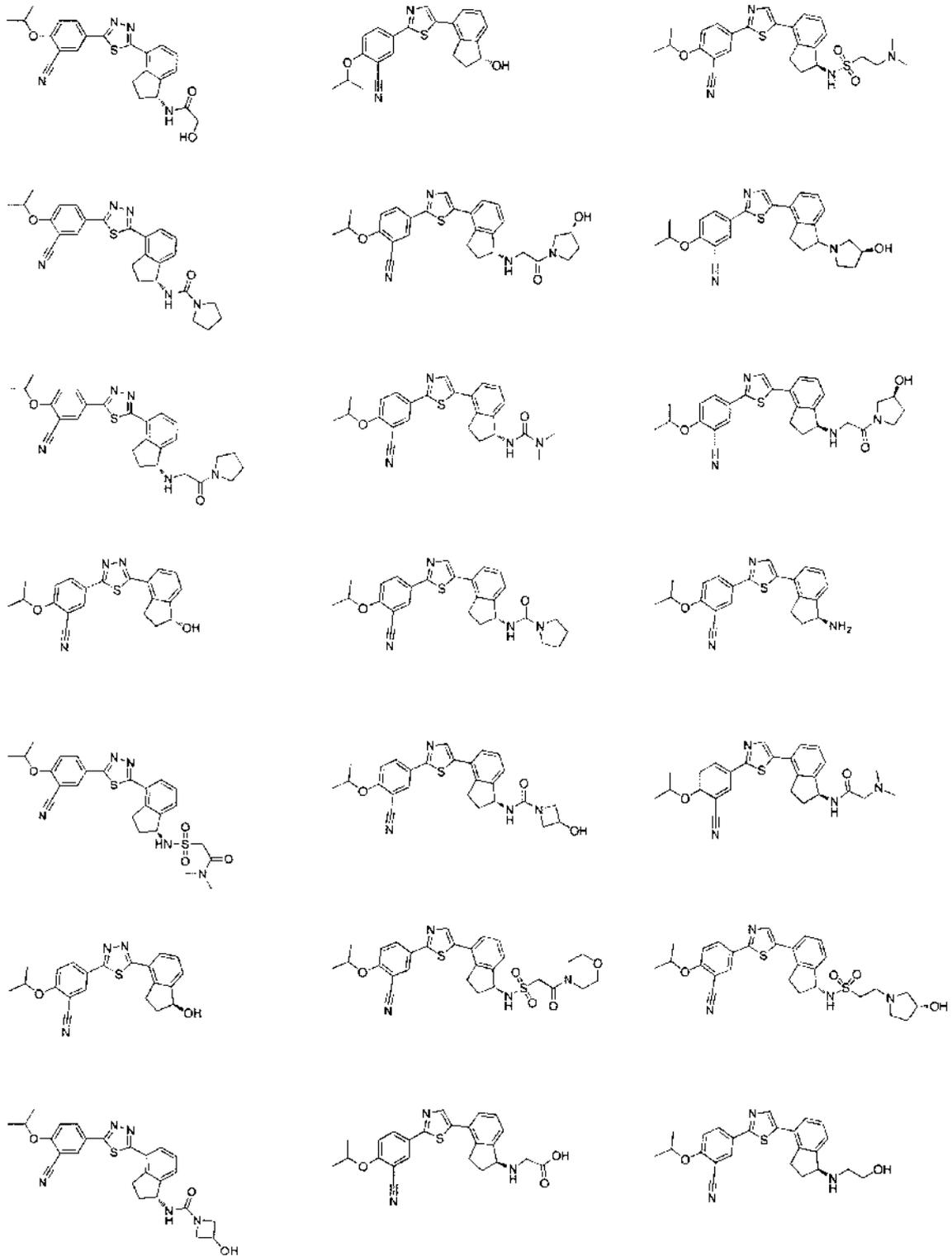
En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}'$  es  $-\text{COR}^3$ ; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}'$  es  $\text{SO}_2\text{-R}^3$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}''$  es H.

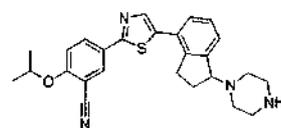
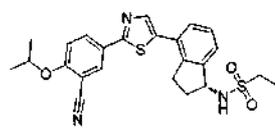
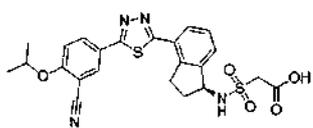
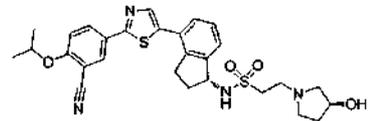
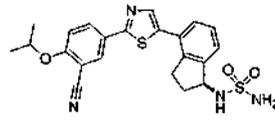
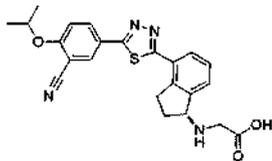
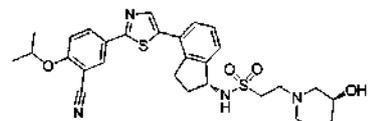
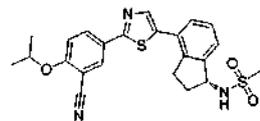
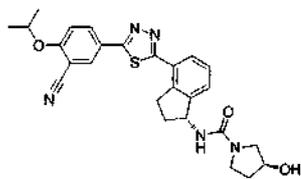
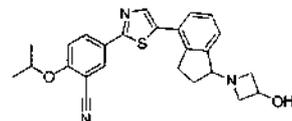
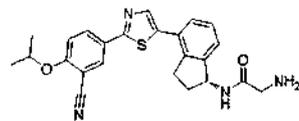
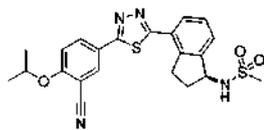
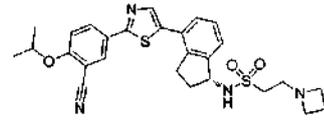
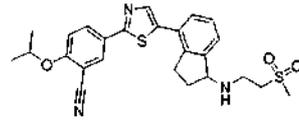
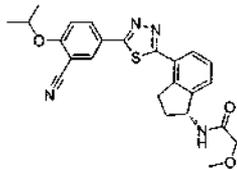
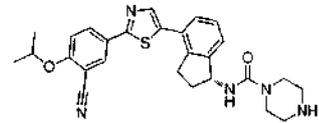
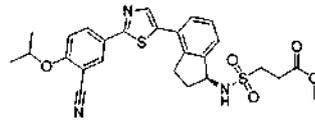
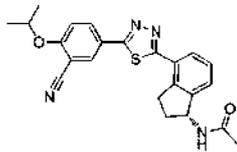
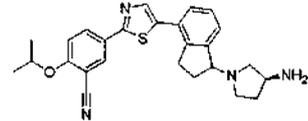
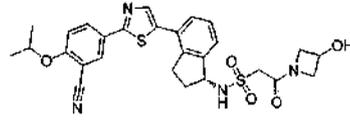
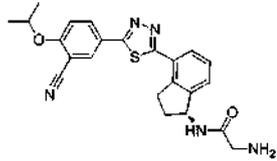
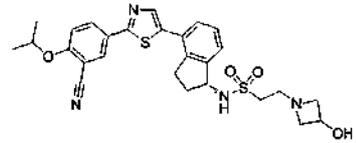
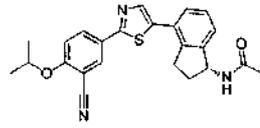
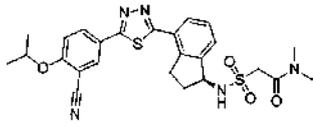
20 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}''$  es  $-\text{SO}_2\text{-R}^5$ ; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}''$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  donde el alquilo  $\text{C}_{1-4}$  está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes definidos por  $\text{R}^4$ .

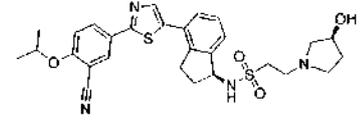
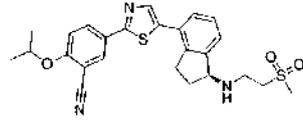
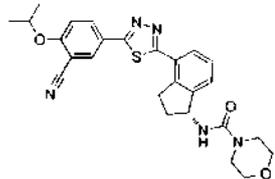
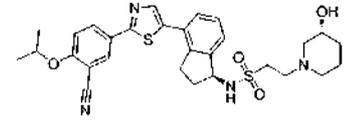
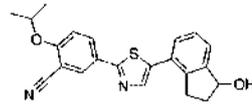
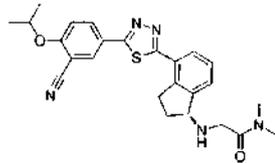
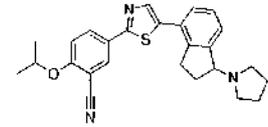
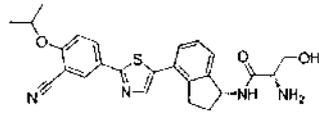
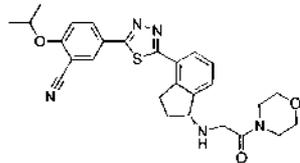
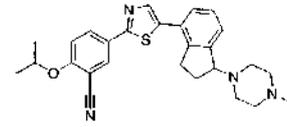
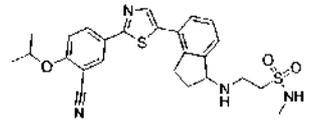
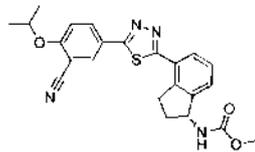
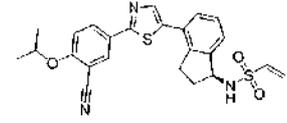
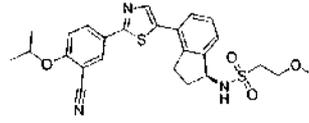
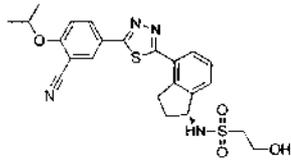
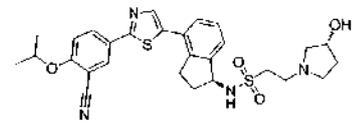
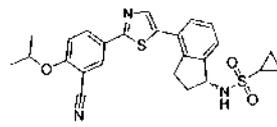
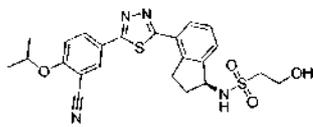
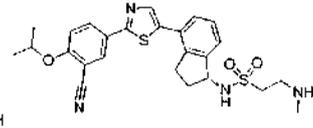
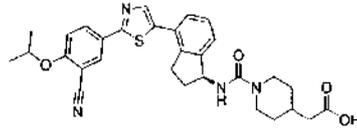
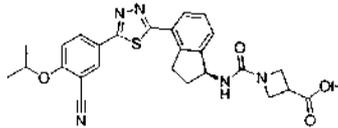
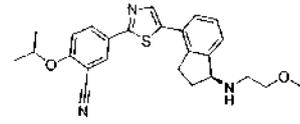
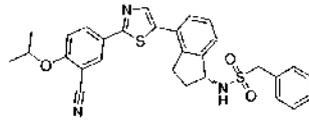
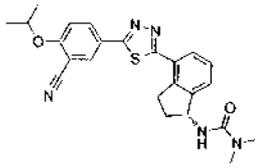
25 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}^5$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 o más  $\text{R}^4$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}^4$  es OH; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}^4$  es alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}^5$  es  $(\text{CH}_2)_2\text{-OR}^3$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es CN y X es  $-\text{NH-SO}_2\text{-R}^5$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}_2\text{H}_5\text{-N}(\text{R}^7\text{R}^7)$  o  $-\text{CH}_2\text{-CO-N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ . En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es CN y X es  $-\text{NH-CO-N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ .

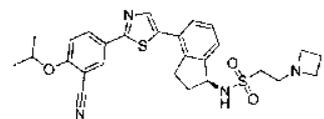
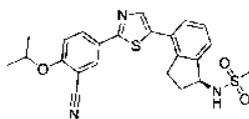
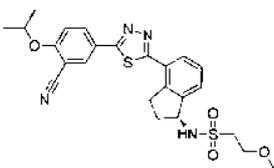
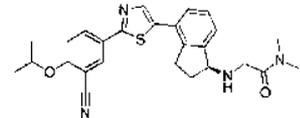
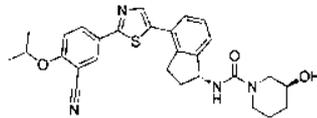
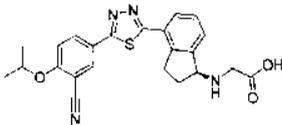
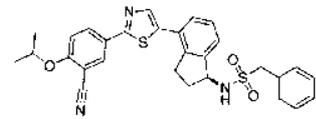
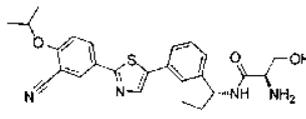
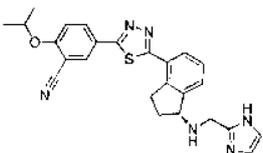
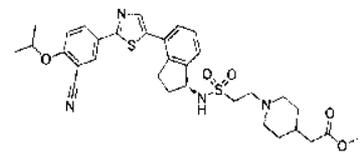
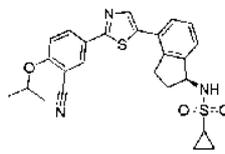
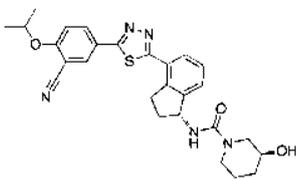
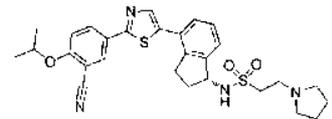
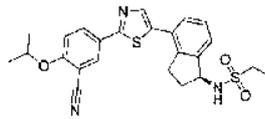
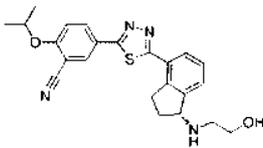
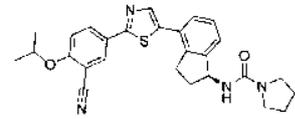
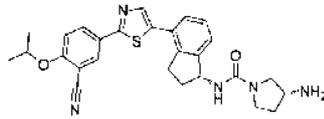
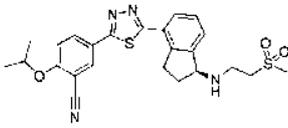
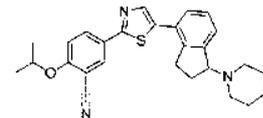
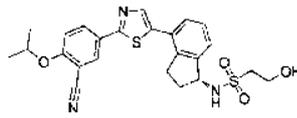
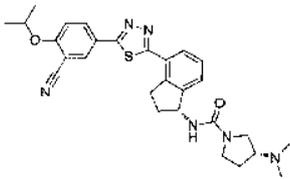
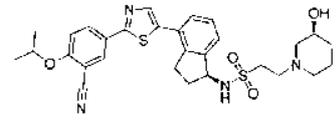
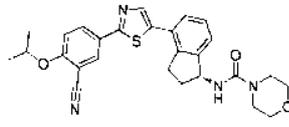
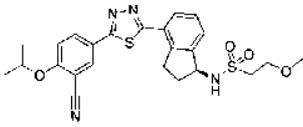
35 En ciertas realizaciones, X es  $-\text{NH}_2$  y en ciertas de dichas realizaciones, Y es CN. En ciertas realizaciones, la invención proporciona uno o más de los **compuestos 1-227**:

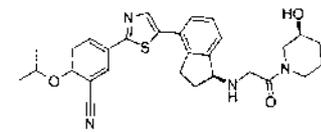
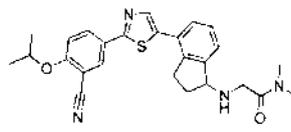
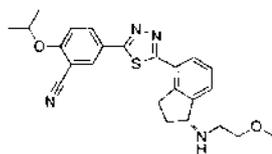
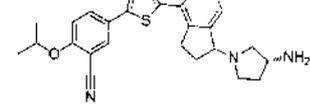
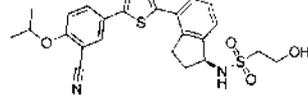
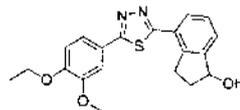
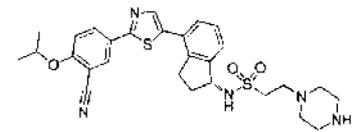
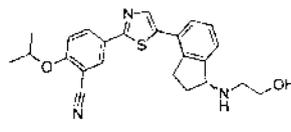
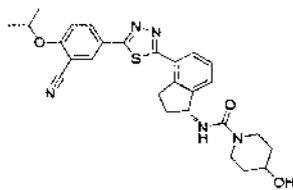
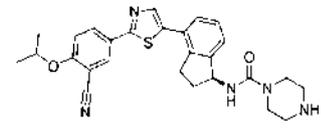
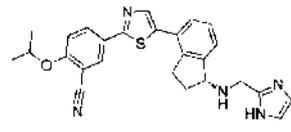
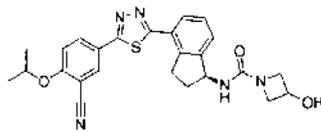
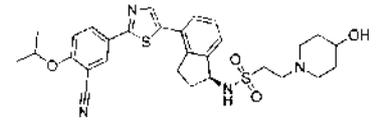
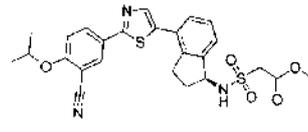
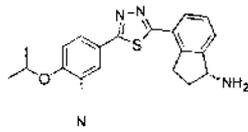
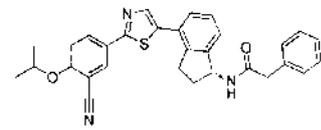
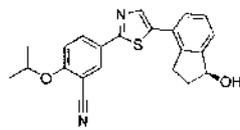
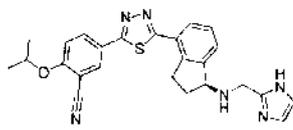
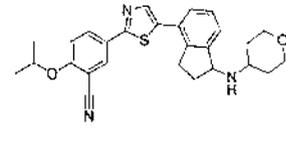
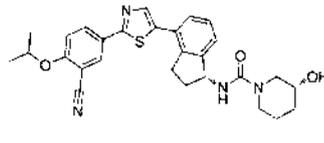
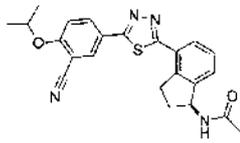
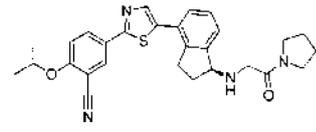
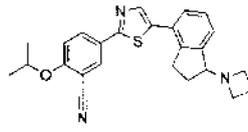
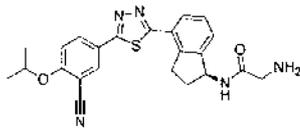


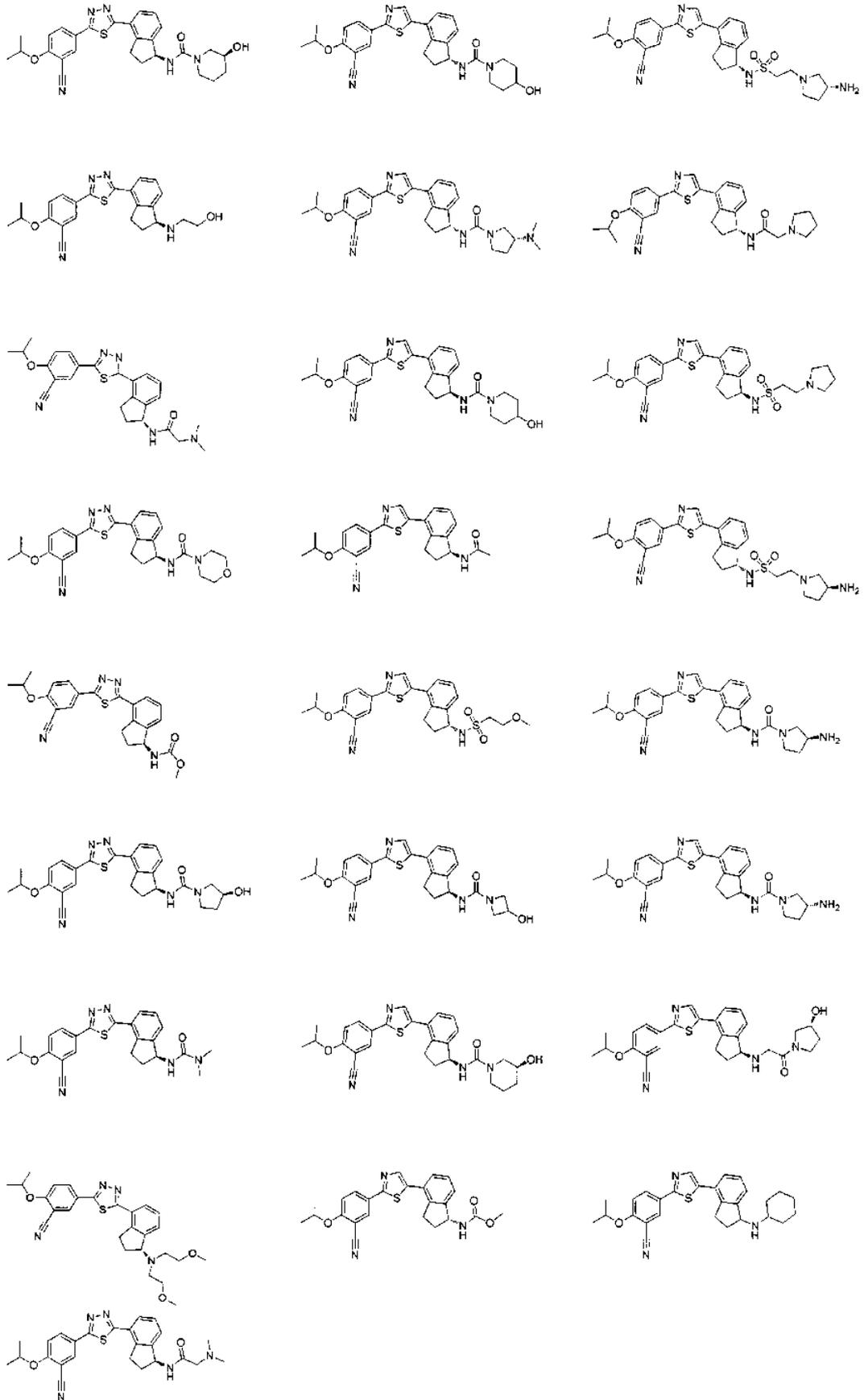


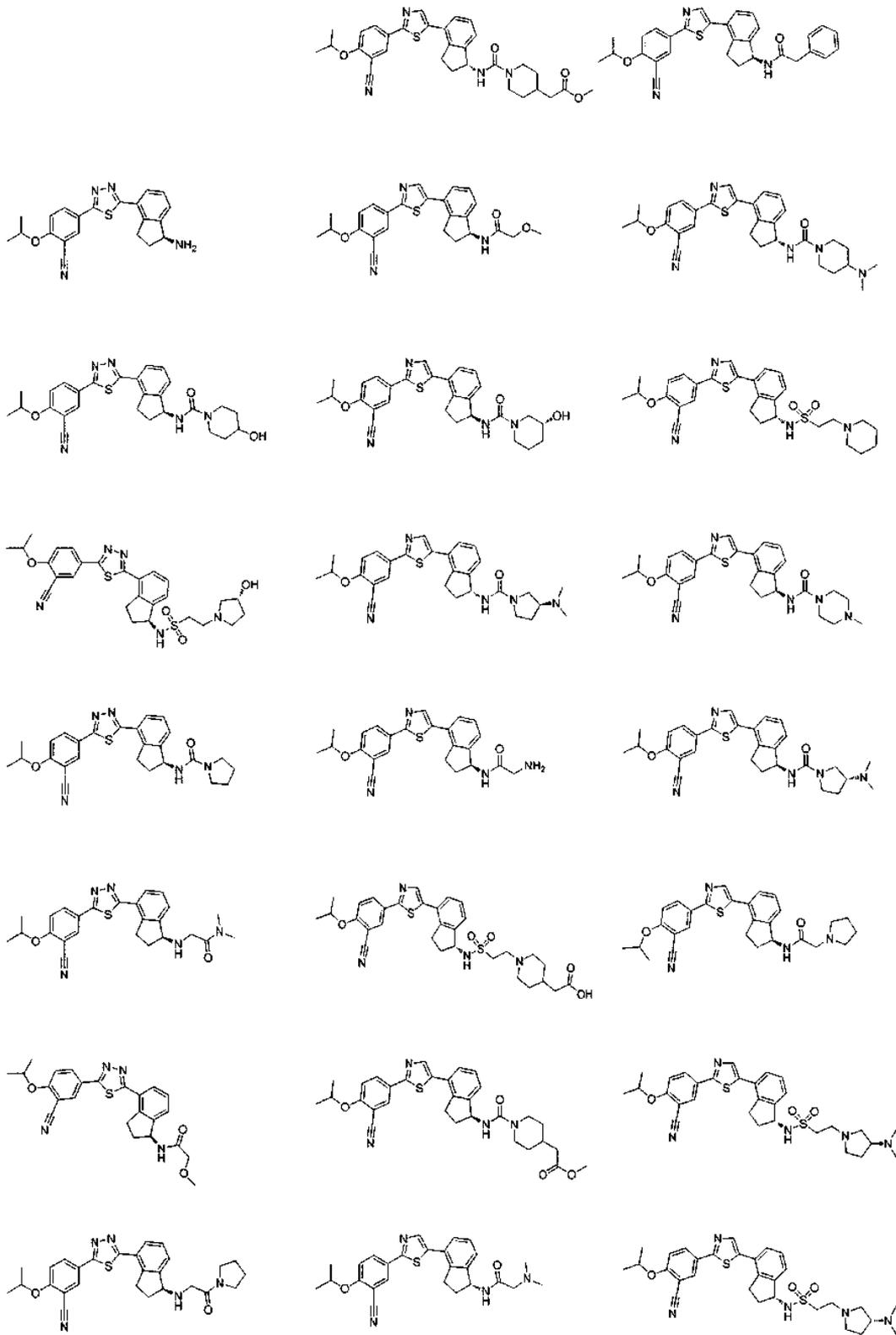


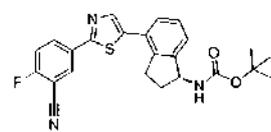
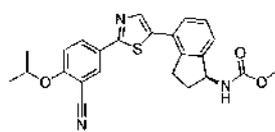
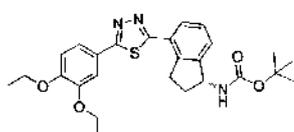
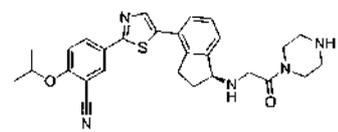
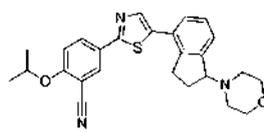
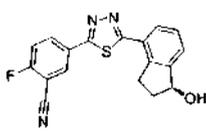
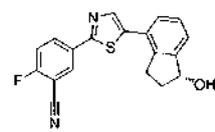
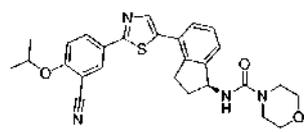
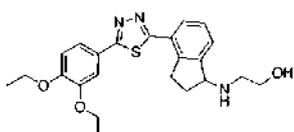
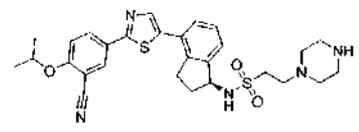
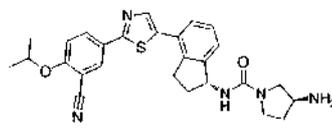
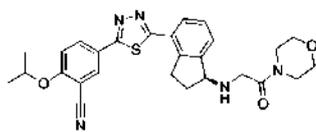
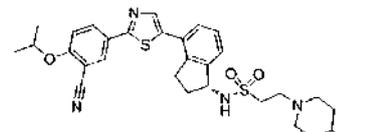
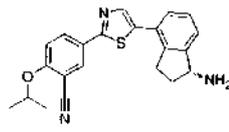
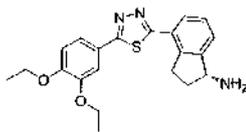
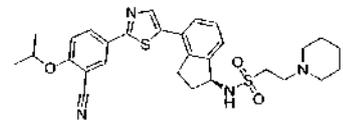
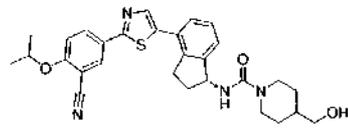
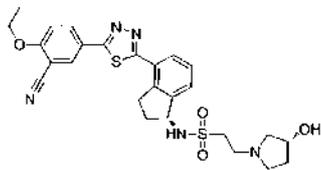
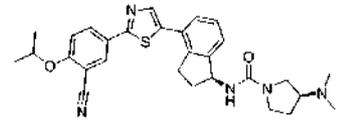
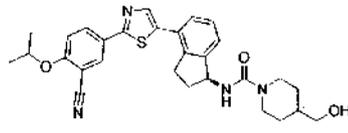
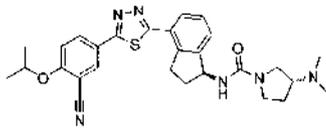
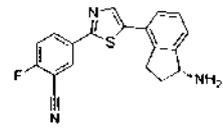
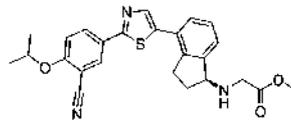
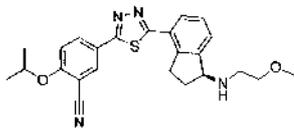


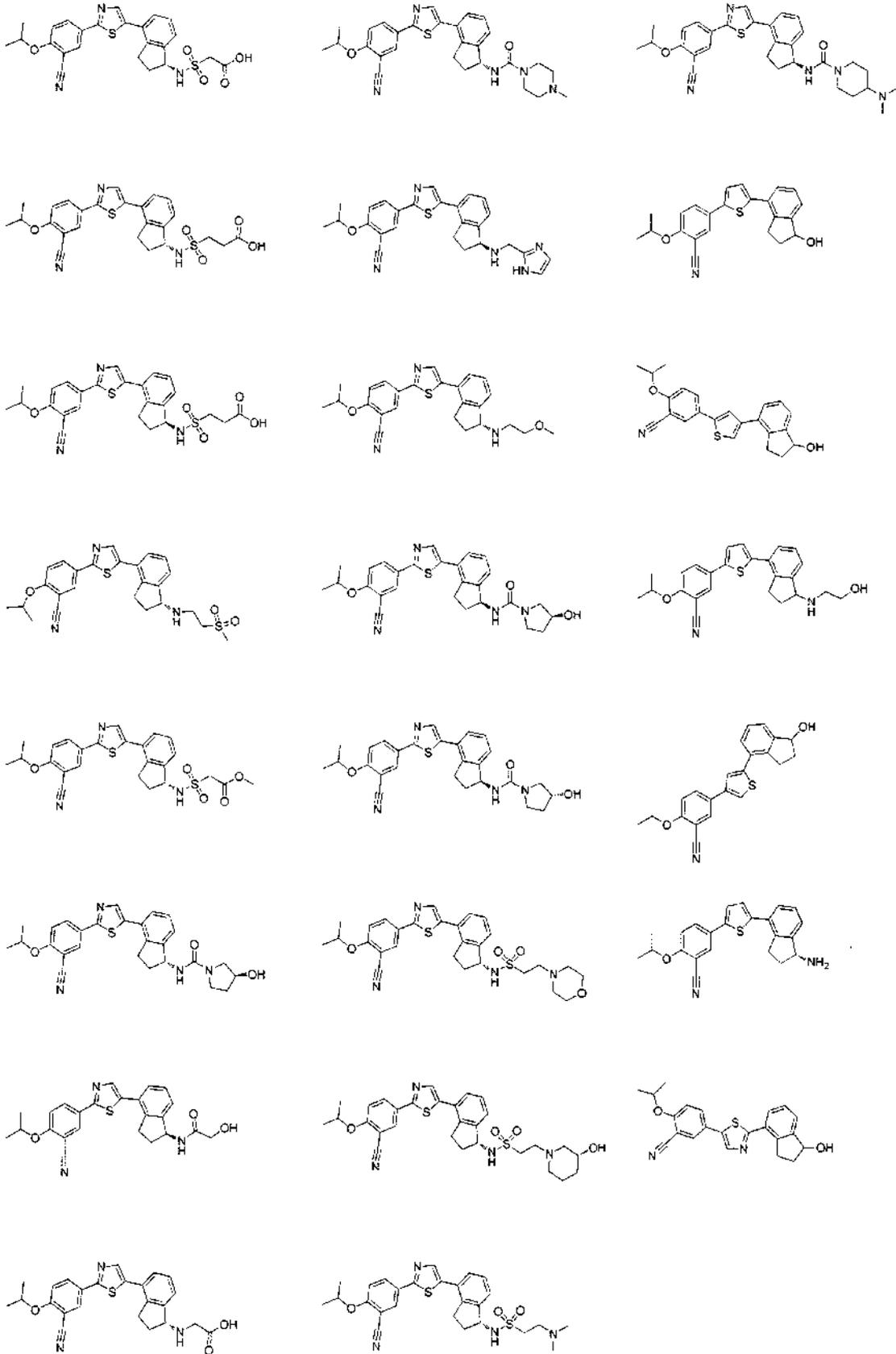


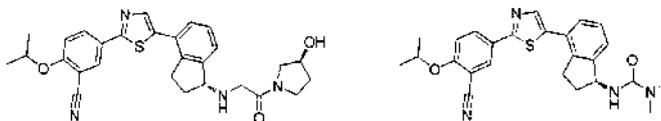












- o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos. En
- 5 ciertas de estas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los compuestos 43, 46, 47, 56, 58, 166, 172, y 186 o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, homólogo farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas de estas realizaciones, la invención proporciona el compuesto 43, 46, o 166 o cualquier sal, tautómero, solvato, hidrato, u homólogo del mismo.
- 10 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 un compuesto de Fórmula I de la invención y un excipiente adecuado.
- 15 En otras realizaciones, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento. En otras realizaciones adicionales, 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.
- 20 En ciertas realizaciones, se proporciona un método de uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento.
- 25 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 proporciona un método de activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 mediante el contacto del receptor subtipo 1 donde se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, en el que el compuesto activa o agoniza el receptor 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. En realizaciones adicionales, se proporciona un método de activación o agonismo de un receptor de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 mediante el contacto del receptor subtipo 1 donde se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, en el que el receptor esfingosina-1-fosfato subtipo 1 se dispone en un mamífero vivo.
- 30 Los compuestos de la invención 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 proporciona 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
- 35 adicionales, se proporciona 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; 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
- 40 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; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia del epitelio corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de Mooren;
- 45 50 55

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 Menière; 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 reperfusión 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 proporcionan compuestos para su uso en 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 indano que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano 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 indano donde el carbono del anillo del anillo de cinco miembros del resto indano donde la sustitución quiral deseada está oxosustituida en dicho átomo de carbono, y en el que un átomo de carbono del anillo fenilo está halosustituido;

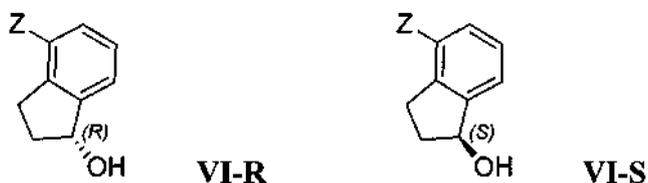
(ii) hacer reaccionar dicho con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una oxazaborolidina de Corey Bakshita Shibata y una sulfamidada quiral de la forma  $RS(=O)NH_2$  donde R se selecciona entre el grupo que consiste en t-butilo, alquilo  $C_{2-6}$  ramificado y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; y

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

En ciertas realizaciones R es t-butilo, sec-butilo, isopropilo, ciclopropilo, adamantilo, alquilo  $C_{3-6}$  ramificado, u opcionalmente cicloalquilo  $C_{3-8}$  en forma de puente. En ciertas de dichas realizaciones, el reactivo quiral es la oxazaborolidina de Corey Bakshita Shibata y el compuesto que comprende un resto indano está enantioméricamente enriquecido con respecto a un enlace carbono-oxígeno en un carbono del anillo del anillo de cinco miembros del resto indano. En ciertas de dichas realizaciones, un reactivo reductor adecuado incluye un borohidruro tal como  $BH_3-DMS$  o  $NaBH_4$ .

En realizaciones adicionales, el reactivo quiral es (R)-(-)-(2)-metil-CBS-oxazaborolidina o (S)-(-)-(2)-metil-CBS-oxazaborolidina.

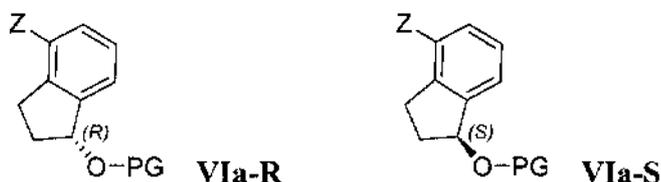
En ciertas de dichas realizaciones, el compuesto que comprende un resto indano proporcionado en la etapa (i) se pone en contacto con el reactivo quiral para formar en la etapa (ii) la Fórmula **VI-R** o **VI-S**:



5 en la que Z es Cl, Br o I.

En ciertas realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de proteger el grupo hidroxilo de la Fórmula **VI-R** o **VI-S** por tratamiento de la Fórmula **VI-R** o **VI-S** con un agente protector para formar la Fórmula **VIa-R** o **VIa-S**:

10



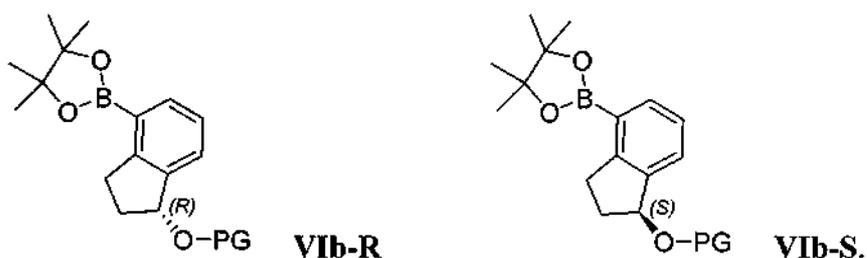
en la que PG es a grupo protector.

15 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, 2<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991. En ciertas realizaciones, dicho agente protector es cloruro de t-butildimetilsililo (TBSCl).

20

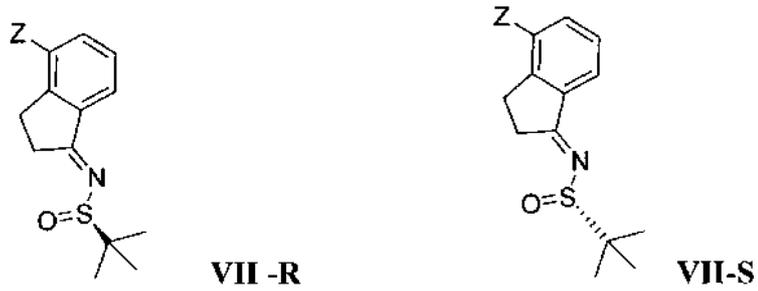
En ciertas realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar la Fórmula **VIa-R** o **VIa-S** con ácido borónico o bis(pinacolato)diboro para formar un ácido borónico o un éster de boronato de Fórmula **Vib-R** o **Vib-S**:

25



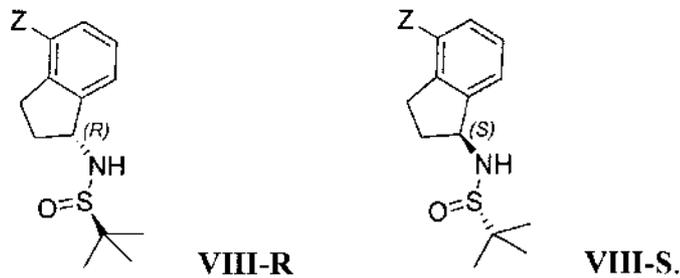
30 En ciertas realizaciones el reactivo quiral es  $RS(=O)NH_2$  y el compuesto que comprende un resto indano está enantioméricamente enriquecido con respecto a un enlace carbono-nitrógeno en un carbono de anillo del anillo de cinco miembros del resto indano. En otras realizaciones el reactivo quiral es  $t-Bu-S(=O)NH_2$ .

En ciertas realizaciones el compuesto que comprende un resto indano proporcionado en la etapa (i) se pone en contacto con el reactivo quiral para formar en la etapa (ii) la Fórmula **VII-R** o **VII-S**:

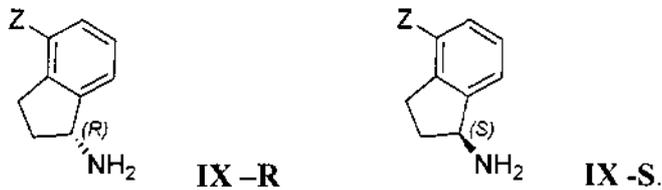


en la que Z es Cl, Br o I.

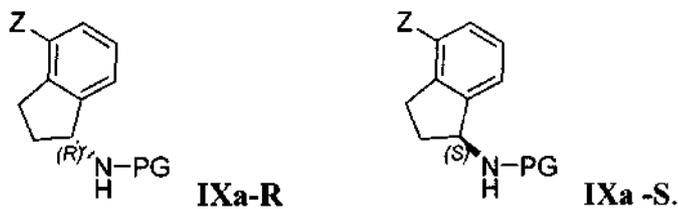
5 En ciertas realizaciones se forma en la etapa (iii) un compuesto de Fórmula **VIII-R** o **VIII-S**:



10 En ciertas realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto la Fórmula **VIII-R** o **VIII-S** con 1,4-dioxano en presencia de un ácido para formar la Fórmula **VIIb-R** o **VIIb-S** o la Fórmula **IX-R** o **IX-S**:

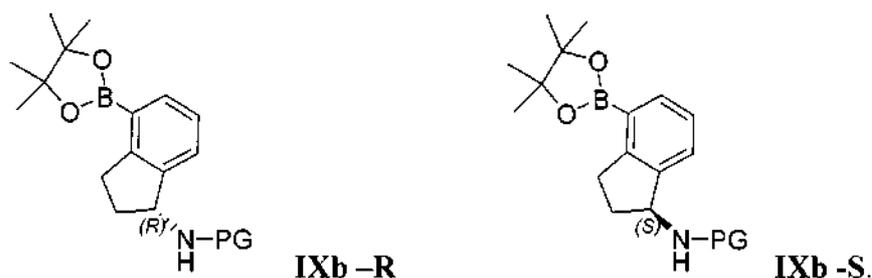


15 En ciertas realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de proteger el grupo amino por tratamiento de la Fórmula **IX-R** o **IX-S** con un agente protector para formar la Fórmula **IXa-R** o **IXa-S**:



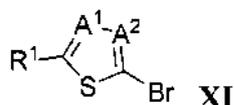
En ciertas de dichas realizaciones el agente protector es di-*terc*-butildicarbonato.

20 En ciertas realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar la Fórmula **IXa-R** o **IXa-S** con ácido borónico o bis(pinacolato)diboro para formar un ácido borónico o un éster de boronato de Fórmula **IXb-R** o **IXb-S**:

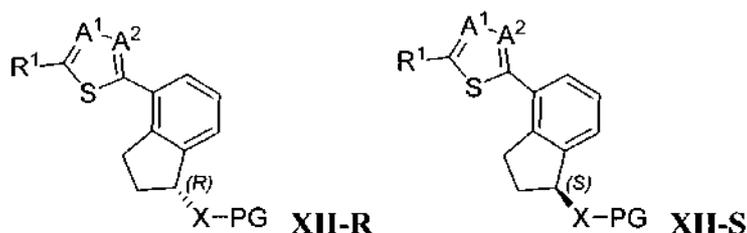


En ciertas realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar la Fórmula **Vib-R**, Fórmula **Vib-S**, Fórmula **IXb-R** o Fórmula **IXb-S** con la Fórmula **XI**:

5



para formar la Fórmula **XII-R** o **XII-S**:



10

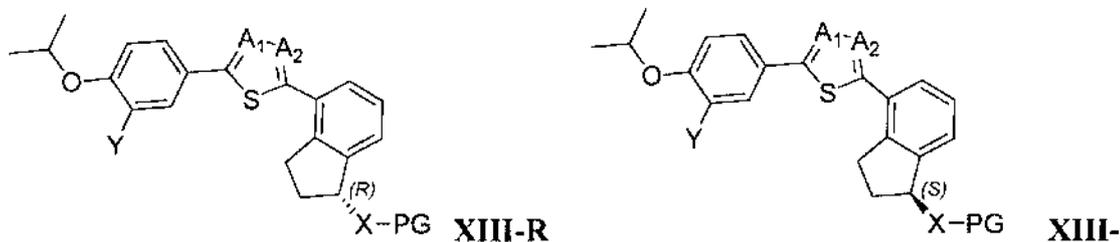
en la que cada  $A^1$  y cada  $A^2$  es independientemente N, o CH;  $R^1$  es fenilo disustituido o piridinilo disustituido donde cada uno de los sustituyentes fenilo y piridinilo de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, perfluorometilo, metilo fluorado, y alcoxi  $C_{1-4}$ ; con la condición de que, si  $R^1$  es fenilo disustituido, dicho fenilo está sustituido en para con alquilo  $C_{1-4}$ ; y X es NH u O.

15

En otras realizaciones  $R^1$  es fenilo disustituido donde los sustituyentes del fenilo son F e Y, en el que Y es -CN, -Cl, o -CF<sub>3</sub>. En otra realización adicional, Y es -CN.

20

En ciertas realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar la Fórmula **XII-R** o **XII-S** con *i*PrOH en presencia de NaO*i*Pr para formar la Fórmula **XIII-R** o **XIII-S**:



S.

25

En ciertas realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de desproteger el grupo hidroxilo en el que X es O, o el grupo amino en el que X es NH, por tratamiento de la Fórmula **XIII-R** o **XIII-S** con un agente de desprotección. En otras realizaciones el método comprende adicionalmente la etapa de convertir el grupo amino desprotegido en una amina secundaria.

30

En ciertas realizaciones  $A^1$  es N y  $A^2$  es N. En ciertas de dichas realizaciones la Fórmula **XI** se prepara siguiendo el proceso que comprende la etapa de

a) tratar un benzaldehído disustituido con fosfato de potasio monobásico para formar un ácido benzoico disustituido;

5 b) poner en contacto el ácido benzoico disustituido con  $H_2NNHCSNH_2$  para formar un amino-1,3-4-tiadiazol que tiene un grupo fenilo disustituido sobre el resto tiadiazol; y

c) tratar el amino-1,3-4-tiadiazol de la etapa b) con una mezcla de bromuro de cobre e isoamilnitrito.

10 En ciertas realizaciones  $A^1$  es N y  $A^2$  es CH. En ciertas de dichas realizaciones Fórmula **XI** se prepara siguiendo el proceso que comprende la etapa de

a) poner en contacto 2-bromotiazol con un ácido (fenilo disustituido)borónico para formar un 2-(fenilo disustituido)tiazol; y

15 b) tratar el 2-(fenilo disustituidofenil)tiazol con NBS.

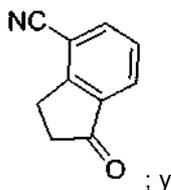
En ciertas realizaciones  $A^1$  es CH y  $A^2$  es N. En ciertas de dichas realizaciones Fórmula **XI** se prepara siguiendo el proceso que comprende la etapa de

20 a) poner en contacto 5-(tributilstannil)tiazol con un yodobenceno que tiene otros dos sustituyentes para formar un 5-(di-substituted fenil)tiazol; y

b) tratar el 2-(fenilo disustituidofenil)tiazol con NBS.

25 En ciertas realizaciones, el método de la invención proporciona las etapas de

(i) proporcionar el compuesto



30 (ii) hacer reaccionar dicho con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una oxazaborolidina de Corey Bakshita Shibata y una sulfnamida quiral de la forma  $RS(=O)NH_2$  donde R es un grupo voluminoso [por ejemplo, t-butilo, alquilo ramificado o cicloalquilo]; y

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

40 En ciertas de estas realizaciones, el reactivo quiral es una oxazaborolidina de Corey Bakshita Shibata y X es -OR". En realizaciones adicionales, el reactivo quiral es (R)-(-)-(2)-metil-CBS-oxazaborolidina o (S)-(-)-(2)-metil-CBS-oxazaborolidina.

En ciertas de dichas realizaciones el reactivo quiral es  $RS(=O)NH_2$  donde R es alquilo ramificado o cicloalquilo y X es -NR' R". En algunas de estas realizaciones adicionales, el reactivo quiral es t-Bu-S(=O)NH<sub>2</sub>.

45 En ciertas de dichas realizaciones, un reactivo reductor adecuado incluye un borohidruro tal como  $BH_3-DMS$  o  $NaBH_4$ .

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.

50 En ciertas de dichas realizaciones la invención proporciona un método para sintetizar un compuesto quiral de la invención mediante (i) proporcionar un compuesto que comprende un resto indano donde el carbono de anillo del anillo de cinco miembros del resto indano donde la sustitución quiral deseada está oxosustituida en dicho átomo de carbono; (ii) hacer reaccionar dicho con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una oxazaborolidina de Corey Bakshita Shibata y una sulfnamida quiral de la forma  $RS(=O)NH_2$  donde R es un grupo voluminoso [por ejemplo, t-butilo u otros alquilo ramificado o cicloalquilo]; y (iii) formar un centro quiral en el carbono del resto indano anteriormente unido al grupo oxo bien haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente reductor adecuado junto con el reactivo quiral de la etapa (ii) o haciendo reaccionar el resultado de la reacción de dicho compuesto con un agente reductor adecuado.

55

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.

5 En ciertas de dichas realizaciones la invención proporciona un método para sintetizar un compuesto quiral de la invención mediante (i) proporcionar un compuesto que comprende un resto indano donde el carbono de anillo del anillo de cinco miembros del resto indano donde la sustitución quiral deseada está oxosustituida en dicho átomo de carbono; (ii) hacer reaccionar dicho con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una oxazaborolidina de Corey Bakshita Shibata y una sulfinamida quiral de la forma  $RS(=O)NH_2$  donde R es un grupo voluminoso [por ejemplo, t-butilo u otros alquilo ramificado o cicloalquilo]; y (iii) formar un centro quiral en el carbono del resto indano anteriormente unido al grupo oxo bien haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente reductor adecuado junto con el reactivo quiral de la etapa (ii) o haciendo reaccionar el resultado de la reacción de dicho compuesto con un agente reductor adecuado.

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

20 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 %.

25 En ciertas realizaciones, se proporciona un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto indano que tiene un átomo de carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano 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.

30 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.

35 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.

40 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>".

45 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". 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".

50 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>".

60 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, activan la señalización del receptor en solitario y sin necesidad de una concentración submáxima del ligando natural.

5 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.

20 "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.

25 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 %.

30 "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.

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. 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; 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; queratoconjuntivitis; 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; 5 síndrome urémico-hemolítico; nefropatía diabética; glomerulosclerosis; glomerulonefritis; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barre; enfermedad de Menière; 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; 10 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 reperfusión en órganos que se produce tras la conservación; choque por endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis producida por fármacos o radiación; 15 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; 20 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 25 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.

30 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 35 en ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, tacrolimus (FK506), azatiopireno, leflunomida, 15-deoxispergualina, u otros fármacos inmunosupresores.

40 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 45 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.

50 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. Después, 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 55 observador.



"Isómero óptico aislado" significa un compuesto que está prácticamente purificado a partir 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.

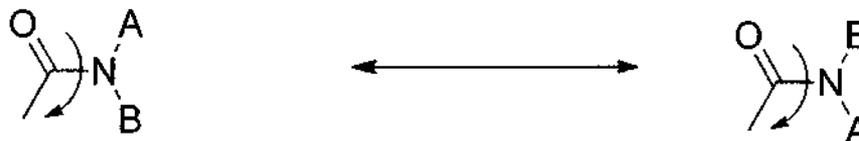
5

#### 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, por ejemplo como se muestra a continuación, en determinadas circunstancias, aislar dichas especies; se muestra un ejemplo a continuación. Se entiende además que determinados elementos estructurales, incluidos los que presentan impedimento estérico o los sustituyentes del nitrógeno amida, pueden potenciar la estabilidad de un rotámero en la medida que se puede aislar un compuesto tal cual, y existir de forma indefinida, como un rotámero estable individual. De esta forma, la presente invención incluye 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.

10

15

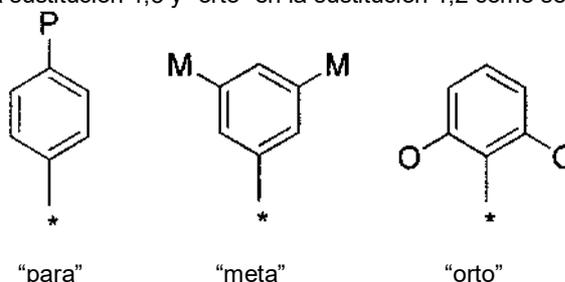


20

#### 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.

25



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.

35

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 aralquiloxi, grupos oxo(carbonil), grupos carboxilo incluidos ácidos carboxílicos, carboxilatos, y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos, tal 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

45

45

tipo carbono puede estar él mismo adicionalmente sustituido.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo 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  
5 enlaces, incluidos dobles o triples enlaces, a un átomo de carbono, o un heteroátomo tal como, aunque no de forma limitativa, oxígeno en carbonilo (oxo), carboxilo, éster, amida, imida, uretano, y grupos urea; y nitrógeno en iminas, hidroxiiiminas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas, y nitrilos. Los sustituyentes de los grupos sustituidos pueden estar adicionalmente sustituidos con grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquinilo tal como se define en el presente documento, que pueden estar ellos mismos adicionalmente sustituidos. Por ejemplo,  
10 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, heterociclilo 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  
15 átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y alquinilo, 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 lo tanto, el término "sulfona" abarca solamente la forma sulfona del azufre; el término "sulfuro" abarca solamente la forma sulfuro (R-S-R') del azufre.  
20 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 incluye, 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.  
30

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, tal 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.  
35

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, carboxilo, nitro, tio, alcoxi, y halógeno.  
40

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.  
45

Los grupos alquenilo 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. Por lo tanto, los grupos alquenilo 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 -  
50

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, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, y hexadienilo entre otros.

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

Los grupos (cicloalqueno)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 cicloalqueno como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, salvo que existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquilo 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>), -OC(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>OCH, -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>), y -CH<sub>2</sub>OC(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, azuleno, heptaleno, bifenilo, indaceno, fluoreno, fenantreno, trifenileno, pireneno, naftaleno, criseno, bifenileno, antraceno, 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, indano, tetrahidronaftilo, y similares), y también incluyen grupos arilo sustituidos que tienen otros grupos, incluidos, aunque no de forma limitativa a alquilo, halo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, 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, tal 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 fenilo y grupos (cicloalquil)alquilo condensados tales como 4-etil-indano. El resto arilo o el resto alquilo o ambos están opcionalmente sustituidos con otros grupos, incluidos, aunque no de forma limitativa a alquilo, halo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, o alcoxi. Los grupos aralqueno son grupos alqueno 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 heterocíclico 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 heterocíclico 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 dioxolano y un sistema de anillo de benzodioxolano (sistema de anillo de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterocíclico comprendidos en el significado del presente documento. Un grupo heterocíclico designado como heterocíclico 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 heterocíclico 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 heterocíclico" 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, quinuclidino y también incluye grupos heterocíclico que tienen sustituyentes, incluidos, aunque no de forma limitativa, grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, o alcoxi, unidos a uno de los miembros del anillo. Un grupo heterocíclico tal como se define en el presente documento puede ser un grupo heterocíclico o un grupo cíclico parcial o completamente saturado que incluye al menos un heteroátomo del anillo. Los grupos heterocíclico incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos pirrolidino, furano, tetrahidrofuranilo, dioxolano, piperidino, piperazino, morfolino, pirrolidino, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazopiridinilo, tianftaleno, purinilo, xantínulo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo. Los grupos heterocíclico pueden estar sustituidos. Los grupos heterocíclico 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 a alquilo, grupos

halo, amino, hidroxí, 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 pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 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 tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 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 a alquilo, grupos halo, amino, hidroxí, 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), tetrahydrofurano-2-il etilo, e indol-2-il propilo.

Los grupos heterociclilalquilo pueden estar sustituidos sobre el resto heterociclilo, el resto alquilo, o ambos.

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. 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 insaturado, 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 sabido en la técnica.

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 "anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, aromáticos o parcialmente aromáticos" comprendidos en el significado del presente documento. Además, 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 comprendidos en el significado del presente documento.

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. 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.

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, heterocíclico, heterocíclicilalquilo, 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 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, benzoilo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinamoilo, 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 "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

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, heterocíclicilaminas 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. 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.

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. Por lo tanto, el clorhidrato de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son en ambos casos iones tetrametilamonio y aminas, dentro del significado del presente documento.

El término "amida" (o "amido") incluye grupos C-amida y N-amida, es decir, grupos  $-C(O)NR'R''$ , 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 "carbamoilo") 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  $-NR_2SO_2R$ , 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.

5 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.

10 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  
15 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  
20 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  
25 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.

30 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-  
35 hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.

40 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas incluidas sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de metales de transición, tales como, por ejemplo, sales de 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,  
45 por ejemplo, N,N'-dibenciletildiamina, 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 res cristalización. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base  
50 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,  
55 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,  
60 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  
65 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.

Se describen algunos ejemplos de profármacos que incluyen:

- 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 grupo 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. Por lo tanto, 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.

### COMPOSICIONES Y TRATAMIENTOS DE COMBINACIÓN

Los compuestos  $S1P_1$ , 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, un 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, goma arábiga, 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, polioxietileno, 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 liberación prolongada, 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.

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.

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.

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.

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

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).

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 polihidroxiado.

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.

Una realización de la invención también 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.

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.

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 comprende:

- 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 del *Physicians' Desk Reference*, incorporado por referencia en la presente memoria.

5

## 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.

10

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>ai</sub>, que inhibe la generación de AMPc mediante adenilato ciclasa.

15

En ciertas realizaciones, se describe actualmente 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.

20

25

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.

30

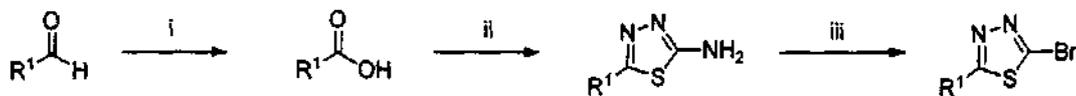
Una realización de la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una patología en un paciente para el que la activación de un receptor de S1P, tal como S1P<sub>1</sub>, está médicamente indicada, en la que el paciente recibe el compuesto de la invención 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.

35

## PREPARACIÓN DE CIERTAS REALIZACIONES

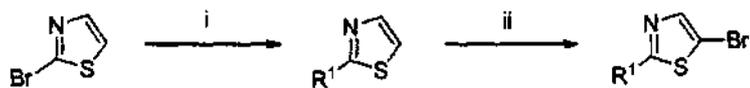
40

Esquema 1:



45 Reactivos: (i) KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaClO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN; (ii) H<sub>2</sub>NNHCSNH<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>; (iii) CuBr<sub>2</sub>, nitrito de isoamilo, CH<sub>3</sub>CN.

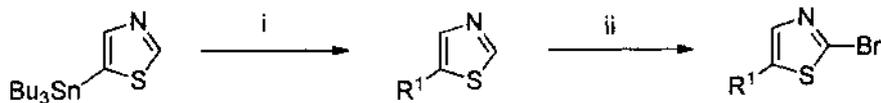
Esquema 2:



50

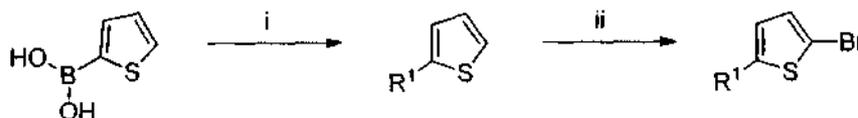
Reactivos: (i) ácido R<sup>1</sup>-borónico, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, H<sub>2</sub>O; (ii) NBS, DMF.

Esquema 3:



Reactivos: (i) R<sup>1</sup>-I, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF; (ii) Br<sub>2</sub>, AcOK, AcOH.

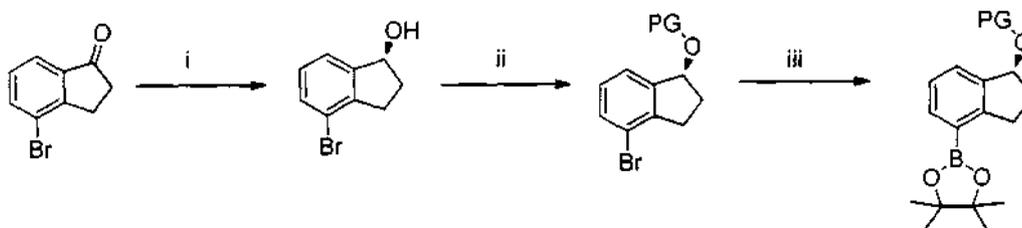
5 Esquema 4:



Reactivos: (i) R<sup>1</sup>-Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, H<sub>2</sub>O; (ii) NBS, DMF.

10

Esquema 5:

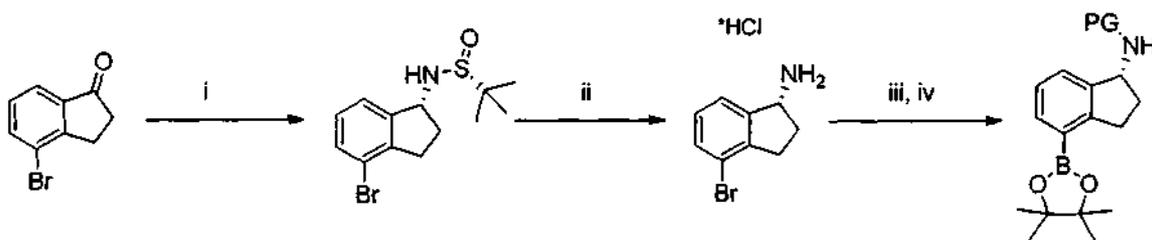


15 Reactivos: (i) (*S*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S, tolueno, DCM; (ii) PG-Cl, (donde PG es un grupo protector), por ejemplo TBSCl, imidazol, DMF; (iii) bis(pinacolato)diboro, PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, KOAc, 1,4-dioxano.

El enantiómero (*S*) se preparó de la misma forma que se detalla en el Esquema 5 mediante el uso de (*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en la Etapa i. El material racémico se puede preparar de una forma análoga usando NaBH<sub>4</sub> como agente reductor en la Etapa i.

20

Esquema 6:



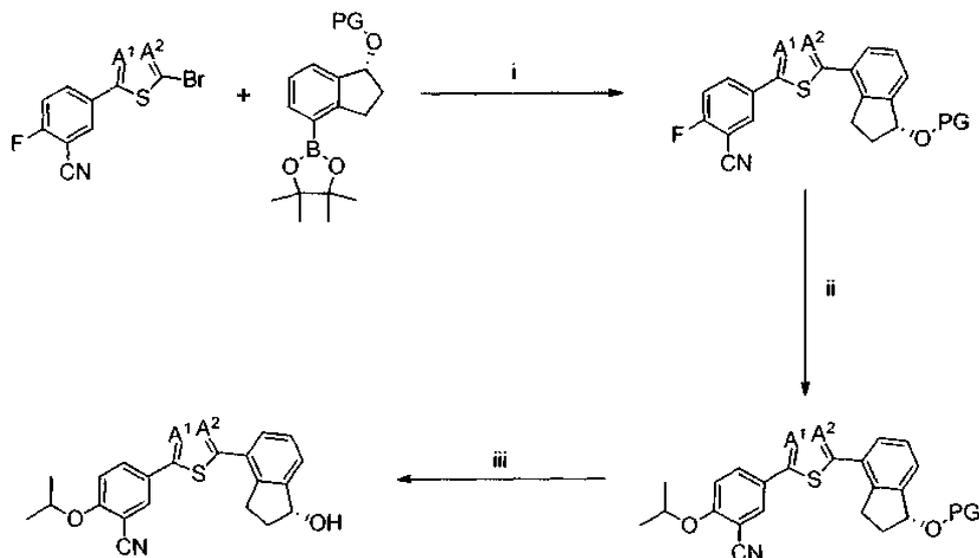
25

Reactivos: (i) (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida, NaBH<sub>4</sub>, THF, tolueno; (ii) HCl 4 N, 1,4-dioxano; (iii) PG = carbonato de di-*tert*-butilo, trietilamina, DCM; (iv) bis(pinacolato)diboro, PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, KOAc, 1,4-dioxano.

El enantiómero (*S*) se preparó de la misma forma que se detalla en el Esquema 6 mediante el uso de (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida en la Etapa i.

30

Esquema 7:



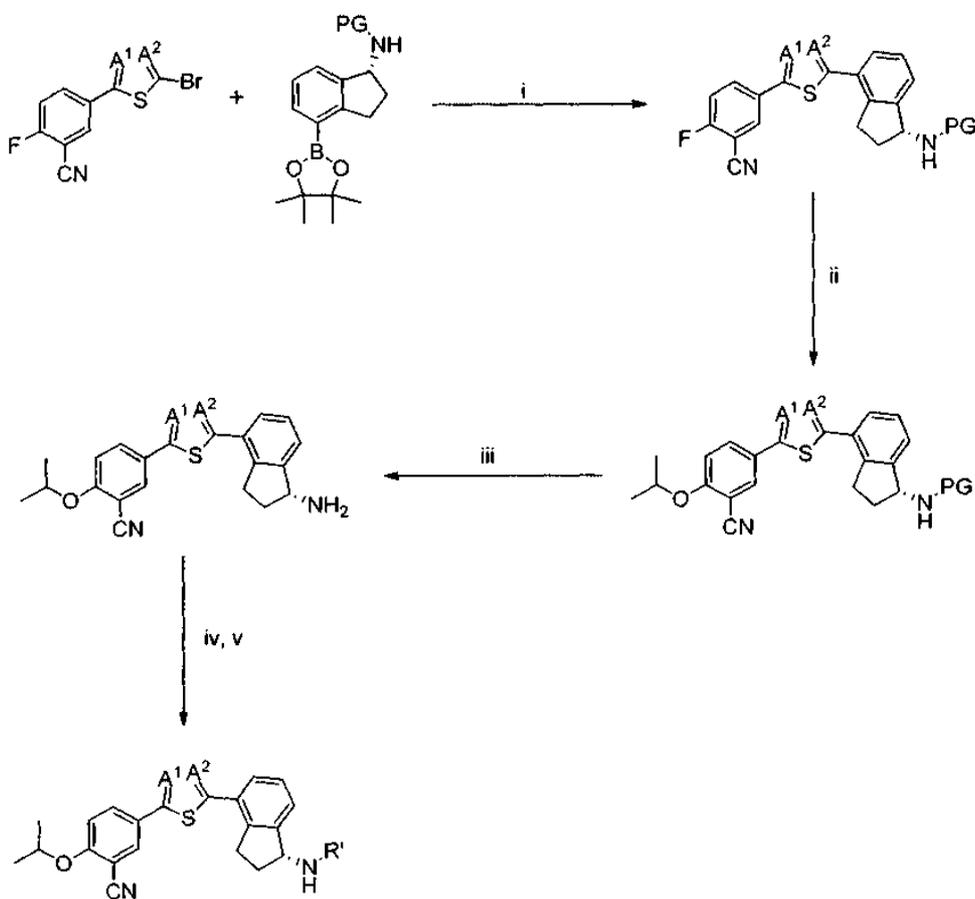
Reactivos: (i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, H<sub>2</sub>O; (ii) NaOiPr, iPrOH; (iii) desprotección, por ejemplo TBAF, THF o HCl, 1,4-dioxano.

5

Los enantiómeros (*S*) se prepararon de la misma forma que se detalla en el Esquema 7 mediante el uso de (*S*)-*tert*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano en la Etapa i. El indanol racémico se preparó en de la misma forma usando *tert*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano racémico en la Etapa i.

10

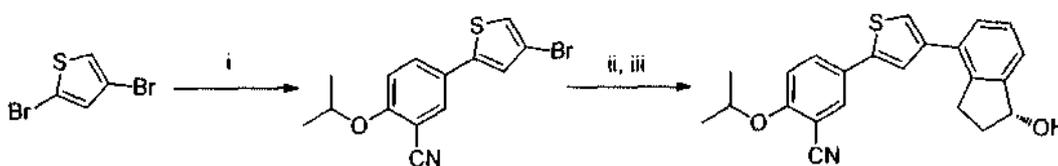
Esquema 8:



Reactivos: (i)  $K_2CO_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , DME,  $H_2O$ ; (ii)  $NaOiPr$ ,  $iPrOH$ ; (iii) HCl 4 N, 1,4-dioxano; (iv) (a)  $R^1-LG$  o  $R''-LG$ , donde LG representa un grupo saliente,  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ ; (b)  $R^3-CO_2H$  o  $R^4-CO_2H$ , HOBt, EDC, DMF o  $R^3-COCl$  o  $R^4-CO_2H$ , TEA, DCM; (c)  $R^3-SO_2Cl$  o  $R^5-SO_2Cl$ , TEA, DCM (d)  $R^4-CHO$ , HOAc,  $NaBH_4$  o  $NaCNBH_3$  o  $Na(OAc)_3BH$ , MeOH; (e)  $R^3-OCOCl$  o  $R^4-OCOCl$ , DIEA, DMF; (f)  $HN(R^7R^7)$ , CDI, TEA, DCM; (g)  $H_2NSO_2NH_2$ , D, dioxano; (h) dimetiloxirano, D, EtOH; (x) (a) Si  $R^1$  o  $R'' = H$ , entonces las reacciones (ix)(a-d) se pueden llevar a cabo; (b) Si  $R^1$  o  $R''$  contiene un éster entonces (i) hidrólisis  $NaOH$ , EtOH o (ii) reducción  $NaBH_4$ , MeOH se puede llevar a cabo; (c) Si  $R^1$  o  $R''$  contiene un ácido, entonces los acoplamiento  $HN(R^7R^7)$ , HOBt, EDC, DMF se pueden llevar a cabo; (d) Si  $R^1$  o  $R''$  contiene un alqueno activado adecuado, entonces las adiciones de Michael  $HN(R^7R^7)$ , DMF se puede llevar a cabo.

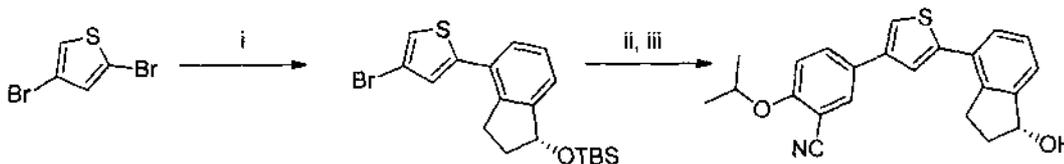
Los enantiómeros (S) se prepararon de la misma forma que se detalla en el Esquema 8 mediante el uso de (S)-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo en la Etapa i.

15 **Esquema 9:**



20 Reactivos: (i) ácido (3-ciano-4-isopropoxifenil)borónico,  $K_2CO_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , DME,  $H_2O$ ; (ii) (*R*)-, (*S*)-, o *terc*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano racémico,  $K_2CO_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , DME,  $H_2O$ ; (iii) TBAF, THF.

**Esquema 10:**



25 Reactivos: (i) (ii) (*R*)-, (*S*)-, o *terc*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano racémico,  $K_2CO_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , DME,  $H_2O$ ; (ii) ácido (3-ciano-4-isopropoxifenil)borónico,  $K_2CO_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , DME,  $H_2O$ ; (iii) TBAF, THF.

30 **Ejemplos**

### Métodos generales

35 RMN  $^1H$  (400 MHz) y RMN  $^{13}C$  (100 MHz) se obtuvieron en solución de deuterocloroformo ( $CDCl_3$ ), deuterometanol ( $CD_3OD$ ) o dimetilsulfóxido- $D_6$  (DMSO). Los espectros de RMN se procesaron usando Mestrec 5.3.0 y 6.0.1. Los picos RMN  $^{13}C$  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  $\mu$  (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. A menos 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, y después volver al 40 % durante 2 min, con un caudal de 1 ml/min. 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. Método 3: 20-100 % durante 2,5 min después se mantuvo al 100 % durante 4,5 min, con el 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. A menos 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: Chiralpak AY-H, columna 250 x 4,6 mm a un caudal de 1 ml/min y una fase móvil isocrática. Método quiral 2: Chiralcel OZ-3, 150 x 4,6 mm a un caudal de 1 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 ( $N_2$ ). 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. 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), dietil amina (DEA), hidroxibenzotriazol (HOBt), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), isopropanol (IPA), dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMA). Norit es carbón activo.

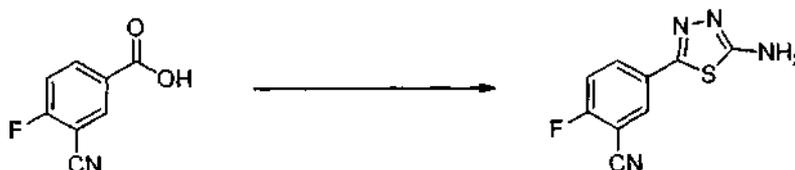
### Procedimientos generales

ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico



- 20 A una solución de 3-ciano-4-fluorobenzaldehído (45 g, 301 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (450 ml) se añadió fosfato de potasio monobásico (24 g, 176 mmol) en agua (225 ml) y 30 % peróxido de hidrógeno en agua (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió clorito de sodio (60 g, 663 mmol) en agua (450 ml) gota a gota durante 2 h. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la producción de oxígeno (4 h). Se añadió sulfito sódico en agua (30 g, 238 mmol) en agua (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h.
- 25 La reacción se interrumpió con HCl 2 N (500 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EA (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron y se combinaron con el sólido recogido para producir un total de 48,5 g (97 %) de ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico en bruto en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>FNO<sub>2</sub>: 165,0; encontrado 166,1 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 2,54 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 6,3, 2,1 Hz, 1H), 8,30 (ddd, J = 8,8, 5,3, 2,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 9,0 Hz, 1H).

### 5-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (TDZ INT-1)



- 35 A una mezcla agitada de ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (37,3 g, 225 mmol) y tiosemicarbazida (22,6 g, 248 mmol) se añadió POCl<sub>3</sub> (148 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se calentó a 85 °C durante 6 h. La solución de color amarillo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un 50 % de volumen. El residuo se enfrió a 0 °C y se añadió agua (300 ml) gota a gota. (Precaución: reacción exotérmica y violenta con desprendimiento de gases). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EA (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se filtró. El sólido recogido se dispersó en agua (270 ml), se recogió a 0 °C, y se neutralizó con una solución acuosa de NaOH al 50 % a pH 8. El sólido resultante se filtró, se lavó completamente con agua, y se secó con alto vacío para proporcionar 26 g (52 %) de 5-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-1 en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en el siguiente experimento sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>4</sub>S: 220,0; encontrado 221,1 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 2,44 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (dd, J = 6,1, 2,3 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 8,9, 5,2, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 169,82, 164,25, 161,68, 133,68, 131,65, 128,96, 117,96, 113,77, 101,59.
- 50 5-(3,4-Dietoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina TDZ INT-2 se sintetizó de una manera similar a 5-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-1 usando ácido 3,4-dietoxibenzoico. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 265,3; observado 266,1. [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,58 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 7,45 - 7,31 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 - 3,94 (m, 4H), 3,4 (s, 2H), 1,42 (cd, J = 6,8, 3,3 Hz, 6H).

## 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (TDZ INT-3)



- 5 A una solución agitada de 5-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-1 (25 g, 113 mmol) y bromuro de cobre (30,4 g, 136 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (400 ml) se añadió isoamilnitrito (15,9 g, 136 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se repartió entre EA (2 x 250 ml) y HCl 1 N (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se cristalizó en EA para proporcionar 23,5 g (73 %) de 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-3 en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM-ESI (m/z) calculado para: C<sub>9</sub>H<sub>3</sub>BrFN<sub>3</sub>S: 284,1; encontrado 285,9 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,27 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (dd, J = 6,0, 2,3 Hz, 1H), 8,40 (ddd, J = 8,9, 5,1, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 9,0 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 168,61, 162,47, 140,32, 134,88, 133,38, 126,13, 117,88, 112,91.
- 10
- 15 2-Bromo-5-(3,4-dietoxifenil)-1,3,4-tiadiazol TDZ INT-4 se sintetizó de manera similar a la descrita para la síntesis de 2-bromo-5-(3,4-dietoxifenil)-1,3,4-tiadiazol TDZ INT-3 usando 5-(3,4-dietoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. CLEM-ESI (m/z) calculado para: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 328,0; encontrado 329,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,58 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (cd, J = 8,9, 7,0 Hz, 4H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

20

## 2-fluoro-5-(tiazol-2-il)benzonitrilo (THZ INT-1)



- 25 Una solución de 2-bromotiazol (25 g, 153,4 mmol), ácido (3-ciano-4-fluorofenil)borónico (25,3 g, 153,3 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63,6 g, 460 mmol) y DME/H<sub>2</sub>O 3:1 (205 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante 1 h antes de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9,2 g, 7,9 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con N<sub>2</sub> durante 5 min y después se calentó a 85 °C durante 7 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EA (250 ml), se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un sólido de color beige. El producto en bruto se purificó por recristalización en EA al 20 % en hexano para proporcionar 22 g (71 %) de 2-fluoro-5-(tiazol-2-il)benzonitrilo THZ INT-1 en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>S: 204,2; encontrado 205,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,26 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 - 8,16 (m, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,31, 162,22, 143,73, 132,68, 131,28, 128,34, 119,94, 116,98, 113,10.

35

## 5-(5-bromotiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (THZ INT-2)



- 40 A 2-fluoro-5-(tiazol-2-il)benzonitrilo (21,8 g, 106,7 mmol) en DMF anhidro (200 ml) se añadió N-bromosuccinimida recristalizada (22,7 g, 128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 1 N y se lavó con EA y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EA al 20 en Hexanos) para producir 21 mg (70 %) de 5-(5-bromotiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-2 en forma de un sólido blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>BrFN<sub>2</sub>S: 283,1; encontrado 284,9 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,82 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,8, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,6 Hz, 1H).
- 45

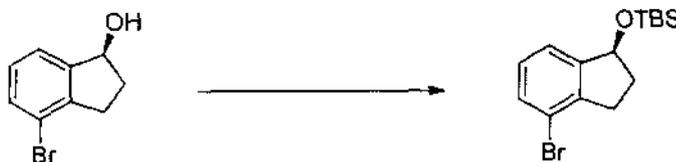
(*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (IND INT-1)



- 5 A un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un termómetro interno y un embudo de adición se añadió (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1,6 ml, solución 1 M en termómetro) y borano-dimetilsulfuro (150  $\mu$ l) en atmósfera de  $N_2$ . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min después se diluyó con DCM (10 ml). Se añadió borano-dimetilsulfuro (6,0 ml) y la reacción se enfrió a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Una solución de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,5 g, 11,8 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota durante 20 min manteniendo la temperatura de reacción a  $-20 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó durante 2 h después de completar la adición, después se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (20 ml) y el disolvente se destiló a presión atmosférica. MeOH (30 ml) se añadió en dos porciones, y la destilación se repitió dos veces. Todo el disolvente se evaporó para dar un sólido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/hexanos) y recristalización en hexano/EA 5:1 (30 ml) para proporcionar 1,56 g (62 %) de (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol en forma de un polvo de color blanco IND INT-1. CLEM-ESI ( $m/z$ ) calculado para  $C_9H_9BrO$ : 213,1; encontrado 196,9  $[M-OH]^+$ ,  $t_R = 3,06$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,40 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,10 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,29 (dd,  $J = 12,6, 6,9$  Hz, 1H), 3,05 (ddd,  $J = 16,6, 8,7, 4,6$  Hz, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 1H), 2,50 (dddd,  $J = 13,2, 8,4, 7,0, 4,6$  Hz, 1H), 1,94 (dddd,  $J = 13,5, 8,8, 6,6, 5,5$  Hz, 1H), 1,80 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  146,82, 143,50, 131,24, 128,58, 123,21, 120,25, 76,83, 34,69, 31,19. HPLC quiral: (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol se eluyó usando 10 % IPA en hexanos:  $>99,9\%$  ee,  $t_R = 6,27$  min.

(*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol IND INT-2 se preparó de una manera análoga usando (*S*)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina: 97,6 % de e.e.,  $t_R$  para el enantiómero (*R*) = 5,83 min.

25 (*S*)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (IND INT-3)



- 30 A una solución de (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol IND INT-1 (1,56 g, 7,3 mmol) en DMF (5 ml) se añadió TBDMSCl (1,3 g, 8,7 mmol) e imidazol (1,24 g, 18,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  (30 ml) y se extrajo con EA (2 X 50 ml). 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 2,1 g (88 %) de (*S*)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano IND INT-3 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI ( $m/z$ ) calculado para  $C_{15}H_{23}BrOSi$ : 327,3; no se observó  $M^+$ ,  $t_R = 5,73$  min (Método 2). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,07 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,00 (ddd,  $J = 16,4, 9,1, 2,9$  Hz, 1H), 2,73 (dt,  $J = 16,5, 8,3$  Hz, 1H), 2,42 (dddd,  $J = 12,8, 8,0, 7,1, 3,0$  Hz, 1H), 1,91 (dtd,  $J = 12,8, 8,9, 7,1$  Hz, 1H), 0,98 - 0,88 (m, 9H), 0,14 (d,  $J = 7,4$  Hz, 6H).
- 40 (*R*)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano IND INT-4 se preparó de forma análoga usando (*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol.

( $\pm$ )-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (IND INT-5)



- 45 A una solución en agitación de 4-bromoindanona (3 g, 14,2 mmol) en EtOH anhidro (30 ml) se añadió borohidruro sódico (0,36 g, 9,5 mmol) y gel de sílice (2 g) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 20 min y se dejó en

agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se concentró para retirar EtOH. La capa acuosa se extrajo con EA (3x20 ml) y la fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>. 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 IND INT-5 (2,56 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO: 213,07; encontrado 195,0 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,07 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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).

10 (S)-*terc*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano (IND INT-6)



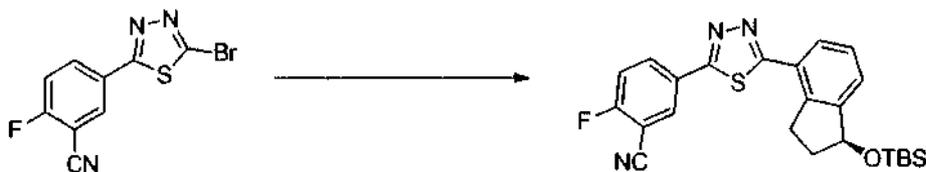
Una solución de (S)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano IND INT-3 (0,2 mg, 0,61 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,17 g, 0,67 mmol) y acetato potásico (1,8 g, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) anhidro se desgasificó haciendo pasar N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. A continuación se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (99 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EA (10 ml), y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 26 mg (45 %) (S)-*terc*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano IND INT-6 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-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> = 6,57 min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,4, 5,4 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,26 (ddd, J = 16,9, 8,9, 3,0 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 16,8, 8,3 Hz, 1H), 2,48 - 2,23 (m, 1H), 1,86 (dtd, J = 12,6, 8,8, 7,0 Hz, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 12H), 1,00 - 0,81 (m, 9H), 0,22 - 0,07 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149,59, 145,08, 134,83, 134,75, 126,92, 125,78, 83,39, 76,52, 36,29, 30,78, 25,96, 24,96, 18,28, -4,29, -4,55.

(R)-*terc*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano IND INT-7 se preparó de forma análoga usando (R)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano IND INT-4. El (±)-*terc*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano racémico IND INT-8 se preparó de forma análoga a partir de IND INT-5.

#### Procedimiento general 1: 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*)-indanol dioxaborolano o racémico (IND INT-6, 7 u 8, 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).

(S)-5-(5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo

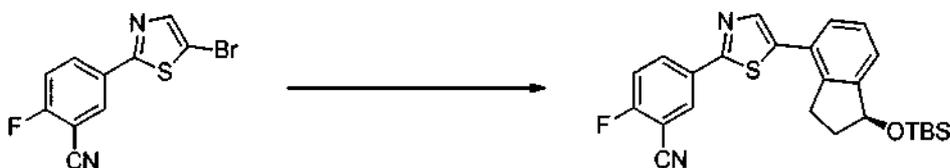


Se preparó usando el *Procedimiento general 1*: Un vial para microondas de 20 ml se cargó con 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-3 (30 mg, 0,1 mmol), (S)-*terc*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano IND INT-6 (43,6 mg, 0,11 mmol), carbonato potásico (44 mg, 0,32 mmol) y una mezcla de DME/H<sub>2</sub>O 3:1 (2 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 más cantidad de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y la mezcla se desgasificó

durante 2 min más. El vial se sometió a irradiación de microondas a 100 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EA (10 ml), y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA / hexanos) para proporcionar 25 mg (44 %) de (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>OSSi: 451,15; encontrado 452,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,53 min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 - 8,25 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 5,34 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 16,8, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 3,13 (dt, J = 16,8, 8,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 0,98 - 0,95 (m, 9H), 0,22 - 0,17 (m, 6H).

(R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo se preparó de una forma análoga usando (R)-*tert*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano IND INT-7.

(S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo



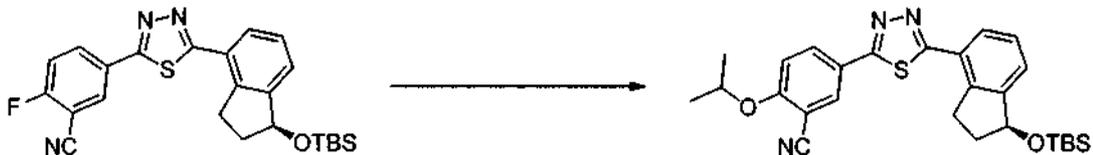
Se preparó usando el *Procedimiento general* 1. Una solución de 5-(5-bromotiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-2 (0,12 g, 0,42 mmol), (S)-*tert*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano IND INT-6 (0,16 g, 0,42 mmol), carbonato potásico (0,176 g, 1,2 mmol) y 3:1 mezcla de DME/H<sub>2</sub>O (2 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 min antes de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,034 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 2 min más y después se calentó con irradiación de microondas a 90 °C durante 1,5 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (30 % EA / hexanos) para producir 0,116 g (60 %) de (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>OSSi: 450,6; encontrado 451,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,86 min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 - 8,14 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 7,0, 0,9, 1H), 7,32 (ddd, J = 23,9, 14,6, 11,0, 3H), 5,32 (t, J = 7,0, 1H), 3,19 (ddd, J = 15,9, 8,8, 2,7, 1H), 2,95 (dt, J = 16,1, 8,1, 1H), 2,59-2,40 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,17 (dd, J = 13,7, 7,8, 6H).

(R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo se preparó de una forma análoga usando (R)-*tert*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano.

*Procedimiento general 2: Desplazamiento de flúor con isopropóxido*

A una solución agitada del derivado (R) o (S) de fluorobenceno (1 equiv.) en IPA (0,02 M) se añadió isopropóxido de sodio (1,3 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h o hasta completar la reacción. Después de la refrigeración el disolvente se evaporó a sequedad y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/hexanos).

(S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo



Se preparó usando el *Procedimiento general* 2: A una solución de (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (21 mg, 0,04 mmol) en IPA (2 ml) se añadió isopropóxido de sodio (5 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de la refrigeración, el disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA / hexanos) para proporcionar (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (15 mg, 68 %). CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSi 491,7, encontrado 492,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 5,17 min (Método 1).

(R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo se preparó

de una forma análoga usando (*R*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo.

(*S*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo

5



Se preparó usando el *Procedimiento general 2*. A una solución de (*S*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (116 mg, 0,25 mmol) en IPA (2 ml) se añadió isopropóxido de sodio (21,1 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de la refrigeración, el disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA / hexanos) para proporcionar 151 mg (88 %) de (*S*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSi: 490,7, encontrado 491,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 6,81 min (Método 1).

10

15

(*R*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo se preparó de una forma análoga usando (*R*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo.

*Procedimiento general 3: Desprotección de indanoles protegidos con sililo*

20

A una solución agitada del (*R*) o (*S*) indanol protegido con sililo (1 equiv.) en THF anhidro (0,06 M) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (5 equiv.) en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EA (10x volúmenes), y se lavó abundantemente con NaHCO<sub>3</sub>, 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).

25

Los compuestos 1-3, y 69-70 se prepararon usando una secuencia de los *Procedimientos generales* 1-3.

(*S*)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 1)

30



A una solución agitada de (*S*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (21 mg, 0,06 mmol) en THF anhidro (1 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (0,3 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El producto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 8 mg (81 %) de (*S*)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 1 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 377,1; encontrado 378,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,67 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 - 8,07 (m, 2H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,41 - 5,18 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 12,2, 6,0 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 17,1, 8,7, 4,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,06 (m, 1H), 2,72 - 2,40 (m, 1H), 2,04 (ddd, J = 13,6, 8,7, 6,5 Hz, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 5H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,61, 166,22, 162,23, 147,58, 142,93, 134,04, 133,83, 129,81, 128,30, 127,45, 127,09, 123,37, 116,14, 114,45, 104,34, 77,23, 76,71, 73,09, 36,24, 31,69, 22,32.

35

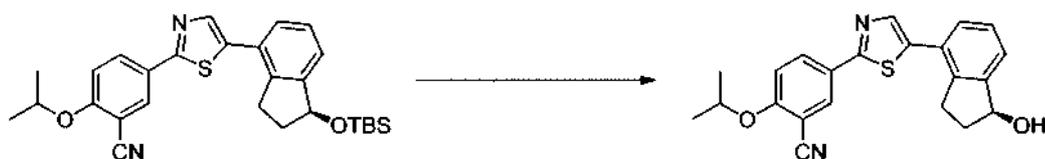
40

45

(*R*)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 2 se preparó de una forma análoga usando (*R*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo.

50

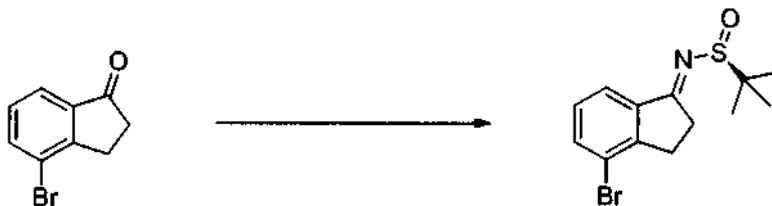
(*S*)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 70)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 3. A una solución del (S)-5-(5-(1-(*terc*-butildimetilsililo)2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo en bruto (0,11 g, 0,22 mmol) en THF anhidro (3 ml) se añadió una solución de TBAF 1,0 M (1,0 ml) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 35 mg (41 %) de (S)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 70 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z): calc. para: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 376,4; encontrado 377,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,66 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 - 7,89 mmol (m, 2H), 7,82 - 7,62 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 7,02 - 6,77 (m, 1H), 5,36 - 5,08 (m, 1H), 4,65 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 3,10 (ddd, J = 16,1, 8,5, 4,6 Hz, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,44 (dddd, J = 11,7, 8,3, 7,0, 4,7 Hz, 1H), 2,01 - 1,77 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,98, 161,11, 146,82, 141,23, 140,87, 137,98, 132,11, 131,99, 128,40, 128,03, 127,91, 126,67, 124,62, 116,13, 113,98, 103,76, 76,43, 72,55, 35,89, 30,78, 22,01. HPLC quiral: (S)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo se eluyó usando IPA al 15 % en hexanos: 100 % de e.e.; t<sub>R</sub> = 24,19 min.

(R)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxi benzonitrilo 69 se preparó de una forma análoga usando (R)-5-(5-(1-(*terc*-butildimetilsililo)2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo: 97 % de e.e., t<sub>R</sub> para el enantiómero (R) = 47,32 min.

(S,E)-N-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (IND INT-9)



Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31,5 g, 260 mmol), tetraetóxido de titanio (81 g, 355 mmol) y tolueno anhidro (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y una solución de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (50,0 g, 236 mmol) en tolueno anhidro se añadió gota a gota durante 90 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h y después durante una noche a 70 °C. El (S,E)-N-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida en bruto IND INT-9 se usó en el siguiente experimento sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNOS: 315,0; encontrado 316,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,65 min.

(R,E)-N-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-10 se preparó de una forma análoga usando (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

(S)-N-((S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (IND INT-11)



A una suspensión agitada de (S,E)-N-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)- 2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-9 en bruto en tolueno (250 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió THF anhidro (250 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió borohidruro sódico (26,8 g, 710 mmol) en cuatro porciones durante 30 min (la temperatura interna se mantuvo por debajo de -65 °C). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de calentarse a temperatura ambiente durante 1 h y continuó en agitación durante 1 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite para retirar las sales de Ti. El filtrado se trató con EA (500 ml), solución saturada

de tartrato de sodio y potasio (200 ml), y salmuera (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el se secó con  $\text{MgSO}_4$ . El producto en bruto se obtuvo por concentración a sequedad que proporcionó 46 g (61 %) de (*S*)-*N*-((*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-11 en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en el siguiente experimento sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNOS}$ : 313,0; encontrado 314,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R = 3,84$  min.

(*R*)-*N*-((*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-12 se preparó de una forma análoga usando (*R,E*)-*N*-(4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-10.

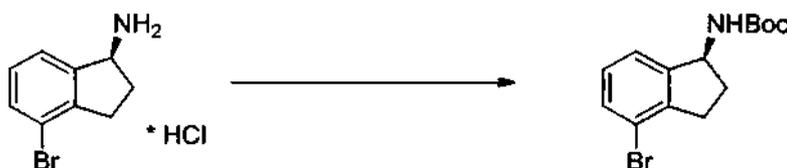
clorhidrato de (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (IND INT-13)



A una suspensión agitada de (*S*)-*N*-((*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-11 en bruto (46 g, 145 mol) en MeOH (100 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (109 ml) y la suspensión de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción en bruto se diluyó con MeOH (100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el sólido obtenido se dispersó en acetonitrilo (600 ml) y se calentó a reflujo durante 90 min. La suspensión se enfrió a 0 °C y el sólido se filtró para producir 25 g de (69 %) clorhidrato de (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina IND INT-13 que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}$ : 211,09; encontrado 197,0  $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ ,  $R_t = 1,76$  min. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,76 (s, 2H), 7,71 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,26 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,06 (ddd,  $J = 16,9, 8,9, 5,2$  Hz, 1H), 2,93 - 2,76 (m, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  144,12, 141,60, 131,71, 129,02, 124,54, 119,29, 55,30, 31,52, 29,10.

El clorhidrato de (*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina IND INT-14 se preparó de una forma análoga usando (*R*)-*N*-((*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-12.

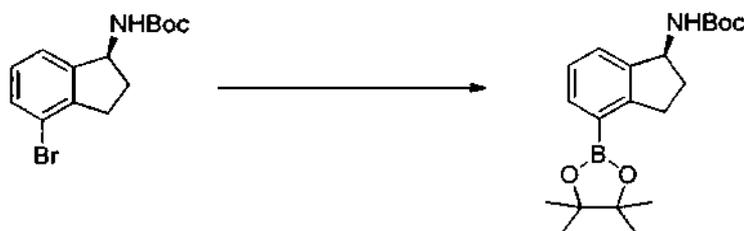
(*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (IND INT-15)



Al clorhidrato de (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina en bruto IND INT-13 (16,6 g, 66 mmol) en DCM (140 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (14,8 g, 146 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (16,0 g, 73 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y el producto se purificó por cristalización en EA al 10 % en hexanos para proporcionar 14 g de (70 %) (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato de *tert*-butilo IND INT-15 en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ : 312,2; encontrado 197,0  $[\text{M}-\text{NH}_2\text{Boc}]^+$ ,  $t_R = 3,94$  min. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,08 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,25 (dd,  $J = 15,9, 7,9$  Hz, 1H), 4,78 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 2,99 (ddd,  $J = 16,5, 9,0, 3,4$  Hz, 1H), 2,81 (dt,  $J = 16,5, 8,2$  Hz, 1H), 2,70 - 2,36 (m, 1H), 1,94 - 1,71 (m, 1H), 1,47 (d,  $J = 5,2$  Hz, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155,99, 146,13, 143,83, 131,35, 129,02, 123,41, 120,64, 80,10, 57,21, 33,71, 31,82, 28,86; HPLC quiral: (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato de *tert*-butilo se eluyó usando IPA al 2 % en hexanos: >99,9 % ee,  $t_R = 11,08$  min.

(*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato de *tert*-butilo IND INT-16 se preparó de una forma análoga a partir de clorhidrato de (*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina IND INT-14: >99,9 % ee  $t_R$  para el enantiómero (*R*) = 9,98 min.

(*S*)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (IND INT-17)



Una solución de (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo IND INT-15 (13,1 g, 42 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (11,7 g, 46 mmol) y acetato potásico (12,3 mg, 125 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (100 ml) se desgasificó haciendo pasar N<sub>2</sub> a través de la solución durante 30 min antes de la adición de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,8 g, 8,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 8 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EA (500 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 13 g (87 %) de (S)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo IND INT-17 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>BNO<sub>4</sub>: 359,2; encontrado 382,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,26 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 15,8, 7,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,23 (ddd, J = 17,0, 8,8, 3,5 Hz, 1H), 2,94 (dt, J = 16,6, 8,2 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 11,4, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 1,73 (ddd, J = 16,4, 12,8, 8,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,36 - 1,25 (m, 12H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,21, 150,64, 143,43, 135,37, 127,25, 126,43, 83,95, 79,78, 56,19, 34,60, 31,57, 28,88, 25,37, 25,34.

(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo IND INT-18 se preparó de una forma análoga usando (R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo IND INT-16.

#### 20 Procedimiento general 4: Acoplamiento de bromuros heterocíclicos a indanoamina

Un matraz para reacción a presión se cargó secuencialmente con el bromuro heterocíclico (1 equiv.), (R) o (S)-indanoamina protegida con Boc (1 equiv.), DME:H<sub>2</sub>O (3:1, 0,07 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 20 min. A continuación se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,07 equiv.) y la mezcla se desgasificó durante 5 min más. El matraz de reacción se tapó herméticamente y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12-24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2x volúmenes), y se agitó durante 30 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con hexanos, y se secó con alto vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/hexanos) o se usó en el siguiente experimento sin purificación.

(S)-(4-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo



Se preparó usando el Procedimiento general 4. Una suspensión de 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-3 (1,5 g, 5,3 mmol), (S)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo IND INT-17 (1,9 g, 5,3 mmol) y carbonato potásico (2,2 g, 16 mmol) en DME:H<sub>2</sub>O (3:1, 70 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 20 min antes de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,43 g, 0,3 mmol). La mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min más y la suspensión se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 85 °C durante 12 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a alto vacío para proporcionar 2,3 g (100 %) de (S)-(4-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo en bruto en forma de un sólido de color marrón que se usó en el siguiente experimento sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 436,1; encontrado 459,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,19 min.

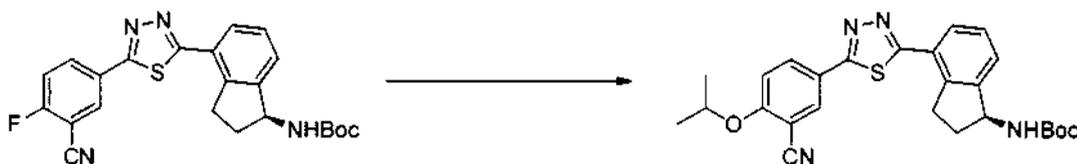
(R)-(4-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo se preparó de una forma análoga usando (R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo IND INT-18.

(S)-(4-(2-(3-ciano-4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo



Se preparó usando el *Procedimiento general* 4. Una solución de 5-(5-bromotiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-2 (2,0 g, 7,0 mmol), (S)-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo IND INT-17 (2,5 g, 7,0 mmol), carbonato potásico (2,9 g, 21 mmol) y una mezcla de DME/H<sub>2</sub>O 3:1 (30 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 min antes de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,57 g, 0,005 mmol). La mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 2 min más y la suspensión se calentó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 12 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (30 % EA / hexanos) para producir 3,0 g (83 %) de (S)-(4-(2-(3-ciano-4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 435,5; encontrado 436,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,14 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 4,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,65 (ddd, J = 12,5, 8,3, 4,6 Hz, 1H), 1,84 (cd, J = 12,9, 8,5 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

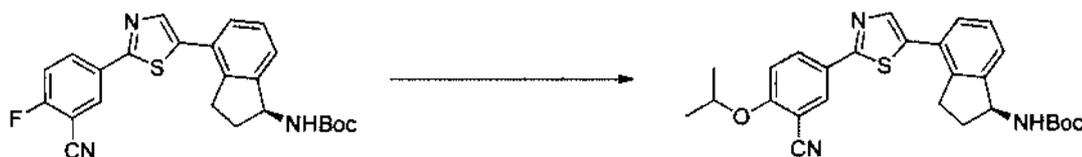
(S)-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo



Se preparó usando el *Procedimiento general* 2. A una solución de (S)-(4-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo (2,5 g, 5,7 mmol) en IPA (30 ml) se añadió isopropóxido de sodio (0,61 g, 7,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró hasta el 50 % en volumen y la suspensión se enfrió a 0 °C. El sólido resultante se filtró y se secó con alta vacío para proporcionar 1,14 mmol g (42 %) de (S)-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 476,2; encontrado 477,2 (M+H). t<sub>R</sub> = 4,12 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 - 8,04 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,08 (m, 1H), 4,94 - 4,62 (m, 1H), 3,54 - 3,32 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,80 - 2,59 (m, 1H), 1,97 - 1,74 (m, 1H), 1,52 - 1,35 (m, 15H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,93, 165,54, 161,59, 155,65, 145,84, 142,05, 133,28, 128,71, 127,59, 126,64, 126,33, 122,72, 115,54, 113,86, 103,69, 79,59, 72,50, 60,35, 55,73, 33,78, 31,27, 28,39, 21,74.

(R)-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) carbamato de *tert*-butilo se preparó de una forma análoga usando (R)-(4-(5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo.

(S)-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo



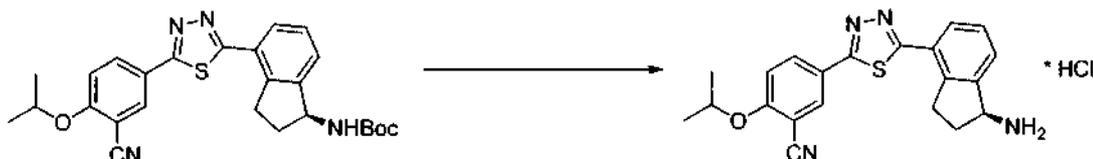
Se preparó usando el *Procedimiento general* 2. A una solución de (S)-(4-(2-(3-ciano-4-fluorofenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo (2,5 g, 5,7 mmol) en IPA (50 ml) se añadió isopropóxido de sodio (0,61 g, 7,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró hasta un 50 % en volumen y la suspensión se enfrió a 0 °C. El sólido resultante se filtró y se secó con alto vacío para proporcionar 2,66 mmol g (98 %) de (S)-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 475,1; encontrado 476,2 (M+H). t<sub>R</sub> = 4,30 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 - 8,05 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,39 - 5,15 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,20 - 2,94 (m, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

**Procedimiento general 5: Preparación de indanoaminas heterocíclicas**

A una suspensión agitada de la (*R*) o (*S*)-indanoamina protegida con Boc (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,2 M) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 equiv.) y la mezcla se calentó a 55 °C hasta finalización de la reacción (3-5 h). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el producto puro en forma de la sal de clorhidrato.

Los compuestos 4-6 y 71-72 se prepararon mediante el uso secuencial de los *Procedimientos generales* 4, 2, y 5.

10 **clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo** (Compuesto 4)



15 Se preparó usando el *Procedimiento general* 5. A una solución agitada de (*S*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1,1 g, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2,5 h. Después de la refrigeración hasta 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó para dar 980 mg (96 %) de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS, 376,1; encontrado 377,1 (M+H). *t<sub>R</sub>* = 2,35 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,64 - 8,51 (m, 3H), 8,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 4,95 (dt, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,54 - 3,32 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,12 (ddd, *J* = 13,9, 5,6, 3,0 Hz, 1H), 1,37 (dd, *J* = 10,4, 6,1 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,61, 166,11, 161,5, 143,05, 141,73, 134,16, 133,45, 129,74, 128,26, 127,84, 126,47, 122,33, 115,79, 115,2, 102,53, 72,43, 54,75, 31,48, 30,12, 21,74.

20 HPLC quiral: el clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 se eluyó usando EtOH al 30 % en hexanos junto con DEA al 0,1 %: 99,0 % de e.e., *t<sub>R</sub>* = 34,2 min.

el clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5 se preparó de una forma análoga usando (*R*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo: >99,9 % ee, *t<sub>R</sub>* = 28,8 min.

**Clorhidrato de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo** (Compuesto 71)



35 Se preparó usando el *Procedimiento general* 5. A una solución agitada de (*S*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2,5 h. Después de la refrigeración hasta 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter (20 ml), y se secó para proporcionar 0,86 mmol g (100 %) de clorhidrato de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 375,1; encontrado 376,2 (M+H). *t<sub>R</sub>* = 2,45 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 8,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,6, 2,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,4, 5,4 Hz, 2H), 4,91 (dt, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,58 (m, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,09 (td, *J* = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 166,61, 166,11, 161,50, 143,05, 141,73, 134,16, 133,45, 129,74, 128,26, 127,84, 126,47, 122,33, 115,79, 115,20, 102,53, 72,43, 54,75, 31,48, 30,12, 21,74. HPLC quiral: El clorhidrato de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo se eluyó en EtOH al 8 % en hexanos: >99,9 % ee, *t<sub>R</sub>* = 67,15 min (Método quiral 1).

50 EL clorhidrato de (*R*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 se preparó de una forma análoga usando (*R*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo: 99,0 % de e.e., *t<sub>R</sub>* para el enantiómero (*R*) = 62,18 min.

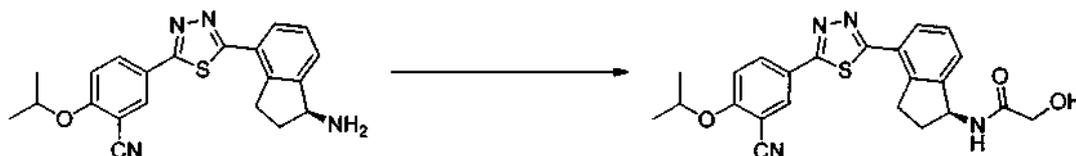
**Procedimiento general 6: Preparación de indanoamidas mediante acoplamiento de ácido**

55

Al ácido adecuado (1 equiv.) en DMF (0,05 M) se añadió HOBT (1,3 equiv.), y EDC (1,3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h o hasta que el ácido se hubo activado por completo. La (*R*) o (*S*)-indanoamina (1 equiv.) se añadió en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción en bruto se sometió a purificación mediante HPLC preparativa. Los productos que contenían cadenas laterales de amina protegidas con Boc se trataron adicionalmente con HCl 4 N en 1,4-dioxano y se calentó 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró para proporcionar el producto deseado en forma de las sales de clorhidrato.

Los compuestos 7 - 13, 49, 73, 74, 77 - 86 se prepararon usando el *Procedimiento general 6*.

(*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 7)



Se preparó usando el *Procedimiento general 6*. Una solución de ácido 2-hidroxiacético (4 mg, 0,05 mmol), HOBT (8,8 mg, 0,06 mmol), EDC (12,5 mg, 0,06 mmol) y DIEA (15 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 30 min antes de la adición de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir 10 mg (50 %) de (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3 -dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-hidroxiacetamida 7 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (*m/z*) calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 434,1; encontrado 435,1 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 3,11 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,71 - 5,46 (m, 1H), 4,76 (dt, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,46 (ddd, *J* = 17,0, 8,7, 3,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,09 (m, 1H), 2,69 (ddd, *J* = 16,6, 8,3, 4,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,80 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,44, 166,23, 162,20, 145,53, 142,82, 133,89, 133,79, 129,53, 128,28, 127,20, 126,93, 123,12, 116,03, 114,38, 104,22, 73,06, 62,72, 54,46, 33,91, 31,98, 22,24.

(*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-hidroxiacetamida 8 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 73)



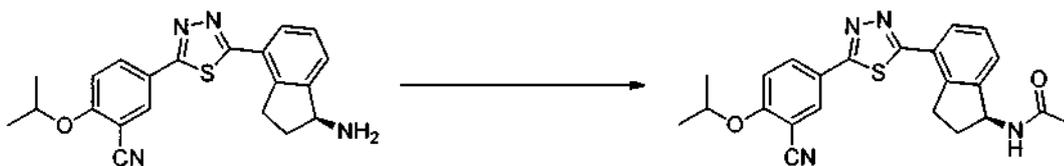
Se preparó usando el *Procedimiento general 6*. Una solución de ácido 2-hidroxiacético (2 mg, 0,02 mmol), HOBT (4,8 mg, 0,06 mmol), EDC (7,0 mg, 0,06 mmol) y DIEA (7,7 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 30 min antes de la adición de clorhidrato de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se sometió a HPLC preparativa para producir 5 mg (58 %) de ((*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-hidroxiacetamida 73 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (*m/z*) calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 433,2; encontrado 434,1 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 3,11 min.

*Procedimiento general 7. Preparación de indanoamidas mediante cloruros de ácido*

A una solución agitada de clorhidrato de (*R*) o (*S*)-indanoamina (1 equiv.) en DCM anhidro (0,03 M) se añadió trietilamina (3 equiv.) seguido del cloruro de ácido adecuado (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa.

Los compuestos 14, 15, 75, 76, 87, y 88 se prepararon usando el *Procedimiento general 7*.

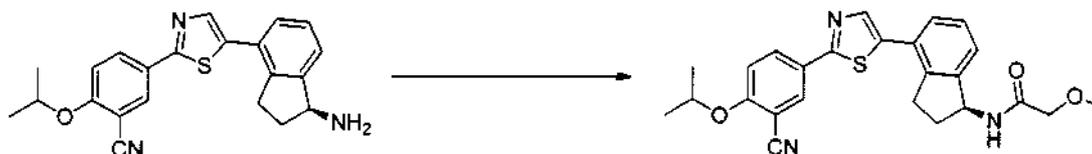
(*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)acetamida (Compuesto 14)



Se preparó usando el *Procedimiento general 7*: A una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (15 mg, 0,03 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se añadió trietilamina (11 mg, 0,1 mmol) seguido de cloruro de acetilo (4,2 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida 14. CLEM-ESI (m/z) calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 418,2; encontrado 419,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,34 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,57 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 17,1, 8,8, 3,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,36, 167,43, 166,14, 162,16, 145,92, 142,83, 133,89, 133,77, 129,44, 128,23, 127,18, 126,95, 123,21, 116,05, 114,36, 104,23, 73,03, 55,00, 34,03, 31,95, 23,92, 22,24.

(R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida 15 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(S)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metoxiacetamida (Compuesto 76)



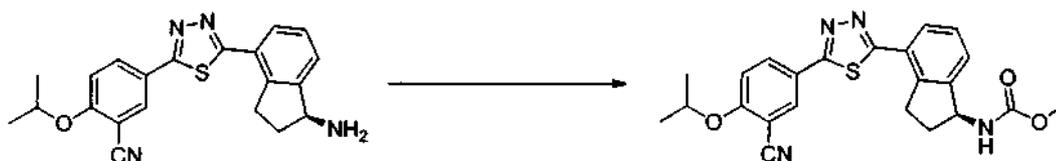
Se preparó usando el *Procedimiento general 7*: A una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 (15 mg, 0,03 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se añadió trietilamina (11 mg, 0,1 mmol) seguido de cloruro de 2-metoxiacetilo (11,8 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (S)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metoxiacetamida 76. CLEM-ESI (m/z) calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 447,2; encontrado 448,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,70 min.

*Procedimiento general 8. Preparación de indanocarbamatos*

A una solución agitada de (R)- o (S)-indanoamina (1 equiv.) en DCM (0,03 M) se añadió TEA (3 equiv.) y el carbonoclorhidrato de correspondiente (1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló mediante precipitación con agua o HPLC preparativa.

Los compuestos 16, 68, 89, y 90 se prepararon usando el *Procedimiento general 8*.

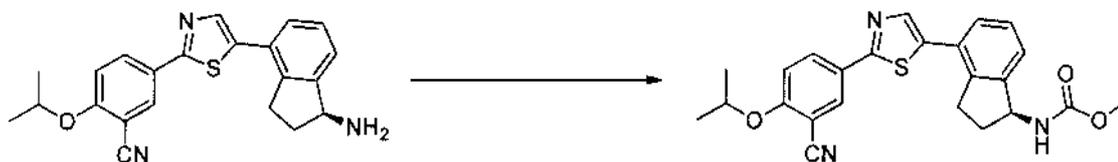
(S)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de metilo (Compuesto 16)



Se preparó usando el *Procedimiento general 8*. A una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (15 mg, 0,03 mmol) y TEA (11 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) se añadió clorhidrato de metilo (10 mg, 0,1). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y se añadió agua (2 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a alto vacío para proporcionar 12 mg (92 %) de (S)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-

dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de metilo 16 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{23}H_{22}N_4O_3S$ : 434,1; encontrado 435,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,69$  min.

(S)-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de metilo (Compuesto 90)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 8. A una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 (15 mg, 0,03 mmol) y TEA (11 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloroformiato de metilo (10 mg, 0,1). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y se añadió agua (2 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a alto vacío para proporcionar 6 mg (51 %) de (S)-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de metilo 90 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{24}H_{23}N_3O_3S$ : 433,2; encontrado 434,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,86$  min.

*Procedimiento general* 9. Alquilación de indanoaminas

A una solución de la (R) o (S)-indanoamina en  $CH_3CN$  (0,2 M) se añadió  $K_2CO_3$  (3 equiv.) y el haluro de alquilo adecuado (1,2 equiv.). En algunos casos se usó TEA (3 equiv.) y DMF (0,1 M). La mezcla se calentó a 80-95 °C hasta que el material de partida quedó consumido o la dialquilación de la amina resultó prevalente. Si es necesario, se añadió más cantidad de haluro de alquilo para impulsar la reacción. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos inorgánicos y se concentró, se resuspendió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró, después se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) o HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado. Los alcoholes protegidos con TBS se desprotegeron usando HCl 4 N.

Los compuestos 17 - 20 y 91 - 95 se prepararon usando el *Procedimiento general* 9.

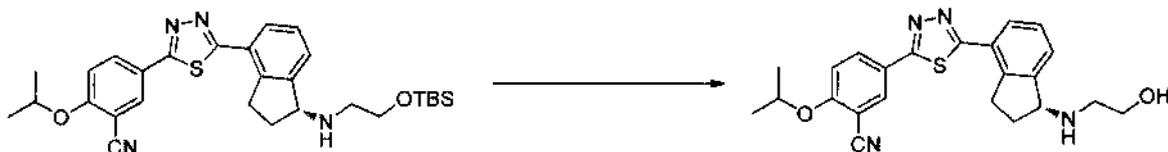
(R)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo



Se preparó usando el *Procedimiento general* 9. A una suspensión de clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5 (50 mg, 0,12 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se añadió TEA (36,7 mg, 0,36 mmol) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (34,6 mg, 0,14 mmol). La solución se agitó a 95 °C. Después de 16 h se añadió más cantidad de (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (34,6 mg, 0,14 mmol) y el calentamiento se continuó 12 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EA (2x5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se purificaron por cromatografía en columna (EA / hexanos) para proporcionar 10 mg (15 %) de (R)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para:  $C_{29}H_{38}N_4O_2SSi$ : 534,3; encontrado 535,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,08$  min.

(S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4.

(R)-5-(5-(1-((2-hidroxietil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 17)



5 A (R)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (10 mg, 0,018 mmol), en 1,4-dioxano (1,5 ml) se añadió HCl 4 N en dioxanos (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7 mg (90 %) de (R)-5-(5-(1-(2-hidroxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 17. CLEM-ESI (m/z) calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 420,2; encontrado 421,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,38 min. RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 3,68 - 3,20 (m, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 2H), 2,72 - 2,53 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,49 - 2,27 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

10 (S)-5-(5-(1-(2-hidroxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo 18 se preparó de forma análoga usando (S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo.

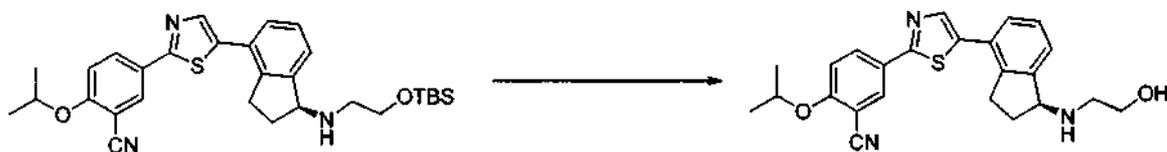
(S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo



20 Se preparó usando el *Procedimiento general* 9. A una suspensión de clorhidrato de (S)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 (25 mg, 0,06 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se añadió TEA (7,3 mg, 0,36 mmol) y (2-bromoeto)xi(*tert*-butil)dimetilsilano (6,9 mg, 0,14 mmol). La solución se agitó a 100 °C durante 48 horas. La reacción se diluyó con EA (10 ml), se lavó con agua y salmuera y secó. La concentración y purificación por cromatografía en columna (EA / hexanos) produjo 29 mg (90 %) de (S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo en forma de un sólido de color gris oscuro. CLEM-ESI (m/z) calculado para: C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SSi: 533,3; encontrado 534,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,22 min.

25 (R)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72.

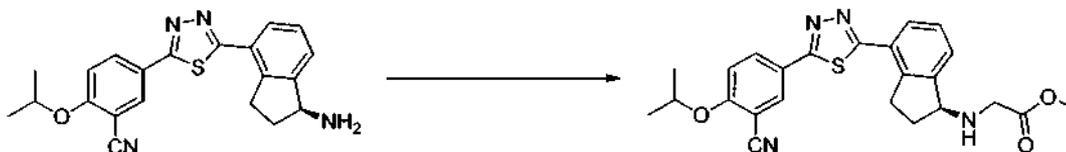
(S)-5-(5-(1-(2-hidroxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 92)



35 A una solución de (S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (10 mg, 0,018 mmol) en éter (1 ml) se añadió HCl 2N en éter (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y el disolvente se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6 mg (80 %) de (S)-5-(5-(1-(2-hidroxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 92. CLEM-ESI (m/z) calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 419,2; encontrado 420,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,43 min.

40 (R)-5-(5-(1-(2-hidroxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 91 se preparó de una forma análoga usando (R)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo.

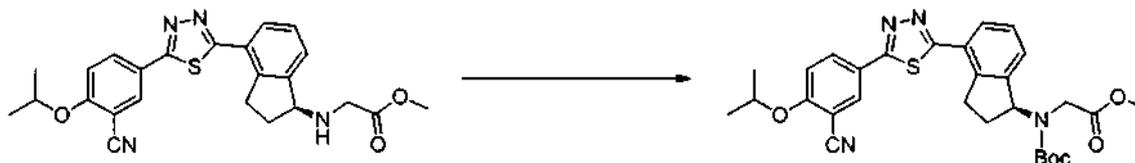
(S)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo



Se preparó usando el *Procedimiento general* 9. A una suspensión de clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (150 mg, 0,36 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150,9 mg, 1,09 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (67 mg, 0,43 mmol). La suspensión se agitó a 80 °C. Después de 6 h se añadió más cantidad de 2-bromoacetato de metilo (6,7 mg, 0,043 mmol) y el calentamiento continuó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se resuspendió en EA (15 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 146 mg (90 %) de (S)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 448,2; encontrado 449,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,48 min.

(R)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

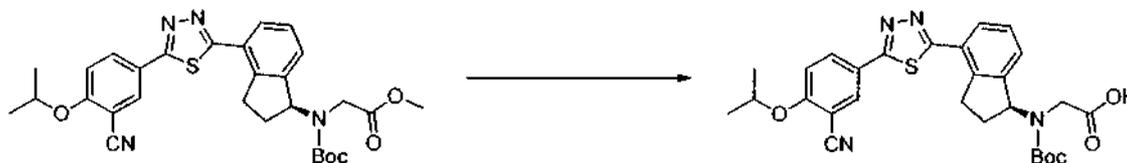
(S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo



A una solución de (S)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo (146 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 ml) se añadió carbonato de di-*tert*-butilo (85,3 mg, 0,39 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, agua, y salmuera. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/hexanos) para proporcionar 118 mg (66 %) de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 548,2; no se encontró M<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,19 min.

(R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo se preparó de una forma análoga usando (R)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo.

Ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético



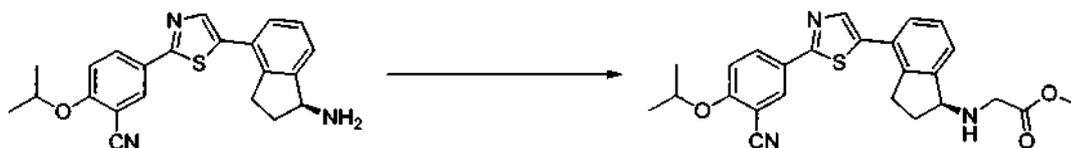
A una solución agitada de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo (120 mg, 0,21 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico 6 N (180 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EA (3x5 ml) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron con sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para proporcionar 108 mg (92 %) de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético en forma de un sólido de color blanco que se usó en el siguiente experimento sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 534,2; no se encontró M<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,81 min.

El ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-

il)amino)acético se preparó de una forma análoga usando (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de etilo de metilo.

(*S*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo (Compuesto 99)

5



Se preparó usando el *Procedimiento general* 9. A una suspensión de clorhidrato de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 (150 mg, 0,36 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150,9 mg, 1,09 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (66 mg, 0,43 mmol). La suspensión se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se resuspendió en EA (15 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA / hexanos) para proporcionar 76 mg (47 %) de (*S*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3 -dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 447,2; encontrado 448,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,57 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 - 8,01 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 21,0, 7,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,8, 5,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,74 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,24 (ddd, J = 15,8, 8,2, 5,6 Hz, 1H), 3,05 - 2,86 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 1H), 1,53 - 1,36 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,14, 164,87, 161,08, 146,06, 141,45, 141,28, 138,20, 132,13, 131,96, 128,08, 127,98, 127,56, 126,77, 124,66, 116,17, 114,01, 103,76, 72,55, 62,94, 52,19, 48,53, 32,99, 31,34, 22,04.

10

15

20

(*R*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72.

25

(*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo



30

A una solución de (*S*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo (76 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (44,5 mg, 0,20 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, agua, salmuera y después se secó. La concentración del filtrado proporcionó 90 mg (96 %) de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 547,21; no se encontró M<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,42 min.

35

(*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo se preparó de una forma análoga usando (*R*)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo.

40

Ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético



45

A una solución agitada de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo (120 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió hidróxido sódico 6 N (180 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EA (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para proporcionar 110 mg (94 %) de ácido (*S*)-2-((*tert*-

50

butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético en forma de un sólido de color blanco que se usó en el siguiente experimento sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{29}H_{31}N_3O_5S$ : 533,2; encontrado 534,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,92$  min.

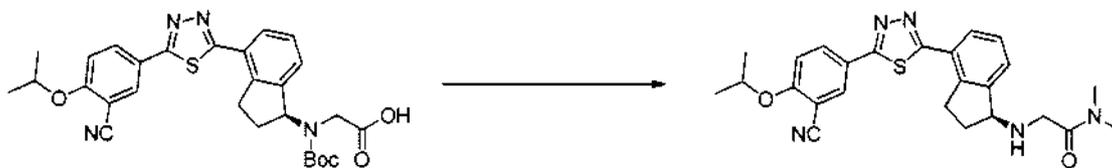
- 5 El ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil) tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético se preparó de una forma análoga usando (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo.

*Procedimiento general 10. Preparación de indanoaminoamidas*

- 10 Al (R) o (S)-indanoaminoácido protegido con Boc (1 equivalente) en DMF (2 M) se añadió HOBt (1,35 equiv.) y EDC (1,35 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió la amina adecuada (1,1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La aminoamida protegida con Boc se precipitó del agua o se extrajo con EA y se secó con  $MgSO_4$ . El producto se purificó por recristalizaron o HPLC preparativa. El sólido resultante se calentó en HCl 4 M / dioxano a 50 °C hasta que la reacción se hubo completado. El producto se precipitó en forma de la sal de clorhidrato mediante la adición de éter dietílico.

Los compuestos 21 - 25, 39, y 98, 100 - 108 se prepararon usando el *Procedimiento general 10*.

- 20 Clorhidrato de (S)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 21)



- 25 Se preparó usando el *Procedimiento general 10*. Al ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-il)amino)acético (25 mg, 0,04 mmol) se añadieron HOBt (9,4 mg, 0,07 mmol) y EDC (13,3 mg, 0,07 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió dimetil amina (2,3 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto de amidoamida-Boc en forma de un sólido de color blanco. Este material se trató con HCl 4 N en dioxano a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (5 ml), y el sólido resultante se recogió para proporcionar 10 mg (46 % en dos etapas) de clorhidrato de (S)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-N,N-dimetilacetamida 21. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{25}H_{27}N_5O_2S$ : 461,2; encontrado 462,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,90$  min.

- 35 El clorhidrato de (R)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino) -N,N-dimetilacetamida 22 se preparó de una forma análoga usando ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1 il)amino)acético.

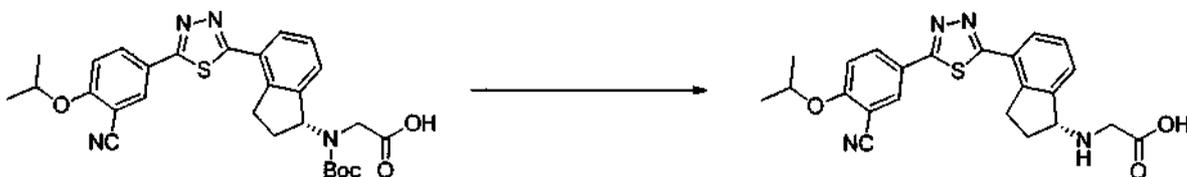
- 40 5-(5-((S)-1-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 104)



- 45 Se preparó usando el *Procedimiento general 10*. Al ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético (12 mg, 0,02 mmol) y HOBt (4,5 mg, 0,03 mmol) se añadió EDC (6,4 mg, 0,03 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió (S)-pirrolidin-3-ol (2,3 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto de amidoamida-Boc en forma de un sólido de color blanco. Este material se trató con HCl 4 N en dioxano a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (5 ml), y el sólido resultante se recogió para proporcionar 5 mg (50 % en dos etapas) de clorhidrato de 5-(5-((S)-1-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 104. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{28}H_{30}N_4O_3S$ : 502,2; encontrado 503,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,77$  min.

El clorhidrato de 5-(5-((*R*)-1-((2-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 102 se preparó de una forma análoga usando ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético.

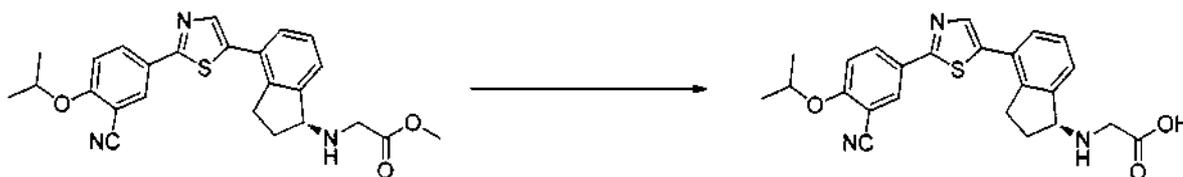
- 5 Ácido (*R*)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético (Compuesto 27)



- 10 A una solución agitada de ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético (20 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,2 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h antes de concentrarse y se trituró con éter para proporcionar 13 mg de ácido (*R*)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético en forma de un sólido de color amarillo verdoso. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 434,14, encontrado 435,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,51 min.

El ácido (*S*)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético 26 se preparó de forma similar usando ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético.

- 20 Ácido (*R*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético (Compuesto 96)



- 25 A (*R*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) en etanol se añadió NaOH 2 N (1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N. El sólido resultante se filtró y se secó para dar 60 mg (63 %) de ácido (*R*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético 96 en forma de un sólido de color amarillo verdoso. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 433,1; encontrado 434,2 [M+1]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,61 min.

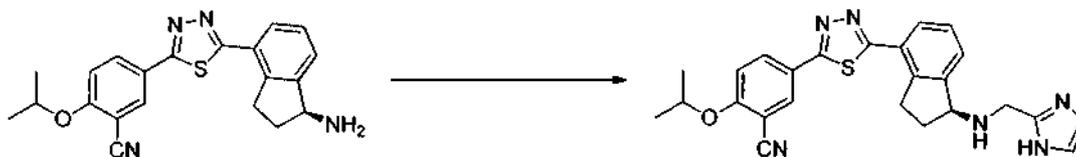
El ácido (*S*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acético 97 se preparó de una forma análoga usando (*S*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)acetato de metilo.

- 35 *Procedimiento general 11. Aminaciones reductoras de indanoaminas.*

- A una solución de la (*R*) o (*S*)-indanoamina primaria o secundaria opcionalmente sustituida (1 equiv.) en MeOH (0,01 M) se añadió ácido acético (0,01 equiv.) y el aldehído adecuado (1,1 equiv.). La reacción se agitó a 25-50 °C hasta completar la formación de la imina (2-18 h). Se añadió borohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico (10 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reducción (2-8 h). El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> y EA. La capa orgánica se recogió, secó y se purificó por HPLC preparativa.

- Los compuestos 28-30, 109 y 110 se prepararon usando el *Procedimiento general 11*.

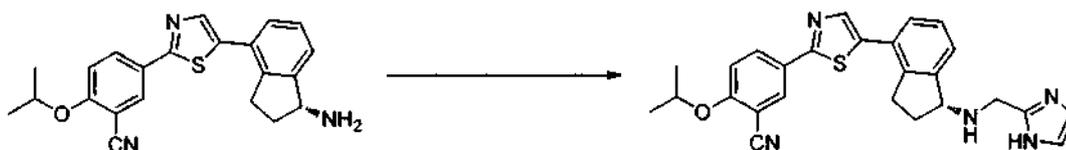
- 45 (*S*)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-il)metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 28)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 11. Al clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (25 mg, 0,06 mmol) y 1H-imidazol-2-carbaldehído (6,4 mg, 0,06 mmol) en MeOH anhidro (1 ml) se añadió ácido acético (1 gota). La solución se agitó a 55 °C durante 3 h antes de enfriar a temperatura ambiente y de añadir NaBH<sub>4</sub> (4,6 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (0,5 ml) y se repartió entre EA (5 ml) y agua (5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 22 mg (81 %) de (S)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-yl)metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 28 en forma de un sólido blancuzco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 456,2; encontrado 457,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,38 min.

El (R)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-yl)metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 29 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

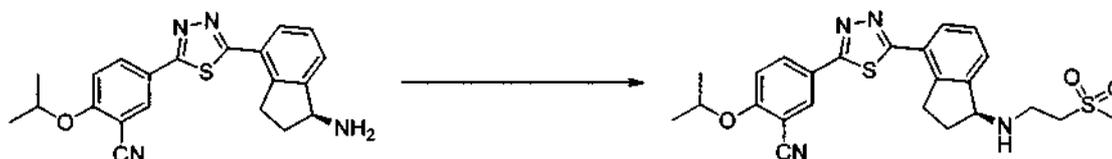
(R)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-yl)metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 109)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 11. Al clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 (20 mg, 0,05 mmol) y 1H-imidazol-2-carbaldehído (7 mg, 0,07 mmol) en MeOH anhidro (0,5 ml) se añadió ácido acético (1 gota). La solución se agitó a 55 °C durante 3 h antes de enfriar a temperatura ambiente y de añadir NaBH<sub>4</sub> (37,8 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (0,5 ml) y se repartió entre EA (5 ml) y agua (5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 17 mg (77 %) de (R)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-yl)metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 109. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 455,2; encontrado 456,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,53 min.

El (S)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-yl)metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 110 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71.

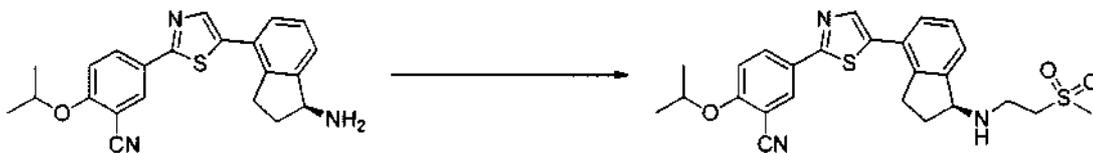
(S)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzonitrilo (Compuesto 31)



A una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (25 mg, 0,06 mmol) y DIEA (32 mg, 0,24 mmol) en DMA (1 ml) se añadió (metilsulfonil)eteno (20 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 9 mg (31 %) de (S)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzonitrilo 31 en forma de un sólido blancuzco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 482,1; encontrado 483,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,49 min.

El (R)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzonitrilo 32 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(S)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)benzoniitrilo (Compuesto 221)



- 5 A una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzoniitrilo 71 (60 mg, 0,15 mmol) y DIEA (32 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 ml) se añadió (metilsulfonil)etano (92 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (2x5 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (2x5 ml) y después se secó. La reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH/DCM)
- 10 para producir 44 mg (61 %) de (S)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)benzoniitrilo 221 en forma de un líquido de color marrón. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 481,1; encontrado 482,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,49 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 - 8,08 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 14,9, 7,3 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,75 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,41 - 3,15 (m, 5H), 3,10 - 2,96 (m, 4H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 1,93 (ddd, J = 12,8, 6,2, 1,7 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
- 15

El (R)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)benzoniitrilo 220 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzoniitrilo 72.

20

*Procedimiento general 12. Preparación de indanosulfonamidas mediante cloruros de sulfonilo*

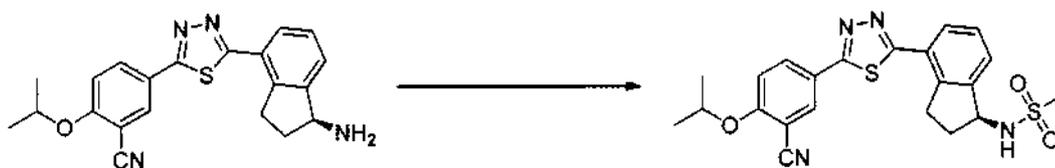
A una solución agitada de (R) o (S)-indanoamina (1 equiv.) en DCM (0,08 M) se añadió TEA (3 equiv.) y el cloruro de sulfonilo adecuado (1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.

25 El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló después mediante purificación por HPLC preparativa.

Los compuestos 33 - 36 y 111 - 120 se prepararon usando el *Procedimiento general 12*.

(S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida (Compuesto 33)

30

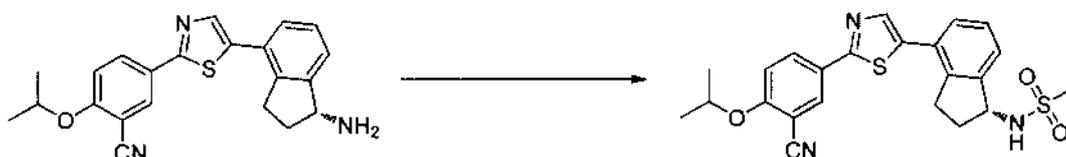


- 35 Se preparó usando el *Procedimiento general 12*. A una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzoniitrilo 4 (20 mg, 0,04 mmol) y TEA (14,7 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (8,3 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 12 mg (55 %) de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida 33 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 454,1; encontrado 455,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,48 min.
- 40

La (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida 34 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzoniitrilo 5.

45

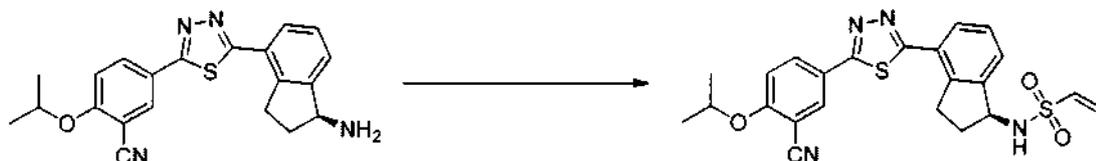
(R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida (Compuesto 111)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 12. A clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 (60 mg, 0,15 mmol) y TEA (0,06 mmol ml, 0,4 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonamina (8,3 mg, 0,07 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio y salmuera. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH / DCM) para proporcionar 39 mg (58 %) de (*R*)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida 111 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 453,1; encontrado 454,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,64 min.

La (*S*)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanosulfonamida 112 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71.

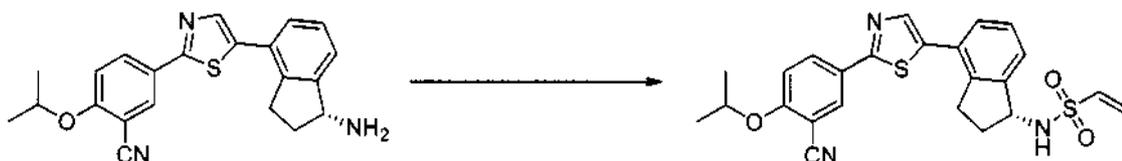
(*S*)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida



A una solución agitada de clorhidrato de (9-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (40 mg, 0,5 mmol) y TEA (49 mg, 0,48 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (79 mg, 0,48 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub>. El producto se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 30 mg (66 %) de (*S*)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 466,1; encontrado 467,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,63 min.

La (*R*)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(*R*)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida



Al clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 (0,5 g, 1,3 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (0,88 mmol ml, 6,3 mmol) seguido de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,4 ml, 163 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Durante este tiempo, se añadió más cantidad de los reactivos TEA (0,2 ml) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,15 mmol ml) para impulsar la reacción hasta su finalización. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (EA / hexanos) para proporcionar 378 mg de (*R*)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida en forma de un polvo fino de color amarillo. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 465,12; encontrado 466,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,82 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 3H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 16,5, 9,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,46 (m, 2H), 3,32 - 2,83 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 1H), 1,40 (t, J = 5,8 Hz, 6H).

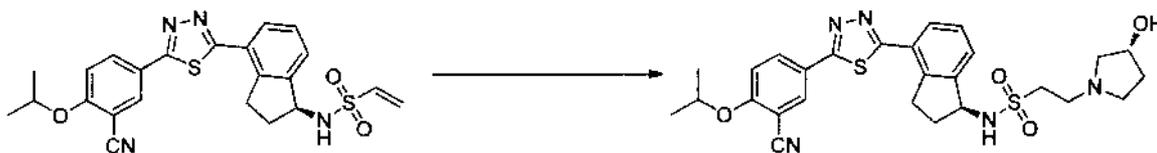
La (*S*)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) etano sulfonamida se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71.

*Procedimiento general* 13. Preparación de indanosulfonamidas mediante adición de Michael

A una solución agitada de la (*R*) o (*S*)-indanovinilsulfonamida (1 equiv.) en DMF (0.1M) se añadió la amina adecuada (10 equiv.). La reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. El producto se purificó por HPLC preparativa.

Los compuestos 37-38 y 121-153 se prepararon usando el *Procedimiento general* 13.

*N*-((*S*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanosulfonamida (Compuesto 37)



5

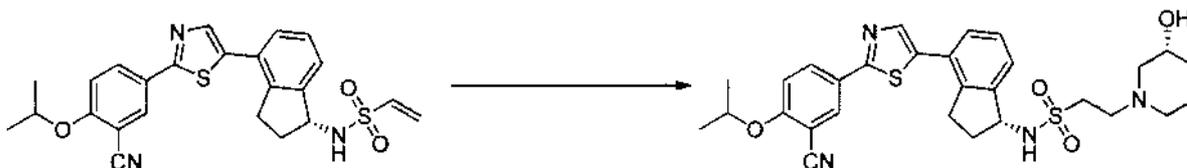
Se preparó usando el *Procedimiento general* 13. A una solución de (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida (40 mg, 0,5 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió (*R*)-pirrolidin-3-ol (18,7 mg, 0,21 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar 30 mg (56 %) de *N*-((*S*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanosulfonamida 37 en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{27}H_{31}N_5O_4S_2$ : 553,2; encontrado 554,2 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R$  = 2,52 min.

10

La *N*-((*R*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanosulfonamida 38 se preparó de una forma análoga usando (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida.

15

*N*-((*R*)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-((*R*)-3-hidroxi-piperidin-1-il)etanosulfonamida (Compuesto 143)



20

Se preparó usando el *Procedimiento general* 13. A una solución de (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida (10 mg, 0,02 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió clorhidrato de (*R*)-piperidin-3-ol (20,6 mg, 0,15 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar 10 mg (80 %) de *N*-((*R*)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-((*R*)-3-hidroxi-piperidin-1-il)etanosulfonamida 143. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{29}H_{34}N_4O_4S_2$ : 566,2; encontrado 567,2 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R$  = 2,62 min.

25

*N*-((*S*)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-((*R*)-3-hidroxi-piperidin-1-il)etanosulfonamida 141 se preparó de una forma análoga usando (*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etanosulfonamida.

30

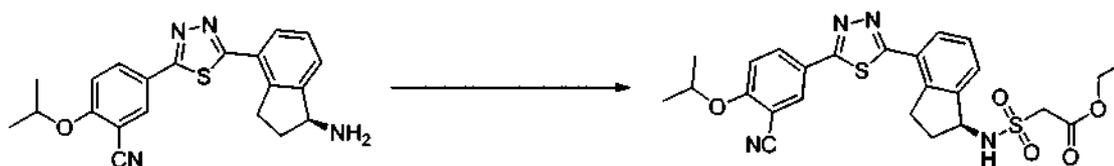
#### *Procedimiento general 14. Preparación de ésteres de indanosulfonamida*

A una solución agitada de (*R*) o (*S*)-indanoamina (1 equiv.) en DCM (0,2 M) se añadió cloruro de sulfonilo (1,5 equiv.) a temperatura ambiente. Para ésteres de cloruro de sulfonilo menos reactivos o con impedimento estérico, se añadió DIEA (2-3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción en bruto se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

40

Los compuestos 154-157 se prepararon usando el *Procedimiento general* 14.

(*S*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de etilo



45

Se preparó usando el *Procedimiento general* 14: A una solución agitada de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzoitrilo 4 (177 g, 0,47 mmol) y DIEA (182 mg, 1,4 mmol) en DCM (8 ml) se

añadió 2-(clorosulfonyl)acetato de etilo recientemente preparado (131 mg, 0,7 mmol). Después de 45 min, la reacción en bruto se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (EA/hexanos) para proporcionar 75 mg (30 %) de (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 526,1; encontrado 527,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,71 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,70 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 4,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J = 17,4, 9,5, 3,9 Hz, 1H), 3,26 - 3,05 (m, 1H), 2,56 (ddd, J = 12,9, 9,0, 4,4 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 1,41 - 1,37 (m, 6H), 1,28 (dd, J = 11,7, 4,6 Hz, 3H).

El (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de etilo se preparó de una forma análoga usando (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo (Compuesto 155)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 14: A una solución de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 (20 mg, 0,04 mmol) en DCM (1 ml) se añadió 2-(clorosulfonyl)acetato de metilo (10 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 11,2 mg (41 %) de (S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo 155 en forma de un aceite de color naranja amarronado. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 511,1; encontrado 512,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,71 min.

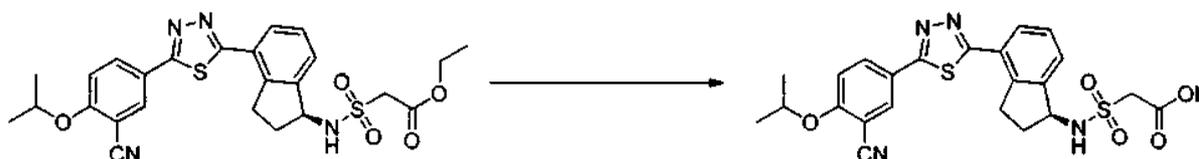
El (R)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo 154 se preparó de una forma análoga usando (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72.

#### *Procedimiento general 15. Preparación de ácidos de indanosulfonamida*

A una solución del éster de (R) o (S)-indanosulfonamida (1 equiv.) en EtOH/THF 2:1 (0,2 M) se añadió NaOH 6 N (5 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción en bruto se concentró, después se repartió entre DCM/IPA y HCl 1 N. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se aisló después de la purificación mediante HPLC preparativa.

Los compuestos 40-41 y 158-161 se prepararon usando el *Procedimiento general* 15.

Ácido (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético (Compuesto 40)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 15: A una solución agitada de (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de etilo (75 mg, 0,8 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió NaOH 6 N (0,12 mmol ml). Después de 3 h, la reacción en bruto se concentró y después se repartió entre DCM/IPA y HCl 1 N. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 43 mg (60 %) de ácido (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético 40 en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 498,1; encontrado 499,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,34 min.

El ácido (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético 41 se preparó de una forma análoga usando (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-

1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de etilo.

Ácido (S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético (Compuesto 159)



5

Se preparó usando el *Procedimiento general 15*: A una solución agitada que contenía (S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo (11,2 mg, 0,02 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió NaOH 6 N (100  $\mu$ l). Después de 1 h, la reacción en bruto se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar 5 mg (45 %) de ácido (S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético 159 en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 497,1; encontrado 498,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,44 min.

El ácido (R)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético 158 se preparó de una forma análoga usando (R)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo.

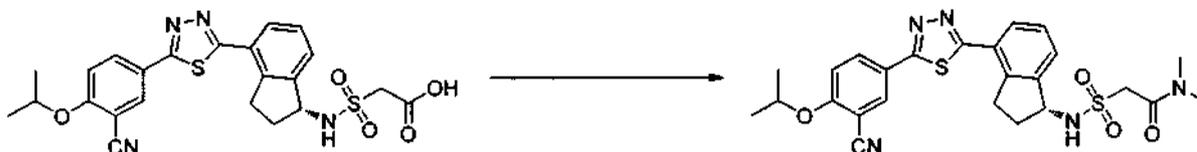
*Procedimiento general 16. Preparación de indanosulfonamida amidas*

A una solución agitada de (R) o (S)-indanosulfonamida en ácido (1 equiv.) en DCM (0,25 M) se añadió HATU (3 equiv.) y DIEA (2 equiv.). Después de 30 min, se añadió la amina y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y se purificó por HPLC preparativa.

Los compuestos 42- 44, 162, y 163 se prepararon usando el *Procedimiento general 16*.

25

(R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 43)

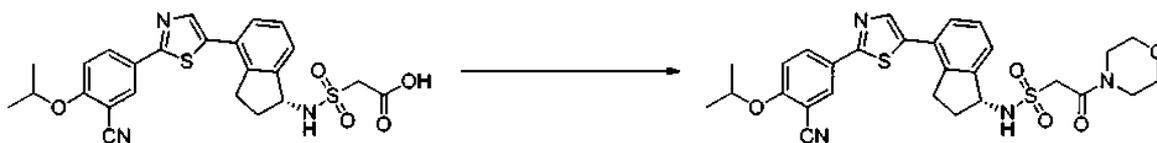


30

Se preparó usando el *Procedimiento general 16*: Al ácido (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético (20 mg, 0,04 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadieron HATU (45 mg, 0,12 mmol) y DIEA (10,3 mg, 0,08 mmol). Después de 30 min, se añadió dimetilamina (solución 2 M en THF, 200  $\mu$ l, 0,4 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (100  $\mu$ l) y el disolvente se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 14 mg (66 %) de (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)-N,N-dimetilacetamida 43 en forma de un sólido blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 525,2; encontrado 526,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,42 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,20 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,07 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 17,0, 8,8, 3,4 Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 9,7, 7,1 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,72 (dtd, J = 11,4, 8,0, 3,5 Hz, 1H), 2,20 (cd, J = 13,1, 8,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166,99, 165,73, 163,22, 161,71, 144,17, 141,92, 133,44, 133,34, 129,31, 127,92, 127,33, 126,37, 122,70, 115,57, 113,91, 103,71, 72,56, 59,23, 54,92, 38,30, 35,99, 31,36, 21,74. HPLC quiral: La (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)-N,N-dimetilacetamida se eluyó en IPA al 40 % en hexanos, 100 % de e.e., t<sub>R</sub> = 22,87 min.

La (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)-N,N-dimetilacetamida 42 se preparó de una forma análoga usando ácido (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético. HPLC quiral: 97,8 % de e.e., t<sub>R</sub> para el enantiómero S = 29,06 min.

(R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-morfolino-2-oxoetanosulfonamida (Compuesto 162)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 16: Al ácido (*R*)-2-(*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acético 158 (15 mg, 0,03 mmol) en DCM (0.4 ml) se añadió HATU (26 mg, 0,07 mmol) y DIEA (7,8 mg, 0,06 mmol). Después de 30 min, se añadió morfolina (52 mg, 0,6 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (100  $\mu$ l) y el disolvente se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8 mg (47 %) de (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-morfolino-2-oxoetanosulfonamida 162. CLEM-ESI (*m/z*) calculado para  $C_{28}H_{30}N_4O_5S_2$ : 566,1; encontrado 567,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,77$  min.

10

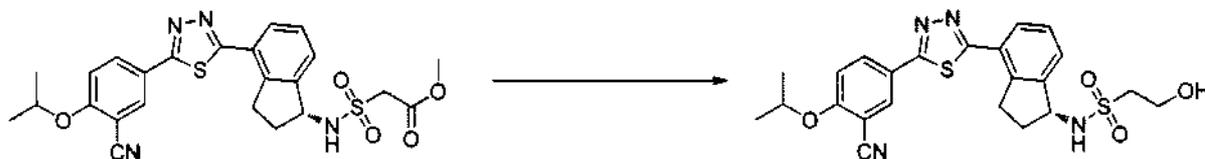
*Procedimiento general* 17. Preparación de alcoholes de indanosulfonamida

A una solución agitada del éster de (*R*) o (*S*)-indanosulfonamida (1 equiv.) en THF (0,06 M) se añadió borohidruro sódico (4 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se añadió metanol (10 equiv.) gota a gota. Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró. El producto puro se obtuvo mediante purificación con HPLC preparativa.

15

Los compuestos 45, 46, 164, y 165 se prepararon usando el *Procedimiento general* 17.

20 (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida (Compuesto 46)



25 Se preparó usando el *Procedimiento general* 17: A una solución agitada de (*R*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo (13 mg, 0,02 mmol) en THF (0.5 ml) se añadió borohidruro sódico (2,3 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75 °C y se añadió metanol (0,03 ml, 0,7 mmol) gota a gota. Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró. La purificación del material en bruto por HPLC preparativa produjo 6 mg (60 %) de (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida 46. CLEM-ESI (*m/z*) calculado para  $C_{23}H_{24}N_4O_4S_2$ : 484,1; encontrado 485,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,26$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,23 (dd,  $J = 8,9, 2,3$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 5,19 - 4,96 (m, 1H), 4,87 - 4,63 (m, 3H), 4,17 (dd,  $J = 8,2, 4,4$  Hz, 2H), 3,53 (ddd,  $J = 17,2, 8,8, 3,5$  Hz, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,32 - 3,11 (m, 1H), 2,86 - 2,59 (m, 1H), 2,19 - 1,97 (m, 1H), 1,48 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166,83, 165,72, 161,71, 144,11, 141,85, 133,47, 133,26, 129,53, 127,99, 126,92, 126,58, 122,64, 115,51, 113,87, 103,79, 72,54, 58,86, 57,43, 55,67, 34,69, 31,27, 21,73. HPLC quiral: La (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida se eluyó en MeOH, 96,2 % de e.e.,  $t_R = 12,58$  min (Método quiral 2).

30

35

40 La (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida 45 se preparó de una forma análoga usando (*S*)-2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo. HPLC quiral: 97,6 % de e.e.,  $t_R$  para el enantiómero *S* = 10,99 min (Método quiral 2).

45 (*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxietanosulfonamida (Compuesto 165)



Se preparó usando el *Procedimiento general 17*: A una solución agitada de (S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo (20 mg, 0,04 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió borohidruro sódico (3,6 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75 °C y se añadió metanol (0,06 ml, 1,4 mmol) gota a gota. Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró. La purificación del material bruto por HPLC preparativa produjo 12,2 mg (64 %) de (S)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxi-etanosulfonamida 165. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 483,1; encontrado 484,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,45 min.

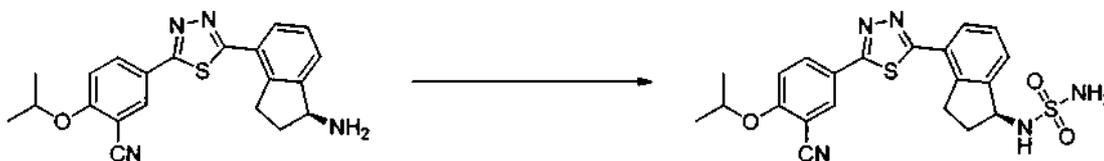
La (R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-hidroxi-etanosulfonamida 164 se preparó de una forma análoga usando (R)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoil)acetato de metilo.

#### 15 *Procedimiento general 18. Preparación de indanosulfamidas*

A una solución agitada de (R) o (S)-indanoamina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,06 M) se añadió sulfamida (5 equiv.) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

Los compuestos 47, 48, 166, y 167 se prepararon usando el *Procedimiento general 18*.

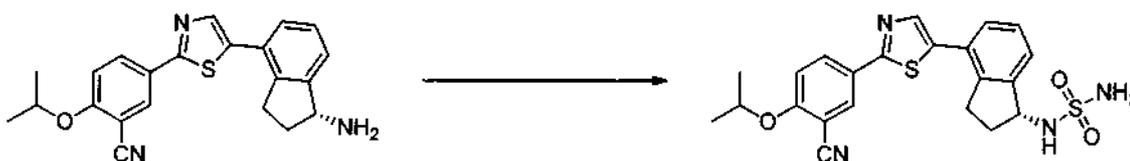
#### (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida (Compuesto 47)



Se preparó usando el *Procedimiento general 18*: Al clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (25 mg, 0,06 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió sulfamida (30 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de 16 h, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna. La purificación adicional por recristalización en MeOH proporcionó 15,9 mg (26 %) de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida 47. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 455,1; encontrado 456,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,33 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,95 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,87 (dd, J=16,6, 8,2 Hz, 1H), 3,42 - 3,26 (m, 1H), 3,07 (dt, J = 16,4, 8,3 Hz, 1H), 2,61 (dtd, J = 11,0, 7,9, 3,0 Hz, 1H), 2,00 (cd, J = 12,7, 8,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 166,64, 165,62, 161,19, 146,08, 141,36, 133,89, 133,15, 127,97, 127,51, 127,27, 125,78, 122,22, 115,57, 114,95, 102,29, 72,17, 57,67, 33,41, 30,73, 21,52. HPLC quiral: La (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida se eluyó en MeOH: 98,6 % de e.e., t<sub>R</sub> = 7,63 min (Método quiral 2).

La (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida 48 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo. HPLC quiral: 98 % de e.e., t<sub>R</sub> para el enantiómero R = 9,10 min (Método quiral 2).

#### 45 (R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida (Compuesto 166)



Se preparó usando el *Procedimiento general 18*: Al clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 (100 mg, 0,02 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió DIEA (58 mg, 0,32 mmol) y sulfamida (115 mg, 1,2 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con EA (10 ml) y se lavó con sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. El producto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM) para producir 80 mg (73 %) de (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida 166. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 454,1; encontrado 455,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,46 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 18,4, 8,3 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,98 - 4,75 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 16,3, 8,0 Hz, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,38 (t, J = 5,5 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,43, 161,42, 144,43, 141,31, 140,70, 138,02, 132,43, 132,20, 128,52, 128,18, 128,08, 126,65, 124,98, 116,30, 114,25, 103,78, 72,82, 59,25, 34,62, 31,13, 22,14. HPLC quiral: La (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida se eluyó en 50 % etanol en hexanos, 99,0 % de e.e., t<sub>R</sub> = 40,47 min.

La (*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida 167 se preparó de una forma análoga usando (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71. HPLC quiral: 99,1 % de e.e., para el enantiómero S = 27,67 min.

#### *Procedimiento general 19. Preparación de indanouras*

A una solución agitada de CDI (1,7 equiv.) en DCM (0,16 M) se añadió la suspensión agitada de la (*R*) o (*S*)-indanoamina (1 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (3 equiv.) en DCM (0,16 M) y la mezcla se agitó durante 2 h o hasta que toda la indanoamina se hubo consumido. Si es necesario, se añadió más cantidad de CDI. Esta solución se añadió a la amina adecuada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló después de HPLC preparativa.

Los compuestos 50 - 67 y 168 - 205 se prepararon usando el *Procedimiento general 19*.

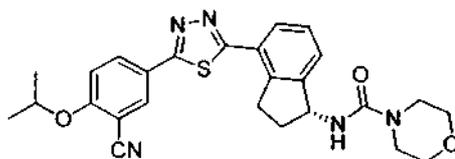
(*R*)-*N*-((*R*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 56)



Se preparó usando el *Procedimiento general 19*: A CDI ((13,4 mg, 0,08 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió una suspensión de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 5 (20,0 mg, 0,04 mmol) y Et<sub>3</sub>N (14,7 mg, 0,14 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió a la solución preparativa de clorhidrato de azetidina-3-ol (15,9 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 15 mg (62 %) de (*R*)-*N*-((*R*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida 56. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 516,2; encontrado 517,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,43min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,99 - 7,76 (m, 1H), 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,09-4,80 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 14,3, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 3,45 - 3,22 (m, 3H), 3,10 (dt, J = 16,5, 8,3 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 6H), 2,56 - 2,40 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 9,8, 2,5 Hz, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,10, 165,84, 161,80, 145,94, 142,30, 133,54, 133,36, 128,86, 127,82, 126,94, 126,41, 122,72, 115,78, 114,01, 103,72, 72,71, 64,71, 55,95, 46,76, 44,20, 42,04, 34,06, 31,45, 27,30, 21,90, 21,89.

La (*S*)-*N*-((*R*)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida 57 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo.

(*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)morfolina-4-carboxamida (compuesto 58)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 19. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ : 489,2; encontrado 490,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,54$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,20 (dd,  $J = 8,9, 2,3$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,36 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 5,51 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,83 - 4,56 (m, 2H), 3,71 (dd,  $J = 10,0, 5,0$  Hz, 4H), 3,54 - 3,33 (m, 5H), 3,29 - 3,05 (m, 1H), 2,81 - 2,56 (m, 1H), 1,91 (ddd,  $J = 16,4, 13,1, 7,9$  Hz, 1H), 1,46 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167,45, 166,17, 162,16, 157,98, 146,58, 142,87, 133,90, 133,77, 129,34, 128,20, 127,29, 126,95, 123,21, 116,06, 114,36, 104,22, 73,03, 66,92, 56,41, 44,54, 34,72, 31,85, 22,25.

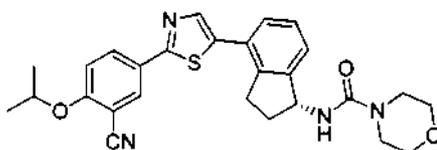
(R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 172)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 19: A CDI (117 mg, 0,72 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una suspensión de clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 (150 mg, 0,36 mmol),  $Et_3N$  (145 mg, 1,44 mmol) y DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió a la solución preparativa de pirrolidina (77 mg, 1,08 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 110 mg (78 %) de (R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)pirrolidina-1-carboxamida 172. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{27}H_{28}N_4O_3S$ : 472,1; encontrado 473,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,79$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,28 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,22 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 6,42 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,29 (c,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,91 (sept.,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 3,31 - 3,20 (m, 4H), 3,17 - 2,95 (m, 2H), 2,43 (ddd,  $J = 10,7, 6,2, 2,8$  Hz, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 4H), 1,37 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H); RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164,79, 160,90, 156,46, 146,16, 141,10, 140,75, 137,75, 131,89, 131,80, 127,75, 127,71, 127,63, 126,53, 124,27, 115,92, 113,78, 103,60, 72,34, 55,78, 45,61, 34,87, 30,80, 25,57, 21,81.

La (S)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)pirrolidina-1-carboxamida 173 se preparó de una forma análoga usando clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 71.

(R)-N-(4-(2-(S-ciano-4-isopropoxifenil)tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)morfolina-4-carboxamida (Compuesto 186)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 19. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{27}H_{28}N_4O_3S$ : 488,2; encontrado 489,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,54$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,28 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,22 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,30 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,99 - 4,83 (m, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 4H), 3,42 - 3,24 (m, 4H), 3,23 - 2,91 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 1H), 1,37 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165,23, 161,35, 157,93, 146,06, 141,53, 141,16, 138,11, 132,35, 132,20, 128,26, 128,14, 126,90, 124,68, 116,38, 114,20, 103,97, 72,80, 66,91, 56,53, 44,50, 34,89, 31,31, 22,26.

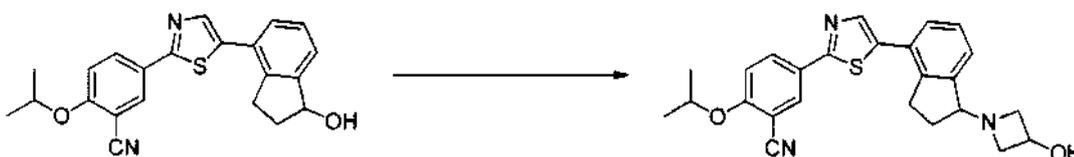
*Procedimiento general* 20. Preparación de indanoaminas a partir de indanoles

A un matraz que contenía el indanol (1 equiv.) en DCM (0,14 M) a 0 °C se añadió  $SOCl_2$  (2 equiv.). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se puso a alto vacío durante 2 h. El cloruro bruto resultante se disolvió en DMA (0,02 M). La amina (3 equiv.), DIEA (3 equiv.) y, en algunos casos NaBr (3 equiv.), se añadieron a lo anterior y la reacciones resultantes se agitaron a 55-60 °C durante una noche y se

purificaron bien por HPLC preparativa o mediante cromatografía en columna.

Los compuestos 206 - 219 se prepararon usando el *Procedimiento general 20*.

5 *5-(5-(1-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo* (Compuesto 207)



10 Se preparó usando el *Procedimiento general 20*: A una solución agitada de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (20 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de tionilo (12,6 mg, 0,106 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el cloruro en bruto se redisolvió en dimetil acetamida (1 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (20,5 mg, 0,16 mmol) y etanolamina (9,7 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ul) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 11 mg (46 %) de 5-(5-(1-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 208. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 431,1; encontrado 432,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 6,48 min (Método 2).

2-fluoro-5-(tiazol-5-il)benzonitrilo (THZ INT-3)



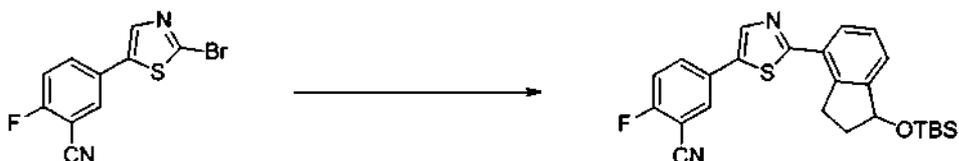
20 A 5-(tributilstannil)tiazol (1,00 g, 2,7 mmol) en THF (10 ml) se añadió 2-fluoro-5-yodobenzonitrilo (0,791 g, 3,2 mmol). La solución se desgasificó con N<sub>2</sub> y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)-Pd(Ph)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,187 g, 0,27 mmol). La solución se desgasificó adicionalmente durante cinco minutos antes de calentar a 85 °C durante 2 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se lavó con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía (10 % EA/Hexanos) para proporcionar 0,450 g (82 %) de 2-fluoro-5-(tiazol-5-il)benzonitrilo THZ INT-3 en forma de un sólido de color castaño. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>S: 204,2; encontrado 205,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,00 min.

30 *5-(2-bromotiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo* (THZ INT-4)



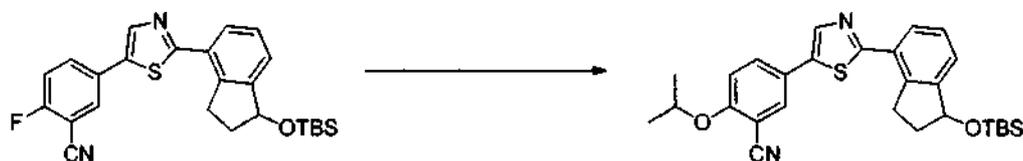
35 A una solución en agitación de 2-fluoro-5-(tiazol-5-il)benzonitrilo THZ INT-3 (0,429 g, 2,1 mmol) en ácido acético (10,5 ml) se añadió acetato potásico (0,412 g, 4,2 mmol). Se añadió bromo (0,647 ml, 12,6 mmol) se añadió durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 1 N y se lavó con EA y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía (EA al 20 en Hexanos) para producir 0,10 mmol g (30 %) de 5-(2-bromotiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-4. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>BrFN<sub>2</sub>S 283,1; encontrado 284,9 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,33 min.

*5-(2-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo*



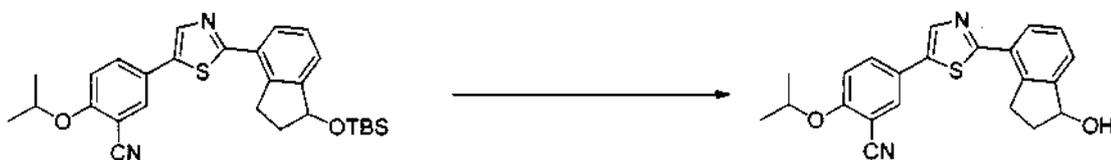
Se preparó usando el *Procedimiento general* 1. A 5-(2-bromotiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-4 (0,100 g, 0,35 mmol), *tert*-butildimetil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iloxi)silano IND INT-8 (0,143 g, 0,38 mmol) y carbonato sódico (0,112 g, 1,1 mmol) en dioxano (1,8 ml) y H<sub>2</sub>O (0,2 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,041 g, 0,035 mmol). La solución se desgasificó con N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 6 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se lavó con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía (30 % EA/Hexanos) para producir 0,05 g (32 %) de 5-(2-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>OSSi: 450,6; encontrado 451,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,84 min (Método 3).

5-(2-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo



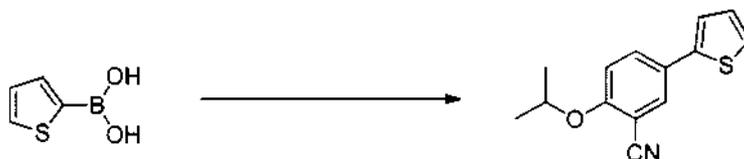
Se preparó usando el *Procedimiento general* 2. A una solución de 5-(2-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,043 g, 0,095 mmol) en isopropanol (2 ml) se añadió isopropóxido de sodio (0,07 g, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. Después de la refrigeración, el disolvente se retiró bajo una corriente de N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSi: 490,7, t<sub>R</sub> = 5,06 min (Método 3).

5-(2-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (Compuesto 222)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 3. Al 5-(2-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo en bruto (0,043 g, 0,095 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se concentró bajo una corriente de N<sub>2</sub> y la mezcla se disolvió en MeOH (1,0 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 0,02 mmol g (43 %) de 5-(2-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)tiazol-5-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 222. CLEM-ESI (m/z): calc. para: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 376,5; encontrado 377,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,31 min.

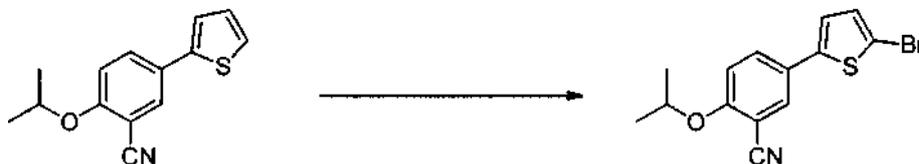
2-isopropoxi-5-(tiofen-2-il)benzonitrilo (THIO INT-1)



Un vial para microondas se cargó con 5-bromo-2-isopropoxibenzonitrilo (200 mg, 0,83 mmol), ácido paratíofen-2-ilborónico (106,5 mg, 0,83 mmol), carbonato potásico (345,3 mg, 2,49 mmol) y mezcla de dimetiletilenglicol / H<sub>2</sub>O 3:1 (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó haciendo burbujear N<sub>2</sub> gas a través de la solución agitada durante 10 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20,4 mg, 0,02 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 min. El vial se sometió a irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con salmuera, y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El producto se purificó mediante cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 165 mg (82 %) de 2-isopropoxi-5-(tiofen-2-il)benzonitrilo THIO INT-1 en forma de un aceite incoloro. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NOS: 243,1; encontrado 266,0 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,90 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 3,6, 1,1 Hz, 1H),

7,05 (dd,  $J=5,1, 3,6$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,65 (dt,  $J = 12,2, 6,1$  Hz, 1H), 1,43 - 1,37 (m, 6H).

5-*(5-bromotiofen-2-il)*-2-isopropoxibenzonitrilo (THIO INT-2)



5

A una solución de 2-isopropoxi-5-(tiofen-2-il)benzonitrilo THIO INT-1 (160 mg, 0,66 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se añadió N-bromosuccinimida (118 mg, 0,66 mmol) recientemente cristalizada a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h (tiempos de reacción más prolongados y el uso de un exceso de NBS produjo dibromación). La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera, y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (EA / hexanos) para proporcionar 126 mg (60 %) de 5-(5-bromotiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-2 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrNOS: 320,9; sin M<sup>+</sup>,  $t_R = 4,26$  min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 6,89 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 4,60 (dt,  $J = 12,1, 6,1$  Hz, 1H), 1,35 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H).

15

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



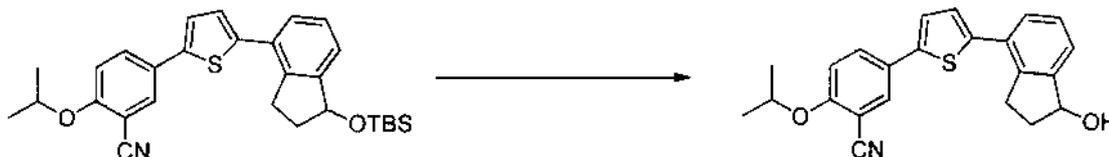
20

Se preparó a partir de 5-(5-bromotiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-2 y (±)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano IND INT 8 usando el *Procedimiento general 1*. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>SSi: 489,2; no se encontró M<sup>+</sup>,  $t_R = 8,10$  min (Método 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 7,17 (dd,  $J = 12,5, 3,8$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 4,78 - 4,55 (m, 1H), 3,21 (ddd,  $J = 15,9, 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 2,95 (dt,  $J = 16,2, 8,1$  Hz, 1H), 2,56 - 2,36 (m, 1H), 1,94 (dd,  $J = 12,6, 7,3$  Hz, 1H), 1,41 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 1,01-0,86 (m, 9H), 0,17 (d,  $J = 9,3$  Hz, 6H).

25

5-*(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)*-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 223)

30

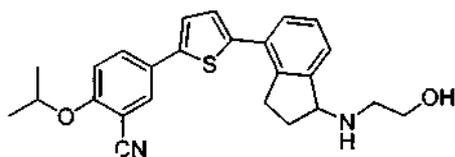


35

A una solución agitada de 5-(5-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (80 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió una solución agitada de HCl 4 N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 26 mg (40 %) de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 223 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S: 375,1; encontrado 398,1 [M+Na]<sup>+</sup>,  $t_R = 3,96$  min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,38 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,19 (c,  $J = 3,8$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,28 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 4,66 (dt,  $J = 12,2, 6,1$  Hz, 1H), 3,28 (ddd,  $J = 16,2, 8,5, 4,7$  Hz, 1H), 3,11 - 2,91 (m, 1H), 2,53 (dddd,  $J = 13,1, 8,2, 6,9, 4,7$  Hz, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,41 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,37, 146,65, 142,74, 141,52, 140,36, 131,55, 131,08, 130,96, 130,79, 127,79, 127,54, 126,67, 123,82, 116,57, 114,40, 103,82, 76,59, 72,43, 36,07, 30,88, 22,08.

40

45 5-*(5-(1-(2-hidroxi-etilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)*-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 224)



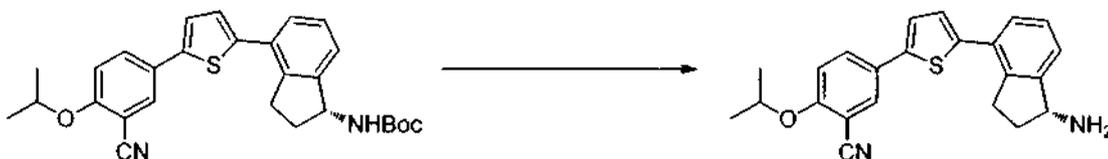
5 Se preparó usando el *procedimiento general* 20 a partir de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo y etanolamina. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{25}H_{26}N_2O_2S$ : 418,2; encontrado 419,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,73$  min.

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



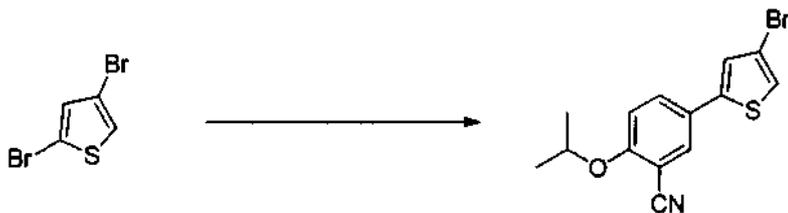
10 A vial para microondas de 20 ml se cargó con (R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de *terc*-butilo IND INT-18 (44 mg, 0,12 mmol), 5-(5-bromotiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-2 (40 mg, 0,12 mmol), carbonato potásico (51 mg, 0,37 mmol) y 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  $Pd(PPh_3)_4$  (10,1 mg, 0,008 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 se secó con  $MgSO_4$ . El producto se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 15 mg (51 %) de (R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{28}H_{30}N_2O_3S$ : 474,2; no se encontró  $M^+$ ,  $t_R = 4,43$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,76 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 6,3, 2,2$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,17 (dd,  $J = 11,9, 3,8$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,30-5,11 (m, 1H), 4,78 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,66 (dt,  $J = 12,2, 6,1$  Hz, 1H), 3,18 (ddd,  $J = 16,1, 8,7, 3,4$  Hz, 1H), 3,02 (dt,  $J = 16,1, 8,1$  Hz, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 1H), 1,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 9H), 1,41 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H).

25 (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 225)



30 Se preparó usando el *Procedimiento general* 5. A una solución agitada de (R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenil)tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (15 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó, el sólido resultante se disolvió en DMSO:MeOH 1:1 (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10 mg (90 %) de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 225 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{23}H_{22}N_2OS$ : 374,2; observado 358,1.  $[M-NH_2]^+$ ,  $t_R = 2,69$  min.

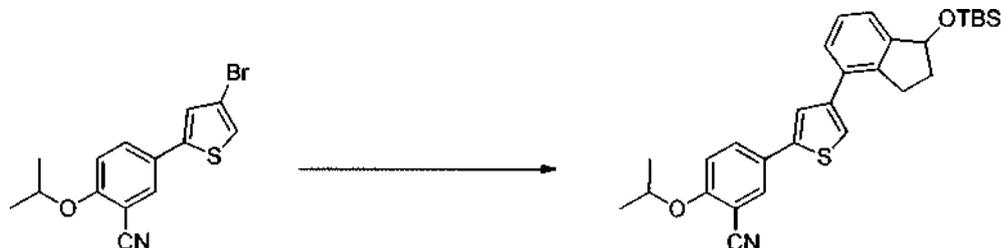
5-(4-bromotiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (THIO INT-3)



40 Un vial para microondas de 2 ml se cargó con 2,4-dibromotiofeno (20 mg, 0,08 mmol), ácido (3-ciano-4-isopropoxifenil)borónico (17 mg, 0,08 mmol), carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmol) y una mezcla de DME/ $H_2O$  3:1 (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó haciendo burbujear  $N_2$  a través de la solución agitada durante 10 min. Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (7 mg, 0,006 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 min más. El vial se sometió a irradiación de microondas a  $70^\circ C$  durante 30 min o hasta que se hubo consumido el material de partida. 5-(4-

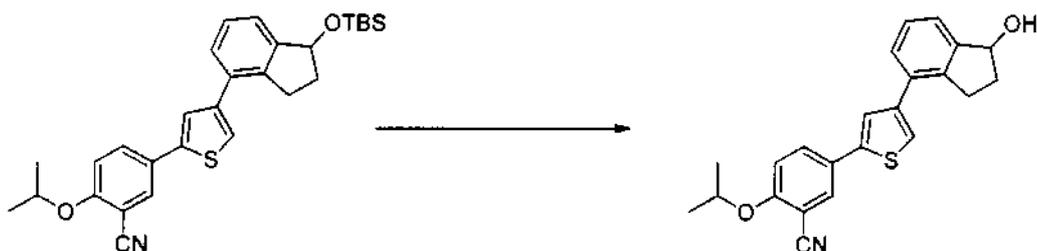
bromotiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-3 se usó en el siguiente experimento sin purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{14}H_{12}BrNOS$ : 320,9; no se observó  $M^+$ ,  $t_R = 4,15$  min.

5-*(4-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo*



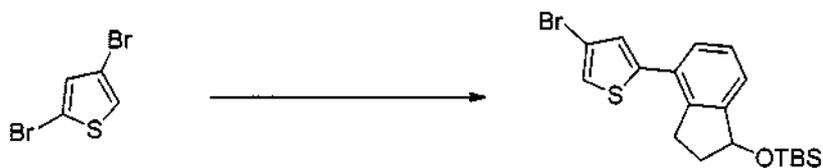
Se preparó a partir de 5-(4-bromotiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-3 (0,08 mmol) y *tert*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano IND INT-8 (31 mg, 0,08 mmol) usando el *Procedimiento general* 1, para dar como resultado 12 mg (30 %, durante dos etapas) de 5-(4-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{29}H_{35}NO_2SSi$ : 489,2; no se encontró  $M^+$ ,  $t_R = 6,66$  min (Método 1). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,76 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,28 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,73 - 4,50 (m, 1H), 3,09 (ddd,  $J = 15,8, 8,7, 2,9$  Hz, 1H), 2,88 (dt,  $J = 16,0, 8,1$  Hz, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,40 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 0,94 (s, 9H), 0,16 (d,  $J = 9,9$  Hz, 6H).

5-(4-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 226)



Se preparó usando el *Procedimiento general* 3. A una solución de 5-(4-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (17 mg, 0,03 mmol) en THF (1 ml) se añadió una solución 1 M de TBAF en tetrahidrofurano (0,3 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir 8 mg (46 %) de 5-(4-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 226 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{23}H_{21}NO_2S$ : 375,1; encontrado 398,1 [ $M+Na$ ] $^+$ .  $t_R = 3,84$  min; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,78 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,26 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 - 6,89 (m, 1H), 5,29 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 4,77 - 4,49 (m, 1H), 3,20 (ddd,  $J = 16,0, 8,4, 4,7$  Hz, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 1H), 2,50 (dddd,  $J = 13,0, 8,1, 6,8, 4,7$  Hz, 1H), 2,11 - 1,88 (m, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,41 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H); RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159,51, 146,35, 142,55, 142,00, 140,88, 133,16, 131,79, 131,24, 128,14, 127,69, 127,56, 124,16, 123,54, 122,06, 116,54, 114,39, 103,84, 76,68, 72,45, 36,28, 30,50, 22,08.

((4-(4-bromotiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (THIO INT-4)



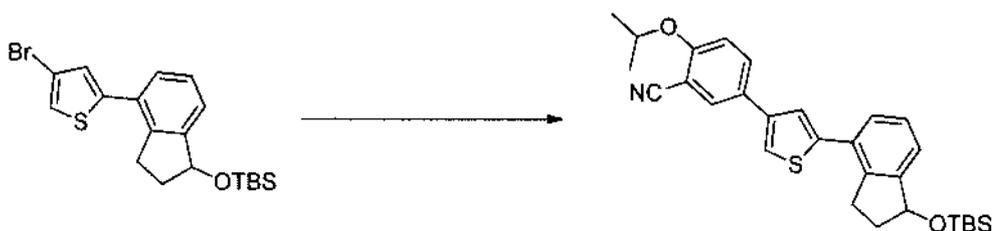
Se preparó usando el *Procedimiento general* 1. Un vial para microondas de 2 ml se cargó con 2,4-dibromotiofeno (15 mg, 0,06 mmol), *tert*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano IND INT-8 (23 mg, 0,06 mmol), carbonato potásico (26 mg, 0,18 mmol) y mezcla de DME/ $H_2O$  3:1 (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó haciendo burbujear  $N_2$  a través de la solución agitada durante 10 min. Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (5 mg, 0,004 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 min más. El vial se sometió a irradiación de microondas a 70 °C durante 30 min o hasta que se hubo consumido el material de partida. El ((4-(4-bromotiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano THIO INT-4 resultante se llevó al siguiente experimento sin elaboración ni purificación. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{19}H_{25}BrOSSi$ : 408,1; no se encontró  $M^+$ ,  $t_R = 6,50$  min (Método 1).

## 2-Isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



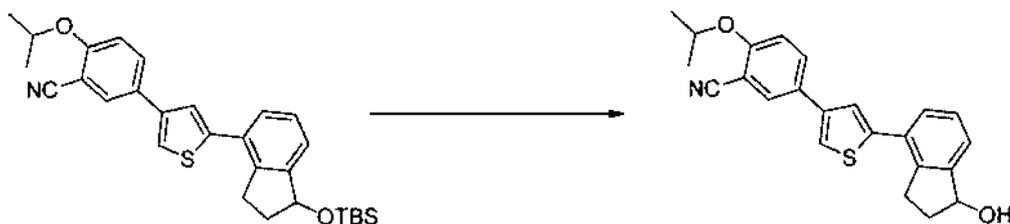
- 5 Una suspensión de 5-bromo-2-isopropoxibenzonitrilo (200 mg, 0,83 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (233,7 mg, 920  $\mu$ mol) y acetato potásico (246 mg, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (100 ml) se desgasificó haciendo pasar  $N_2$  a través de la solución durante 30 min. Se añadió  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (136 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EA (100 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , y se purificó por cromatografía (EA / hexanos) para proporcionar 40 mg (13 %) de 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{16}H_{22}BNO_3$ : 287,2; encontrado 288,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 4,07$  min. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,97 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 8,5, 1,7$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,67 (dt,  $J = 12,2, 6,1$  Hz, 1H), 1,38 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 1,30 (s, 12H).

- 15 5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-3-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (THIO INT-5)



- 20 A la mezcla de reacción bruta que contenía ((4-(4-bromotiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano THIO INT-4 (0,12 mmol) en mezcla de DME/ $H_2O$  3:1 (4 ml) se añadió 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (17,9 mg, 0,06 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 min. Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (7 mg, 0,006 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 2 min más. La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó con  $MgSO_4$ . El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA / Hexanos) para proporcionar 12 mg (40 %, en dos etapas) de 5-(4-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-5. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{29}H_{35}NO_2SSi$ : 489,2; no se encontró  $M^+$ ,  $t_R = 6,66$  min (Método 1).

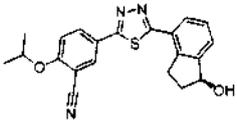
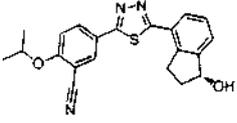
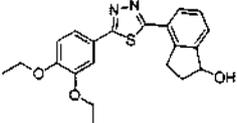
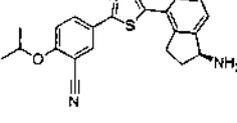
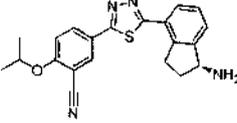
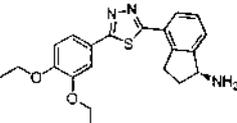
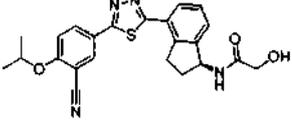
- 30 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-3-il)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 227)

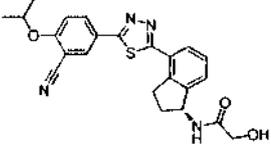
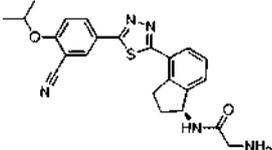
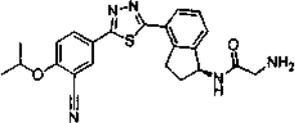
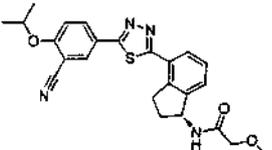
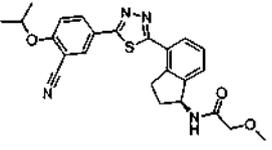
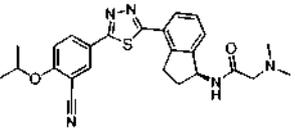
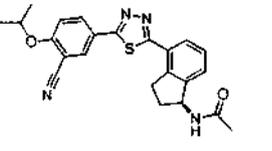
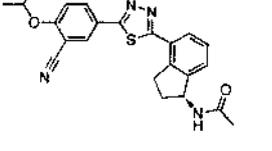


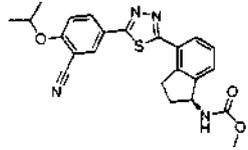
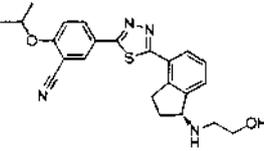
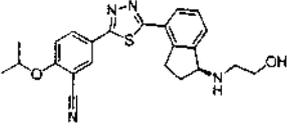
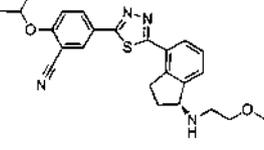
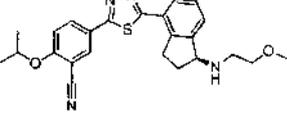
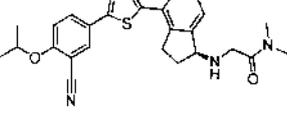
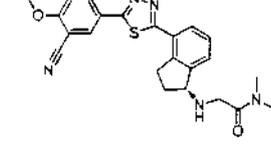
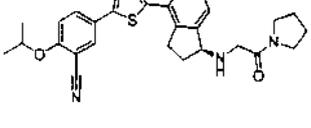
- 35 Se preparó usando el *Procedimiento general* 3. A una solución de 5-(4-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-5 (12 mg, 0,02 mmol) en THF (1 ml) se añadió una solución 1 M de TBAF en tetrahydrofurano (0,2 ml, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir 3 mg (22 %) de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tiofen-3-il)-2-isopropoxibenzonitrilo 227 en forma de un sólido de color blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para  $C_{23}H_{21}NO_2S$ : 375,1; encontrado 398,1  $[M+Na]^+$ .  $t_R = 3,85$  min; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,77 (dd,  $J = 6,9, 2,2$  Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,10 - 6,74 (m, 1H), 5,37 - 5,15 (m, 1H), 4,67 (dt,  $J = 12,2, 6,1$  Hz, 1H), 3,90 (ddd,  $J = 16,2, 8,5, 4,7$  Hz, 1H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 2,66 - 2,40 (m, 1H), 2,09 - 1,87 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,41 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H).

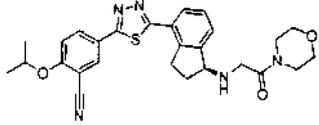
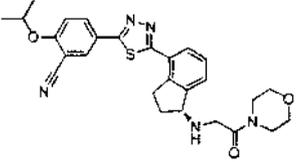
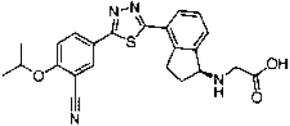
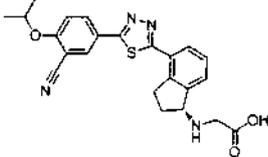
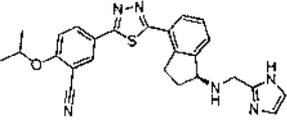
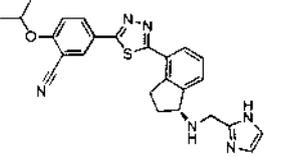
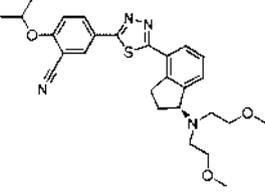
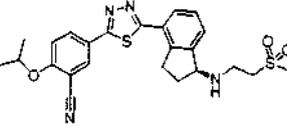
- 45 Los compuestos seleccionados y sus correspondientes datos analíticos se muestran en la Tabla 1, donde los datos de LCMS se recogieron usando el Método 2 (véanse los Métodos generales). Se determinó la pureza enantiomérica

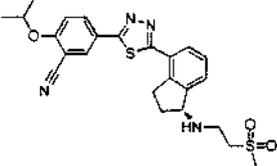
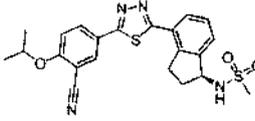
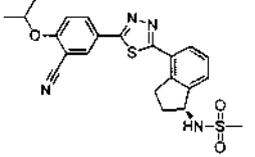
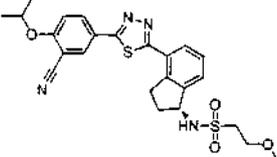
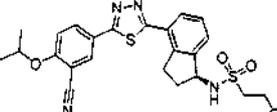
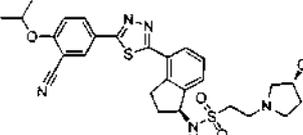
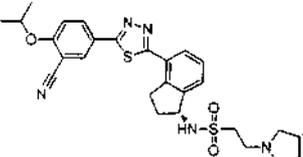
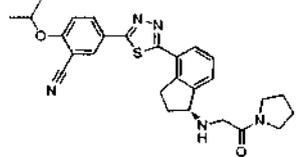
de los compuestos intermedios clave y los compuestos finales seleccionados, y para el resto de los compuestos se infirió de la síntesis.

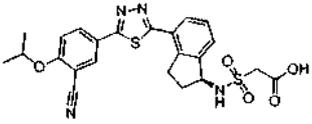
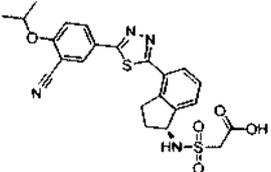
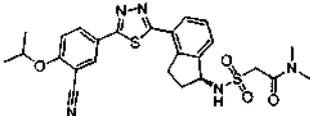
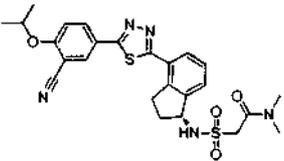
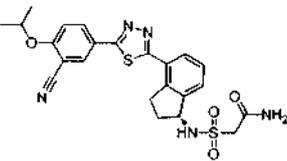
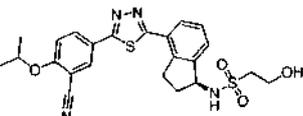
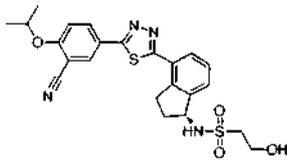
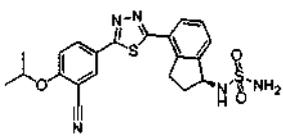
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN LCMS (min)
	1	8,53
	2	8,54
	3	8,52
	4	6,08
	5	6,08
	6	5,98
	7	7,82

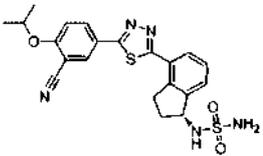
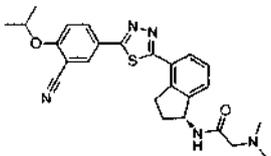
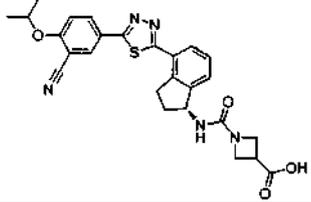
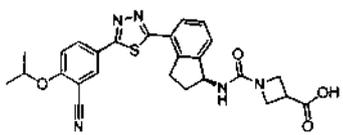
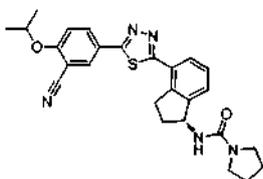
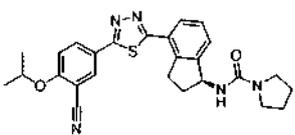
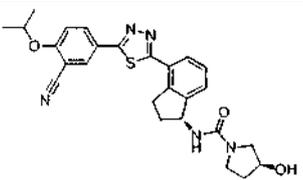
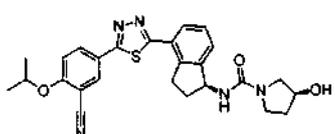
	8	7,78
	9	6,18
	10	6,18
	11	8,68
	12	8,70
	13	6,43
	14	8,26
	15	8,26

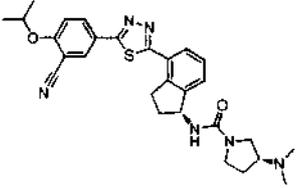
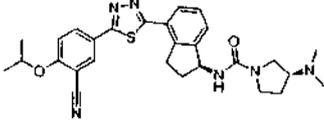
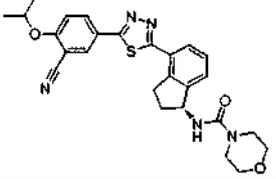
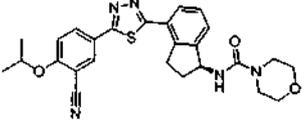
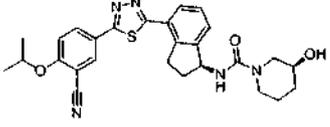
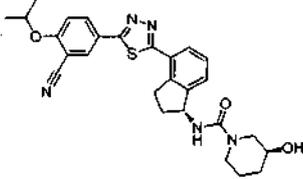
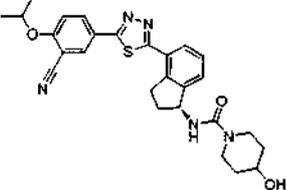
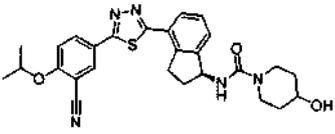
	<b>16</b>	9,26
	<b>17</b>	6,19
	<b>18</b>	6,09
	<b>19</b>	6,42
	<b>20</b>	6,48
	<b>21</b>	6,34
	<b>22</b>	6,30
	<b>23</b>	6,50

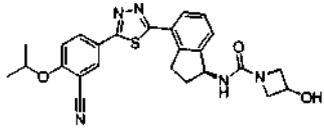
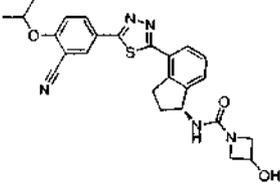
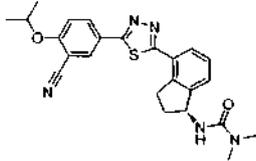
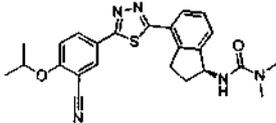
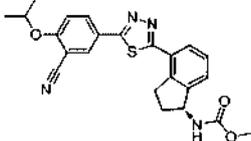
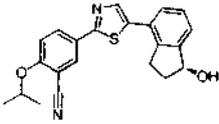
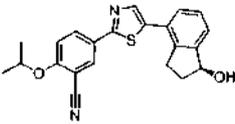
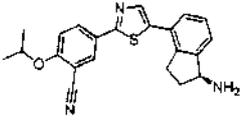
	<b>24</b>	6,35
	<b>25</b>	6,31
	<b>26</b>	6,44
	<b>27</b>	6,41
	<b>28</b>	6,21
	<b>29</b>	6,10
	<b>30</b>	6,81
	<b>31</b>	6,38

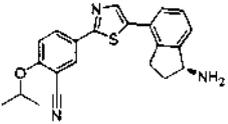
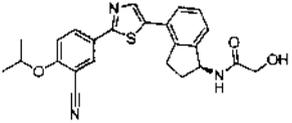
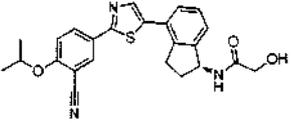
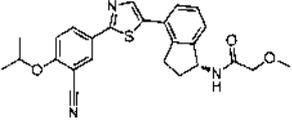
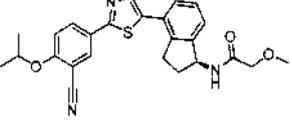
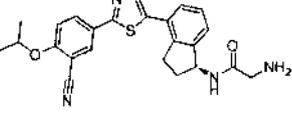
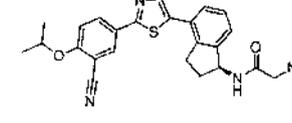
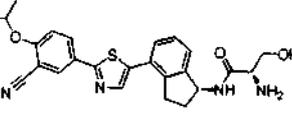
	<b>32</b>	6,32
	<b>33</b>	8,84
	<b>34</b>	8,80
	<b>35</b>	9,10
	<b>36</b>	9,13
	<b>37</b>	6,52
	<b>38</b>	6,54
	<b>39</b>	6,46

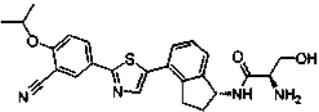
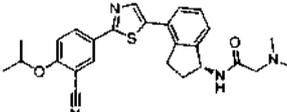
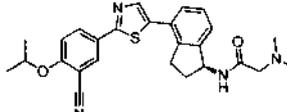
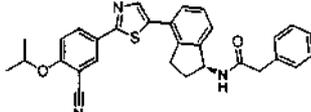
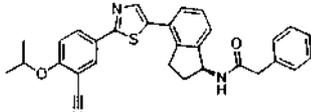
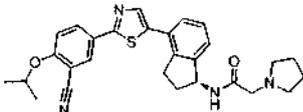
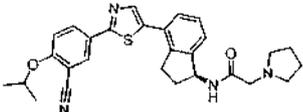
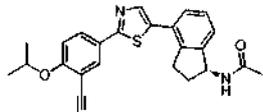
	40	8,37
	41	8,33
	42	8,58
	43	8,55
	44	7,95
	45	8,21
	46	8,18
	47	8,29

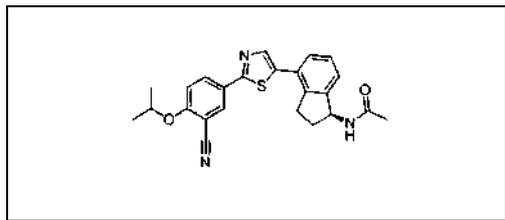
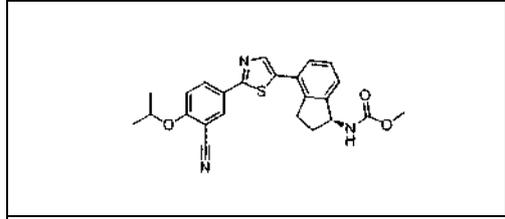
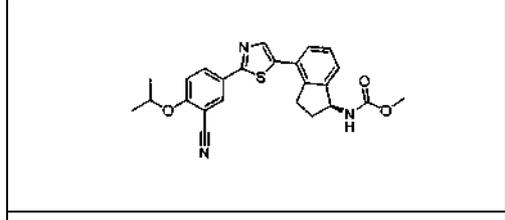
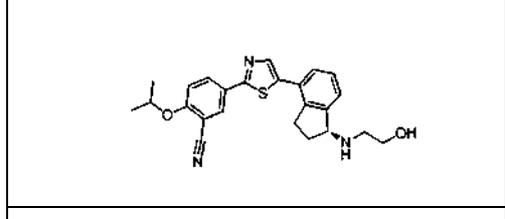
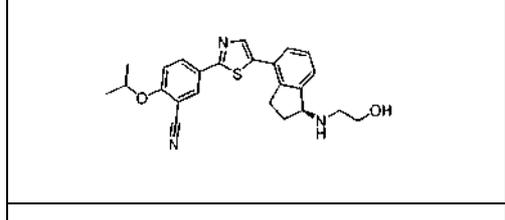
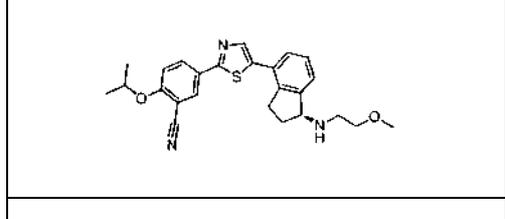
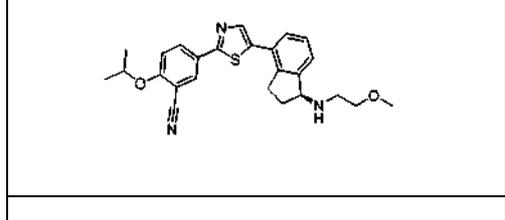
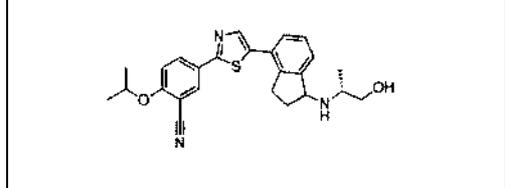
	<b>48</b>	8,26
	<b>49</b>	6,23
	<b>50</b>	7,75
	<b>51</b>	7,81
	<b>52</b>	8,88
	<b>53</b>	8,92
	<b>54</b>	7,61
	<b>55</b>	7,65

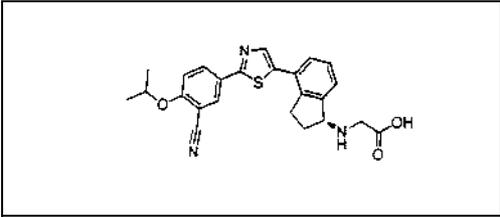
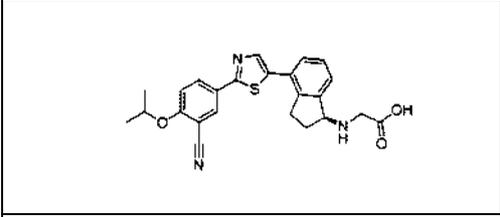
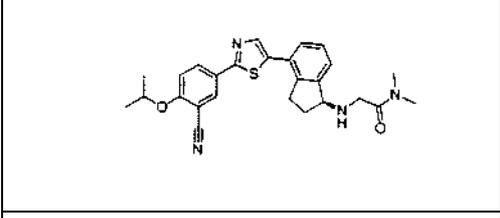
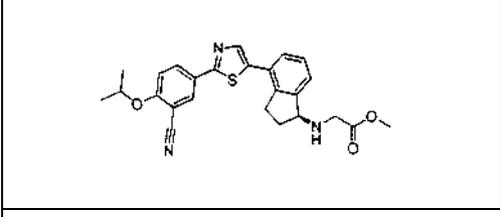
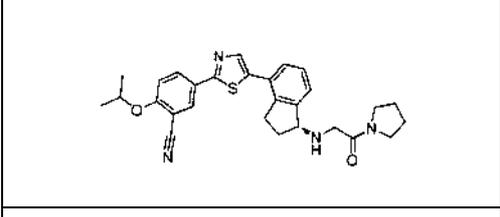
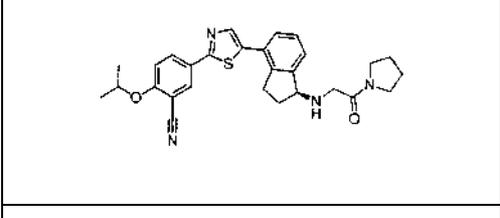
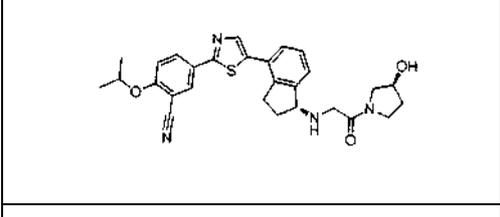
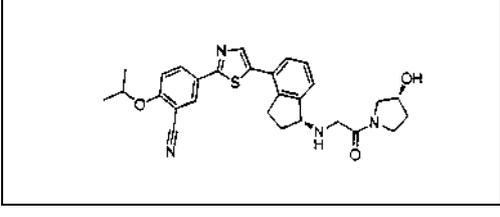
	<b>56</b>	6,26
	<b>57</b>	6,30
	<b>58</b>	8,39
	<b>59</b>	8,43
	<b>60</b>	8,02
	<b>61</b>	7,98
	<b>62</b>	7,75
	<b>63</b>	7,79

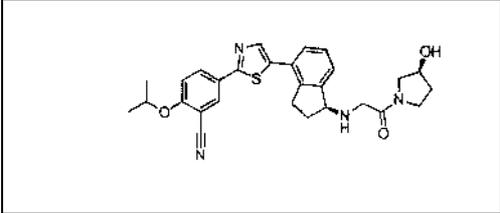
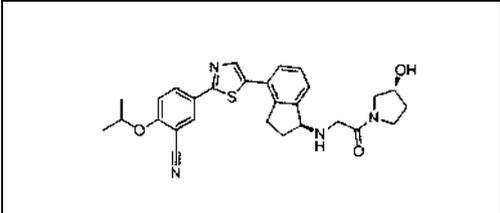
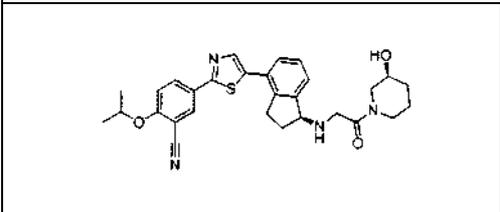
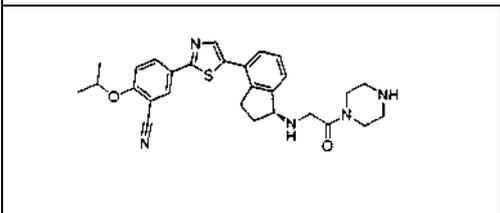
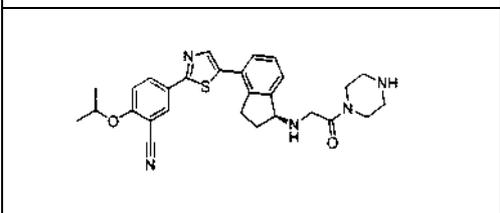
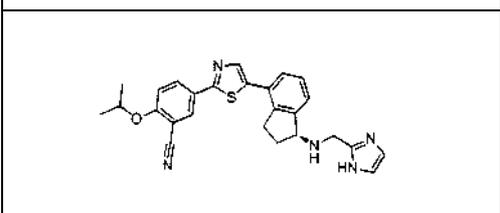
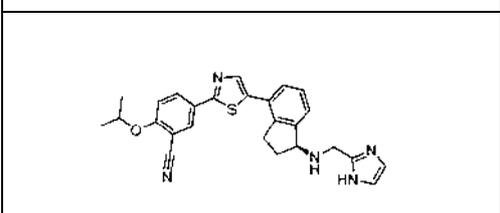
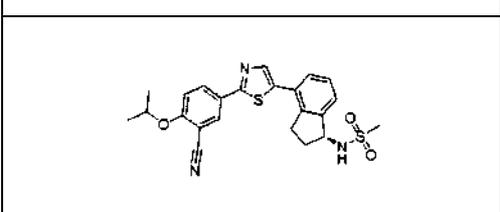
	<b>64</b>	7,60
	<b>65</b>	7,55
	<b>66</b>	8,55
	<b>67</b>	8,58
	<b>68</b>	9,25
	<b>69</b>	9,11
	<b>70</b>	9,12
	<b>71</b>	6,20

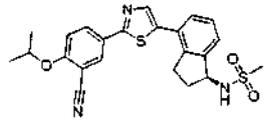
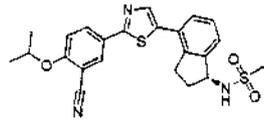
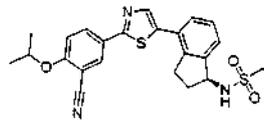
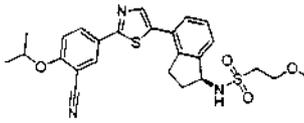
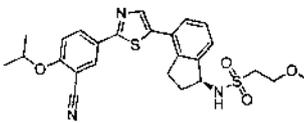
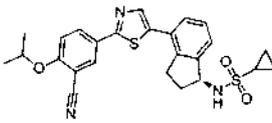
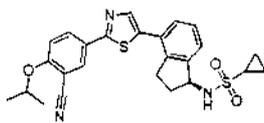
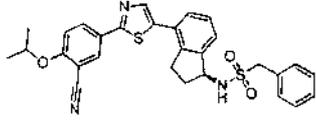
	72	6,29
	73	8,22
	74	8,22
	75	9,23
	76	9,22
	77	6,47
	78	6,45
	79	6,42

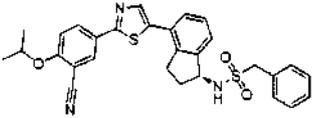
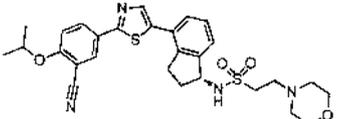
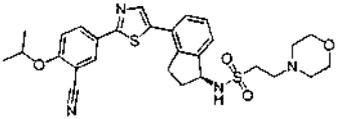
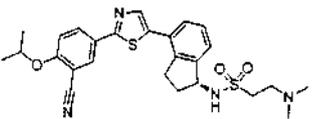
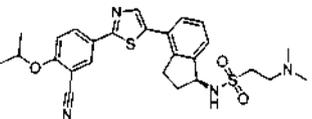
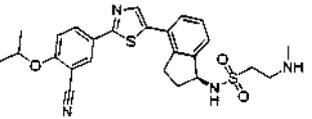
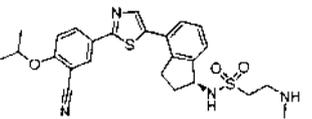
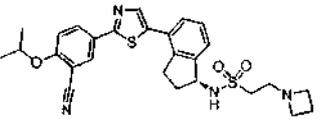
	80	6,44
	81	6,62
	82	6,63
	83	9,99
	84	9,98
	85	6,93
	86	6,92
	87	8,74

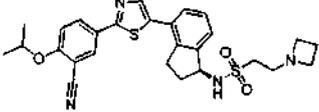
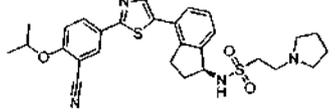
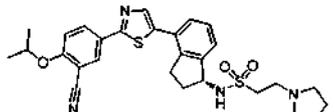
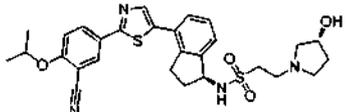
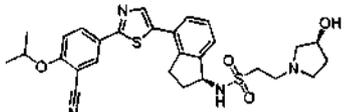
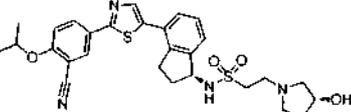
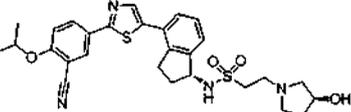
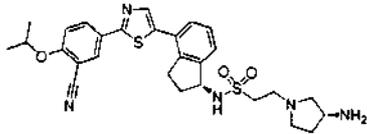
	<b>88</b>	8,75
	<b>89</b>	9,77
	<b>90</b>	9,76
	<b>91</b>	6,39
	<b>92</b>	6,34
	<b>93</b>	6,80
	<b>94</b>	6,62
	<b>95</b>	6,47

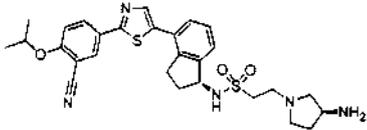
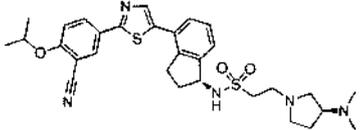
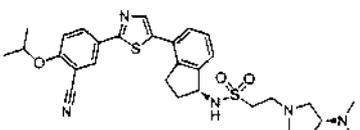
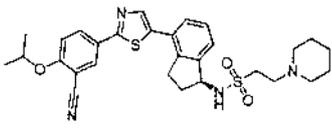
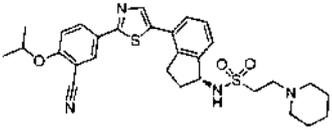
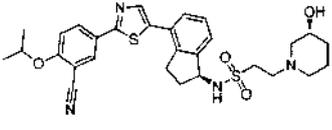
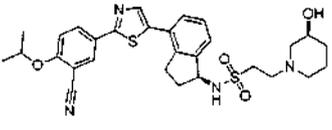
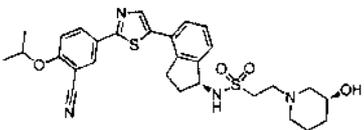
	<b>96</b>	6,65
	<b>97</b>	6,63
	<b>98</b>	6,54
	<b>99</b>	6,57
	<b>100</b>	6,83
	<b>101</b>	6,66
	<b>102</b>	6,34
	<b>103</b>	6,36

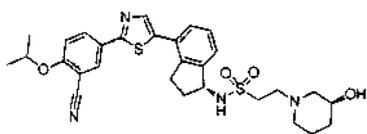
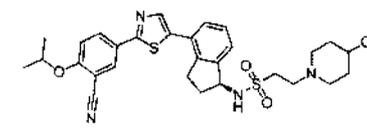
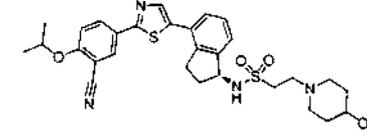
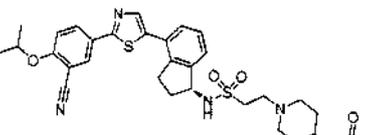
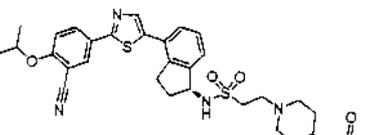
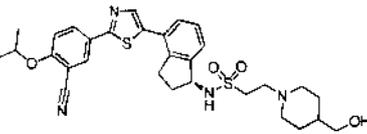
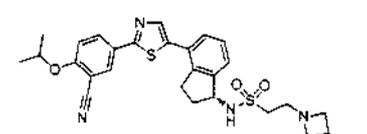
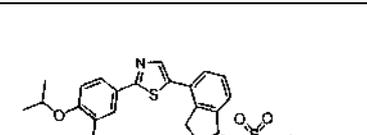
	<b>104</b>	6,28
	<b>105</b>	6,31
	<b>106</b>	6,43
	<b>107</b>	6,78
	<b>108</b>	5,40
	<b>109</b>	6,43
	<b>110</b>	6,51
	<b>111</b>	9,24

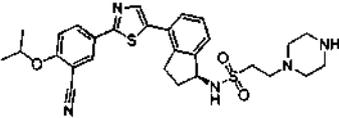
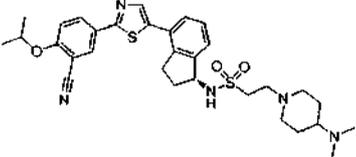
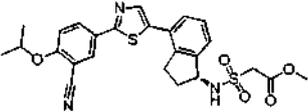
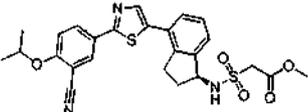
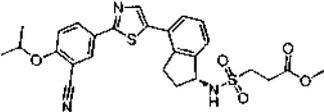
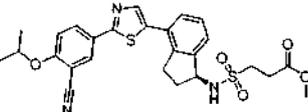
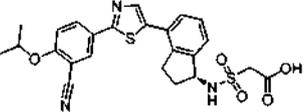
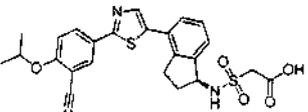
	<b>112</b>	9,25
	<b>113</b>	9,54
	<b>114</b>	9,56
	<b>115</b>	9,44
	<b>116</b>	9,55
	<b>117</b>	9,72
	<b>118</b>	9,70
	<b>119</b>	10,32

	<b>120</b>	10,33
	<b>121</b>	7,15
	<b>122</b>	6,99
	<b>123</b>	6,99
	<b>124</b>	6,81
	<b>125</b>	6,72
	<b>126</b>	6,89
	<b>127</b>	7,04

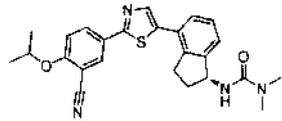
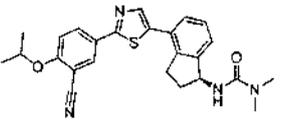
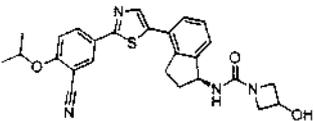
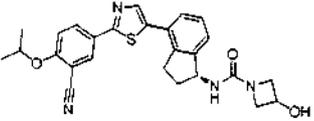
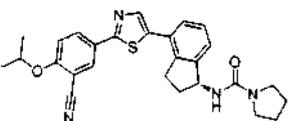
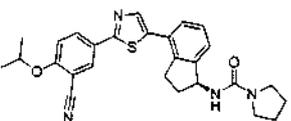
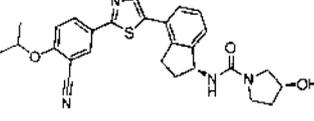
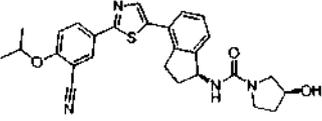
	<b>128</b>	6,90
	<b>129</b>	6,95
	<b>130</b>	7,15
	<b>131</b>	6,73
	<b>132</b>	6,72
	<b>133</b>	6,90
	<b>134</b>	6,88
	<b>135</b>	6,27

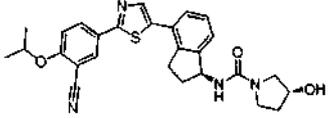
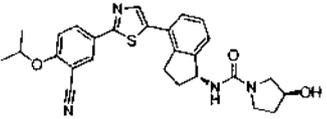
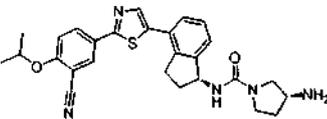
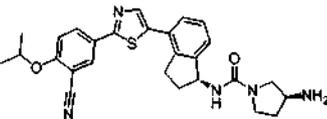
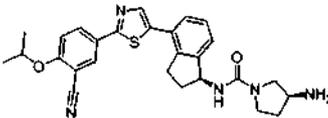
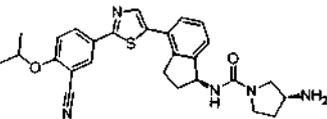
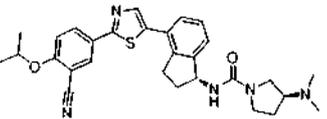
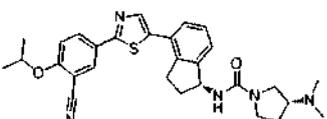
	<b>136</b>	6,24
	<b>137</b>	6,78
	<b>138</b>	6,78
	<b>139</b>	7,09
	<b>140</b>	7,25
	<b>141</b>	6,81
	<b>142</b>	6,84
	<b>143</b>	6,93

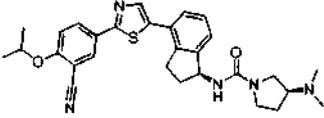
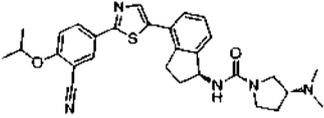
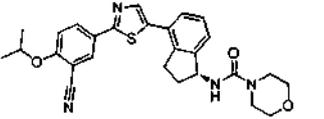
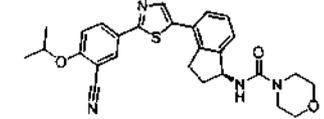
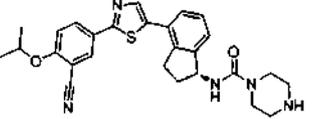
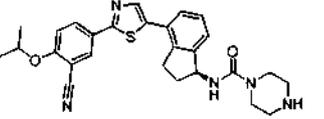
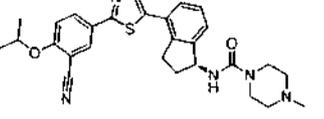
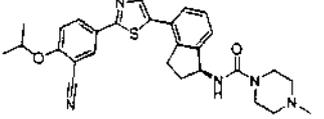
	<b>144</b>	6,95
	<b>145</b>	6,72
	<b>146</b>	6,84
	<b>147</b>	7,38
	<b>148</b>	7,02
	<b>149</b>	6,90
	<b>150</b>	6,88
	<b>151</b>	6,83

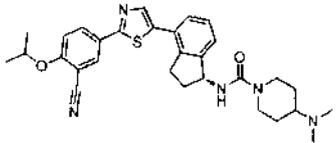
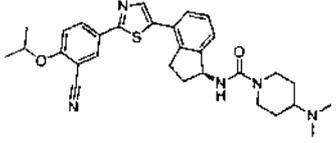
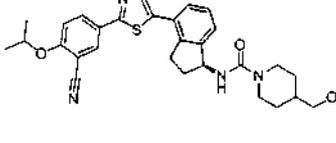
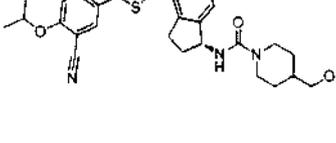
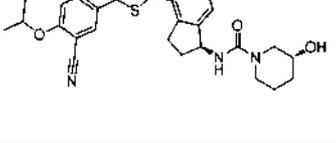
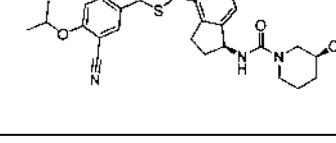
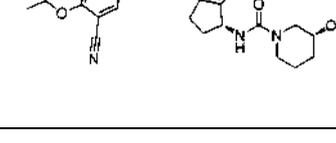
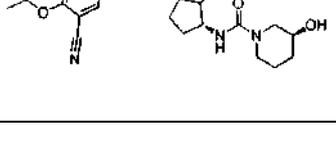
	<b>152</b>	6,75
	<b>153</b>	6,52
	<b>154</b>	9,50
	<b>155</b>	9,48
	<b>156</b>	9,54
	<b>157</b>	9,50
	<b>158</b>	8,73
	<b>159</b>	8,69

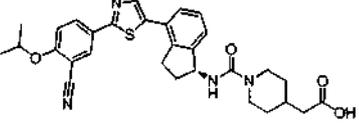
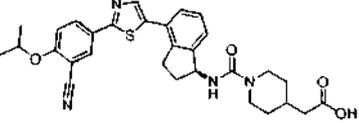
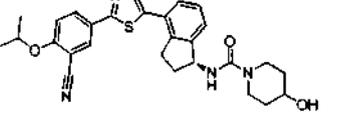
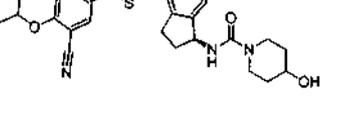
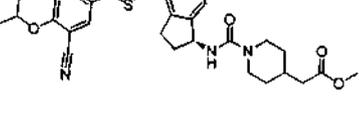
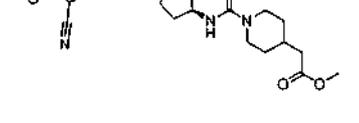
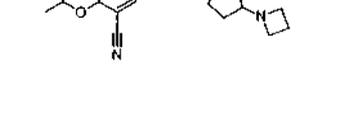
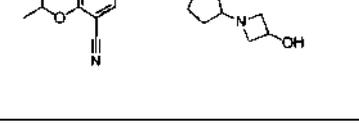


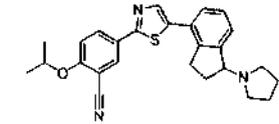
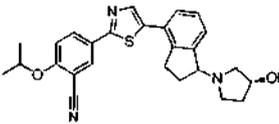
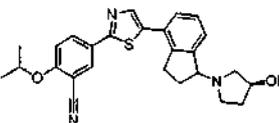
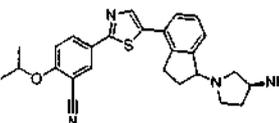
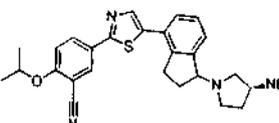
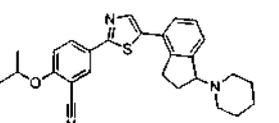
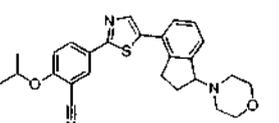
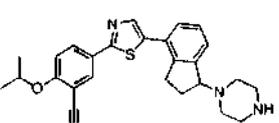
	<b>168</b>	9,05
	<b>169</b>	9,06
	<b>170</b>	7,95
	<b>171</b>	7,93
	<b>172</b>	9,40
	<b>173</b>	9,41
	<b>174</b>	8,01
	<b>175</b>	7,99

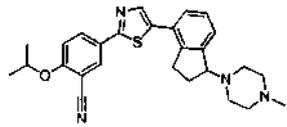
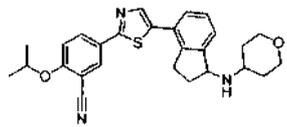
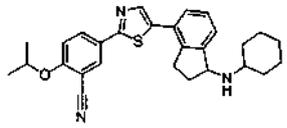
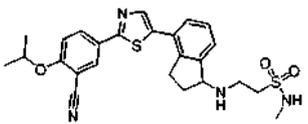
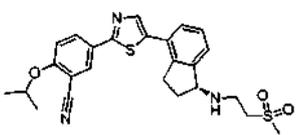
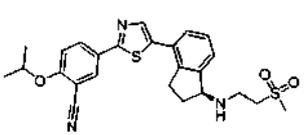
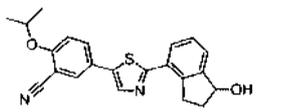
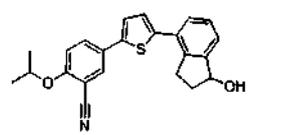
	<b>176</b>	8,02
	<b>177</b>	8,02
	<b>178</b>	6,53
	<b>179</b>	6,54
	<b>180</b>	6,42
	<b>181</b>	6,45
	<b>182</b>	6,51
	<b>183</b>	6,62

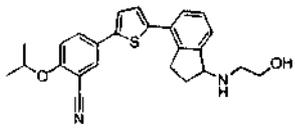
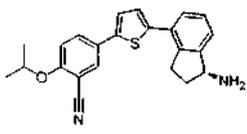
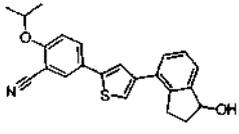
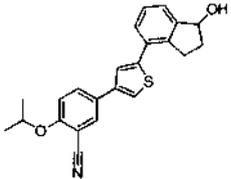
	<b>184</b>	6,55
	<b>185</b>	6,57
	<b>186</b>	8,87
	<b>187</b>	8,87
	<b>188</b>	6,42
	<b>189</b>	6,39
	<b>190</b>	6,60
	<b>191</b>	6,57

	<b>192</b>	6,65
	<b>193</b>	6,66
	<b>194</b>	8,41
	<b>195</b>	8,41
	<b>196</b>	8,39
	<b>197</b>	8,42
	<b>198</b>	8,45
	<b>199</b>	8,43

	<b>200</b>	8,59
	<b>201</b>	8,61
	<b>202</b>	8,17
	<b>203</b>	8,15
	<b>204</b>	9,61
	<b>205</b>	9,62
	<b>206</b>	6,80
	<b>207</b>	6,47

	<b>208</b>	6,93
	<b>209</b>	6,53
	<b>210</b>	6,57
	<b>211</b>	5,76
	<b>212</b>	5,82
	<b>213</b>	6,96
	<b>214</b>	6,62
	<b>215</b>	7,45

	<b>216</b>	6,78
	<b>217</b>	6,65
	<b>218</b>	7,45
	<b>219</b>	6,67
	<b>220</b>	6,65
	<b>221</b>	6,58
	<b>222</b>	8,16
	<b>223</b>	9,88

	<b>224</b>	6,88
	<b>225</b>	6,83
	<b>226</b>	9,68
	<b>227</b>	9,68

### 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 H1a 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 contra S1P<sub>1</sub> (R&D Systems, clon 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/

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 CE<sub>50</sub> para la inhibición de AMPc inducido por forskolina.

#### Especificidad respecto de otros receptores S1P

30 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>-Gal5 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

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.

TABLA 2

NÚMERO DE COMPUESTO	ACTIVIDAD S1P <sub>1</sub>
1	+++
2	++++
3	++
4	-H-
5	++
6	++
7	++++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	++
13	++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	++
19	++
20	++
21	++
22	+++
23	++
24	++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	++
31	+++
32	++++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	++
39	+++
40	+++
41	++++
42	+++
43	+++
44	++++
45	+++
46	+++
47	++++
48	++++
49	++
50	+++
51	+++
52	+++

NÚMERO DE COMPUESTO	ACTIVIDAD S1P <sub>1</sub>
115	+++
116	++
117	+++
118	+++
119	+++
120	++
121	++
122	++
123	++
124	++
125	++
126	++
127	++
128	+
129	+
130	++
131	++
132	++
133	++
134	++
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	++
142	++
143	++
144	++
145	+
146	++
147	++
148	++
149	++
150	++
151	+
152	+
153	+
154	+++
155	++
156	+++
157	+++
158	++++
159	+++
160	++++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	++
166	+++

ES 2 675 799 T3

53	++
54	+++
55	++
56	+++
57	++
58	+++
59	++
60	++
61	+++
62	++
63	++
64	++
65	+++
66	+++
67	++
68	+++
69	+++
70	++
71	++
72	++
73	+++
74	+++
75	+++
76	++
77	+++
78	++
79	+++
80	+++
81	++
82	++
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+++
88	++
89	++
90	++
91	++
92	++
93	++
94	++
95	++
96	+++
97	+++
98	++
99	++
100	+++
101	+
102	+++
103	+++
104	++
105	+
106	+
107	++
108	+
109	++
110	++
111	+++
112	+++
113	+++
114	+++

167	+++
168	+++
169	++
170	++
171	+++
172	+++
173	++
174	+++
175	++
176	++
177	+++
178	+++
179	++
180	+
181	+
182	++
183	++
184	+
185	+
186	+++
187	++
188	++
189	+
190	++
191	+
192	+
193	+
194	++
195	++
196	++
197	++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	++
203	++
204	++
205	++
206	+++
207	++
208	++
209	++
210	++
211	++
212	+
213	++
214	++
215	++
216	++
217	+
218	+
219	+++
220	+++
221	+++
222	+
223	++
224	+
225	+
226	++
227	+

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.

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>
43	0,07	>10000	>10000	>10000	444
46	0,25	>10000	>10000	2171	194
47	0,03	>10000	>10000	>10000	22
56	0,32	>10000	>10000	>10000	139
58	0,29	>10000	>10000	>10000	47
166	0,14	8448	>10000	743	64
172	0,19	>10000	>10000	>10000	203
186	0,41	>10000	>10000	>10000	126

5

### Ensayos in vivo

#### Determinación de la biodisponibilidad oral absoluta en ratas.

10 Todos los estudios farmacocinéticos se realizaron en ratas Sprague-Dawely hembra no en ayunas (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 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). Dependiendo de las propiedades de solubilidad del compuesto, se usaron formulaciones orales alternativas (por ejemplo, carboximetilcelulosa al 0,5 %). 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  
20 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. Alícuotas de las muestras de sangre y/o plasma se transfirieron a una placa de 96 pocillos de polipropileno y se congelaron a -20 °C hasta el momento del análisis.

25

Después de descongelar las muestras de sangre y/o plasma 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  
35 análoga a las muestras farmacocinéticas de rata.

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 2µm 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.

50

Los datos de concentración en sangre y/o plasma frente al tiempo se analizaron usando métodos no compartimentados (WinNonlin versión 5,2; modelo 200 para dosificación oral y modelo 202 para infusión intravenosa). La biodisponibilidad oral absoluta (%) se calculó usando la siguiente expresión: (ABC oral x Dosis IV)/(ABC IV x Dosis oral) x 100.

55

*Linfopenia*

En ratones: Ratones C<sub>57</sub> BL6 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 FACSAArray. 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).

Los datos de la linfopenia en ratas para los compuestos específicos se presentan en la Tabla 4. Se notifica el porcentaje de linfopenia a las 24 h después de un régimen con una sola dosis de 0,2 mg/kg. También se indica la dosis estimada necesaria para producir el 50 % de linfopenia (DE50) a las 24 h después de un régimen de dosificación de 3-5 días. N/A no está disponible.

40

**Tabla 4**

Número de compuesto	% Linfopenia después de 24 horas (0,2 mg/kg)	DE <sub>50</sub> (mg/kg)
<b>43</b>	40	N/A
<b>46</b>	39	N/A
<b>47</b>	17	N/A
<b>56</b>	52	N/A
<b>58</b>	49	N/A
<b>166</b>	47	0,07
<b>172</b>	22	0,20
<b>186</b>	25	0,20

*Evaluación del índice terapéutico en ratas*

Los estudios se pueden realizar en ratas Sprague-Dawley 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 de sangre final mediante punción intracardiaca para la evaluación hematológica 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.

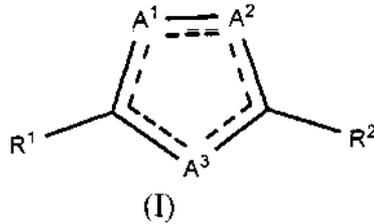
#### *Descripción del modelo de gripe A H1N<sub>1</sub> en ratones*

Machos C<sub>57</sub>B1/6 (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<sup>4</sup> UFP de virus de la gripe A adaptada para ratón (AWSN/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 3-10x10<sup>4</sup> UFP de virus de la gripe A adaptada para ratón durante 14 días.

REIVINDICACIONES

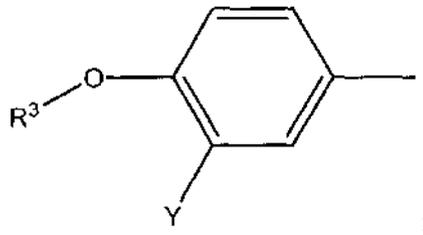
1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal, un tautómero, un estereoisómero o un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:

5



en la que

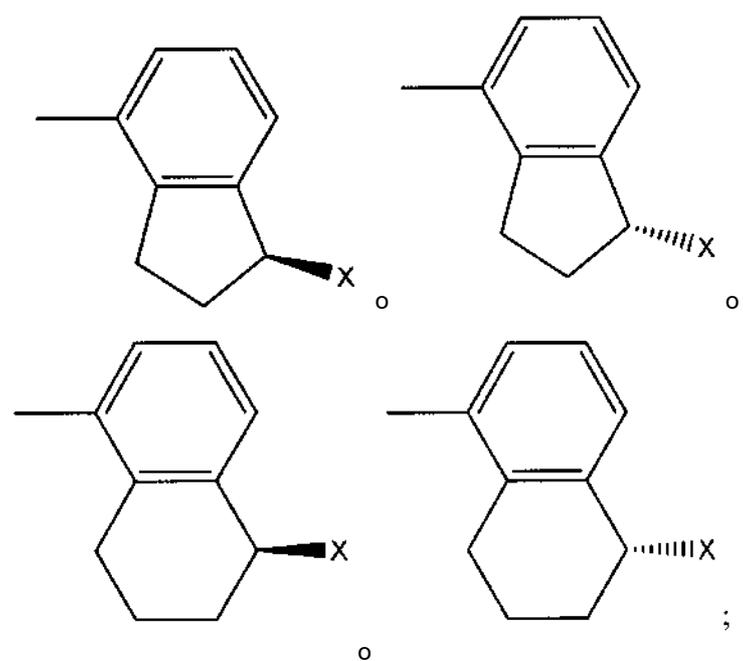
10 una línea discontinua significa que puede estar presente un enlace simple o un enlace doble, siempre que haya dos enlaces dobles y tres enlaces simples en el anillo que comprende A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup>; A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup>, cada uno de ellos, independientemente es C o S o N; siempre que uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea S R<sup>1</sup> es



15

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub>; e Y es -CN, -Cl, I, -O-R<sup>3</sup>, -COOH, -COOR<sup>3</sup> o -CF<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> es

20



25

X es -NR'R'' o -OR''';  
R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, n-hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup> o -CO-R<sup>3</sup>;  
R'' es H, -SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 o más R<sup>4</sup>, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup> en el que dicho resto de anillo es piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, piperidinilo, imidazolilo o fenilo;

R<sup>m</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o -CO-R<sup>3</sup>

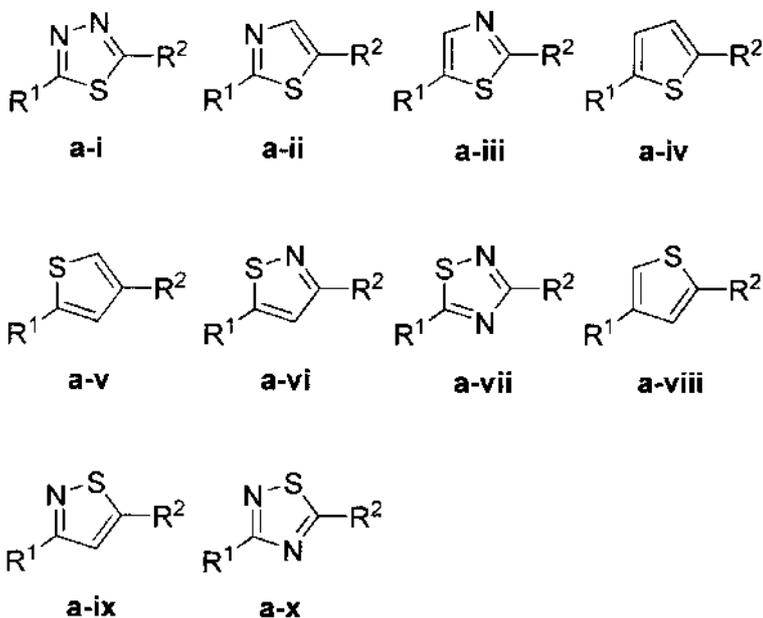
cada R<sup>4</sup> es independientemente H, halo, OH, oxo, =NH, NH<sub>2</sub>, -COOH, F, -NHR<sup>3</sup>, -N(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>), -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>), -N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, -COOR<sup>3</sup>, -OCO-R<sup>3</sup>, -CO-N(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>), -N(R<sup>3</sup>)-COR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y un resto de anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup> en donde dicho resto de anillo es piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, azetidino, ciclobutinilo o fenilo;

5 cada R<sup>5</sup> es independientemente R<sup>4</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>4</sup>;

10 cada R<sup>6</sup> es independientemente halo, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>), -COOH, -COOR<sup>3</sup>, -NHCO-R<sup>3</sup>; cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o H, o dos R<sup>7</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>3</sup>R<sup>3</sup>), n-hidroalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>3</sup>;

15 cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3,

en el que la estructura de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste las fórmulas de **a-i** hasta **a-x**:

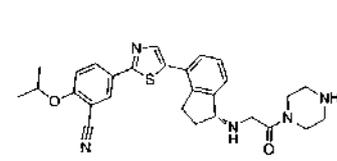
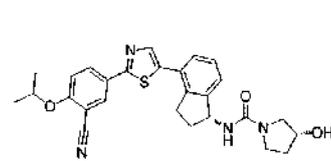
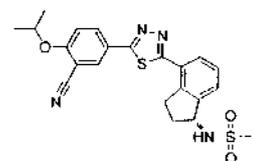
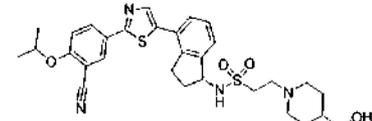
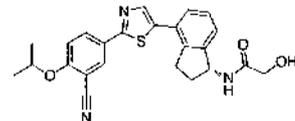
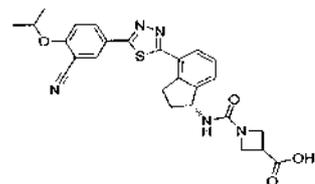
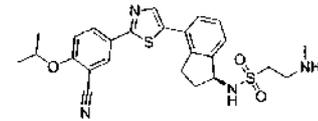
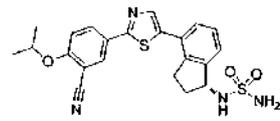
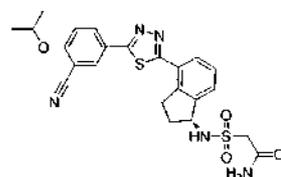
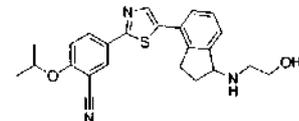
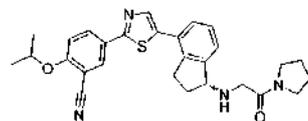
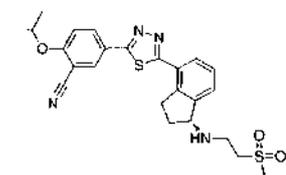
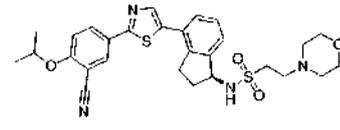
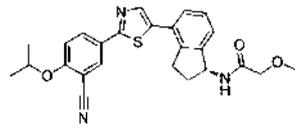
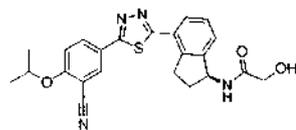
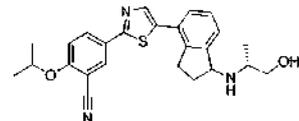
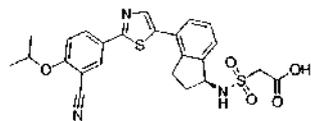
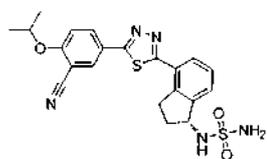
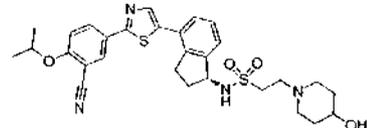
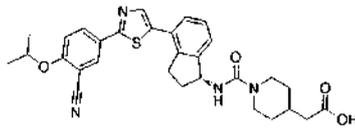
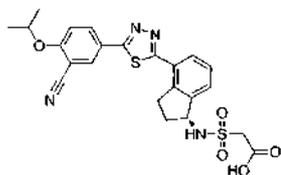
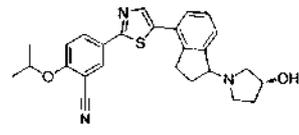
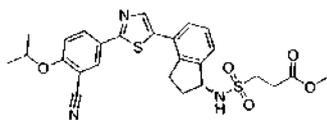
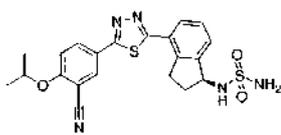


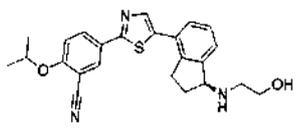
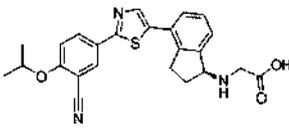
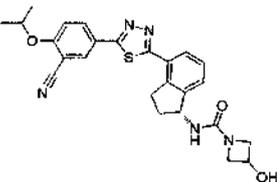
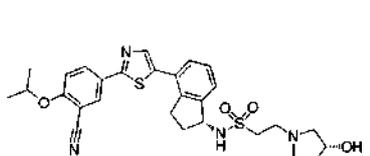
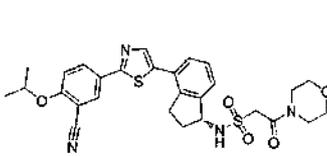
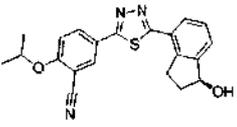
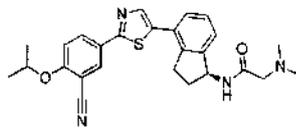
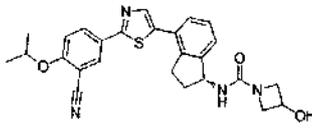
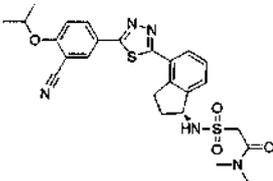
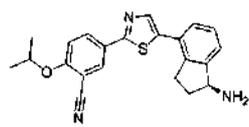
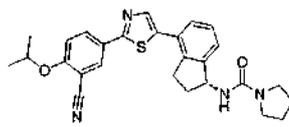
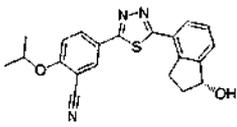
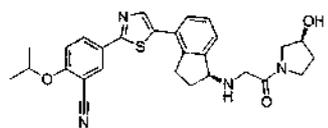
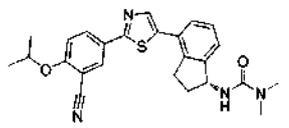
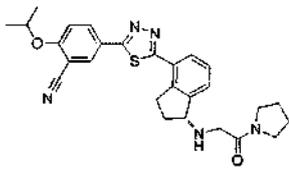
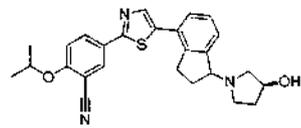
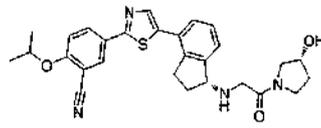
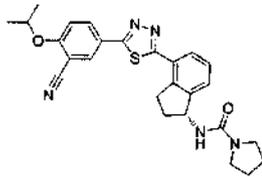
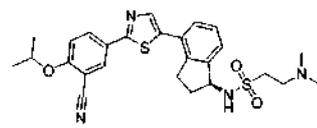
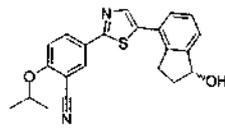
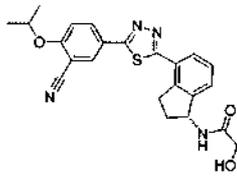
20 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es prácticamente enantioméricamente puro.

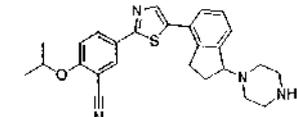
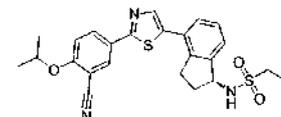
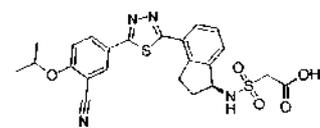
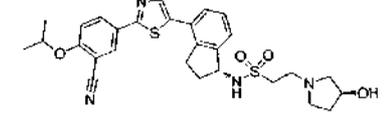
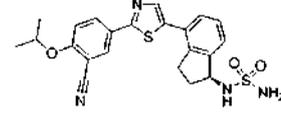
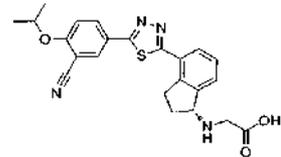
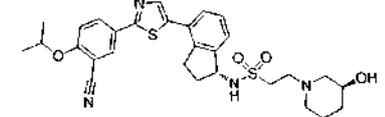
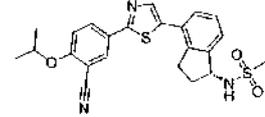
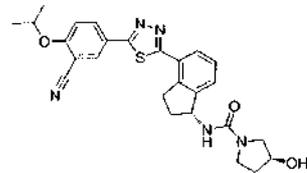
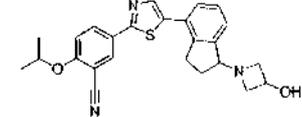
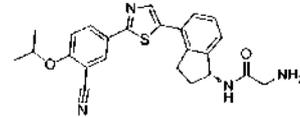
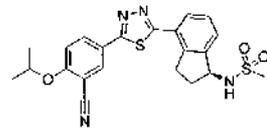
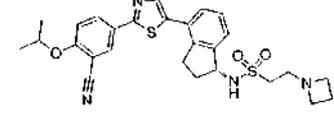
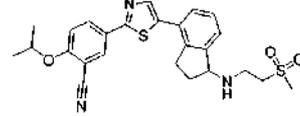
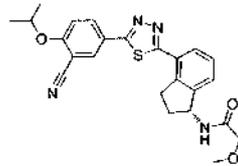
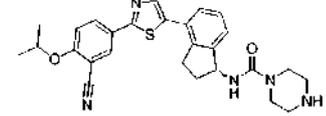
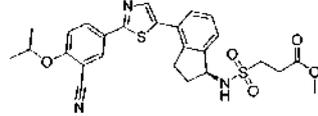
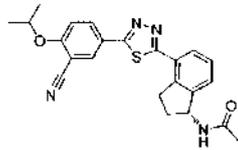
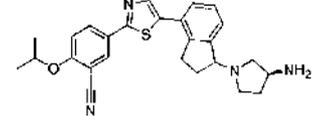
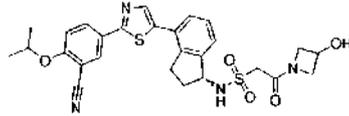
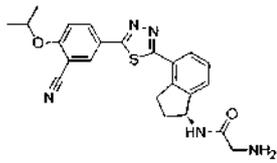
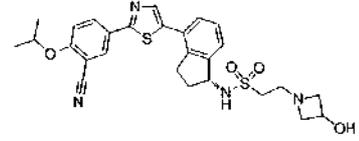
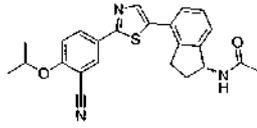
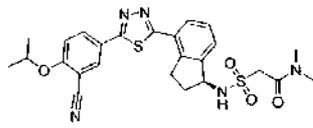
3. El compuesto de las reivindicaciones 1 y 2 en el que X es -NR'R".

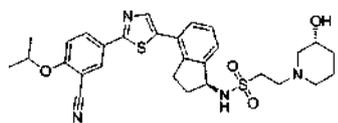
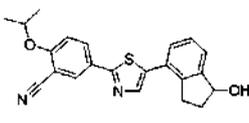
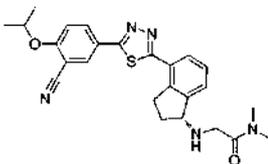
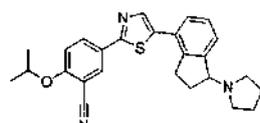
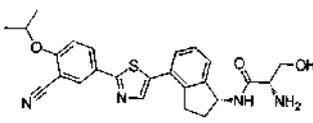
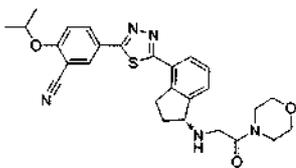
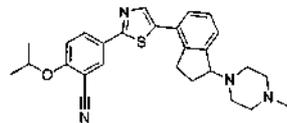
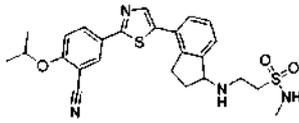
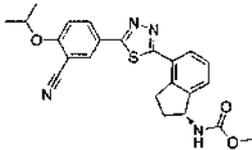
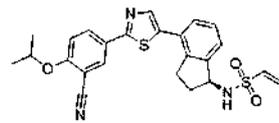
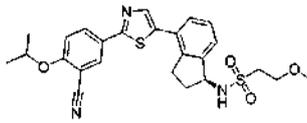
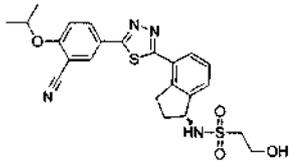
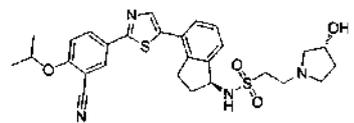
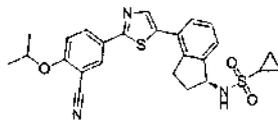
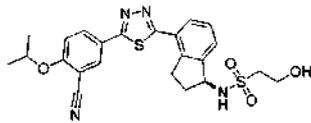
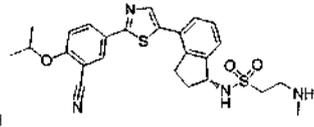
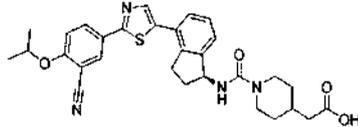
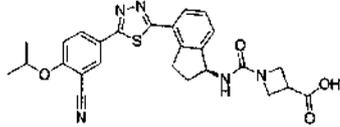
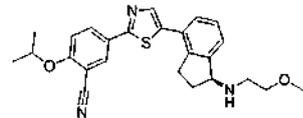
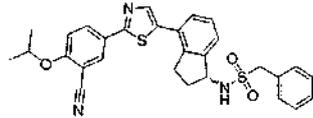
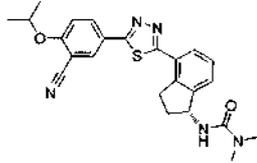
4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona entre los **compuestos 1-227**:

25

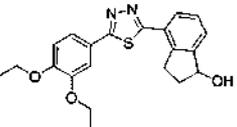
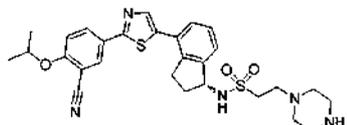
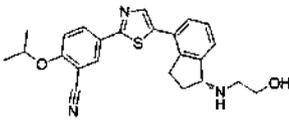
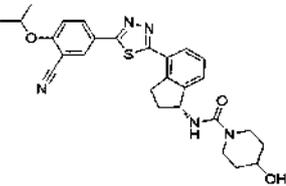
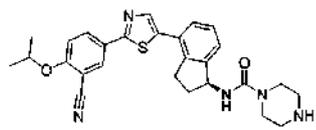
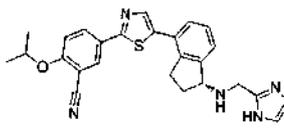
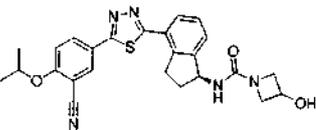
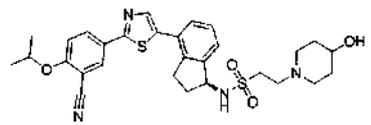
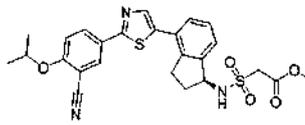
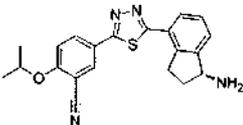
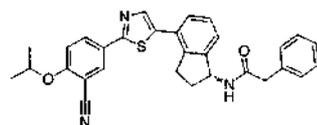
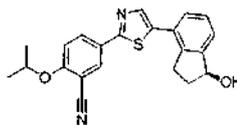
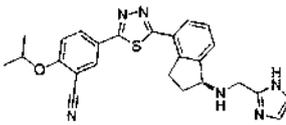
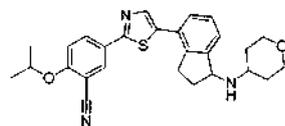
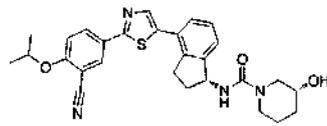
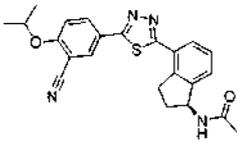
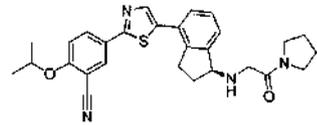
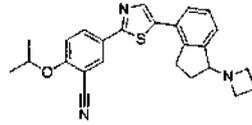
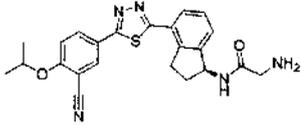
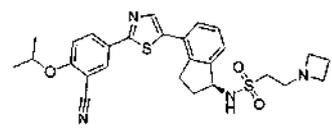
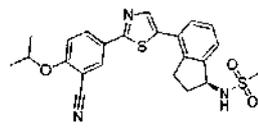
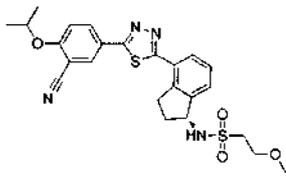


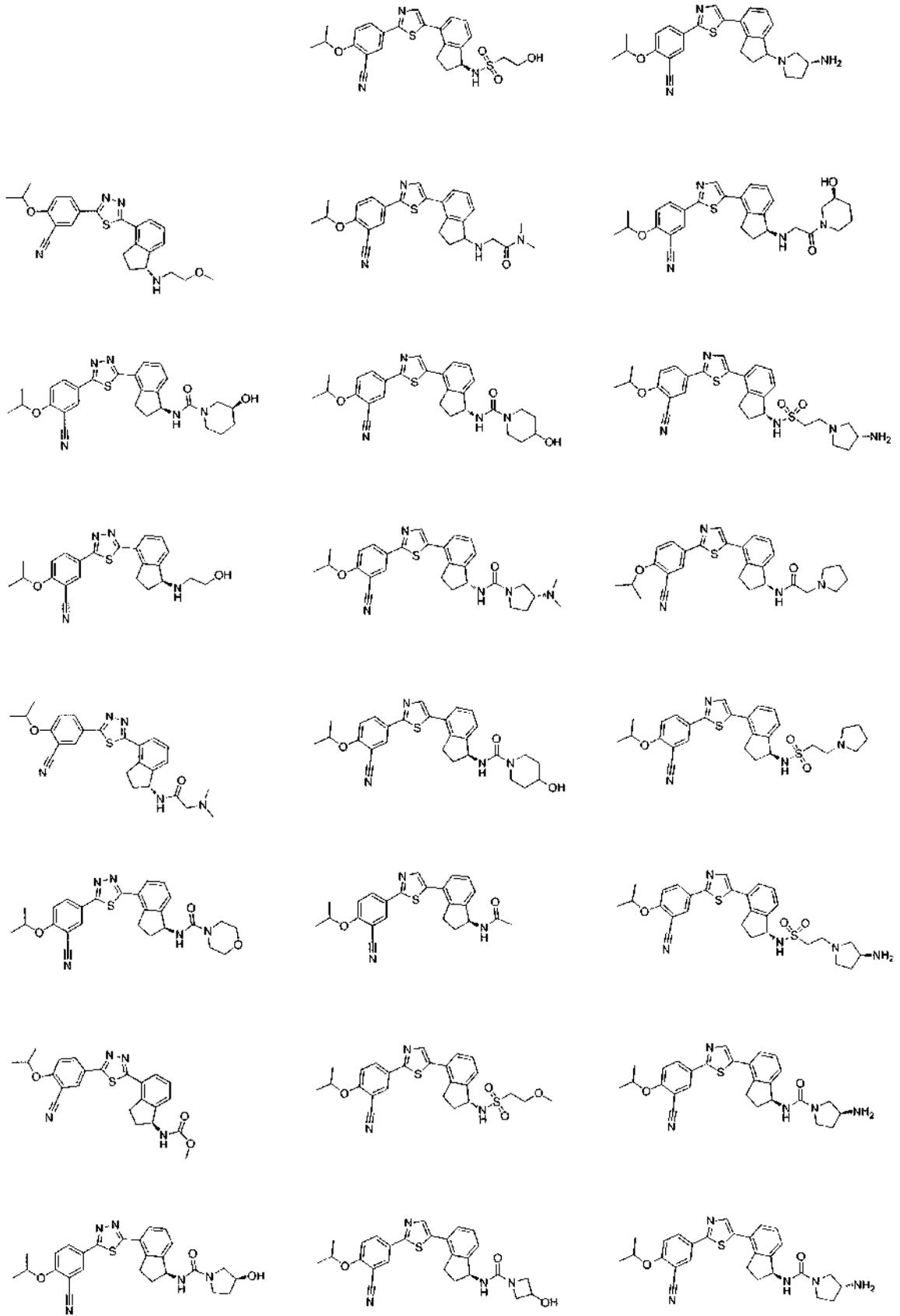




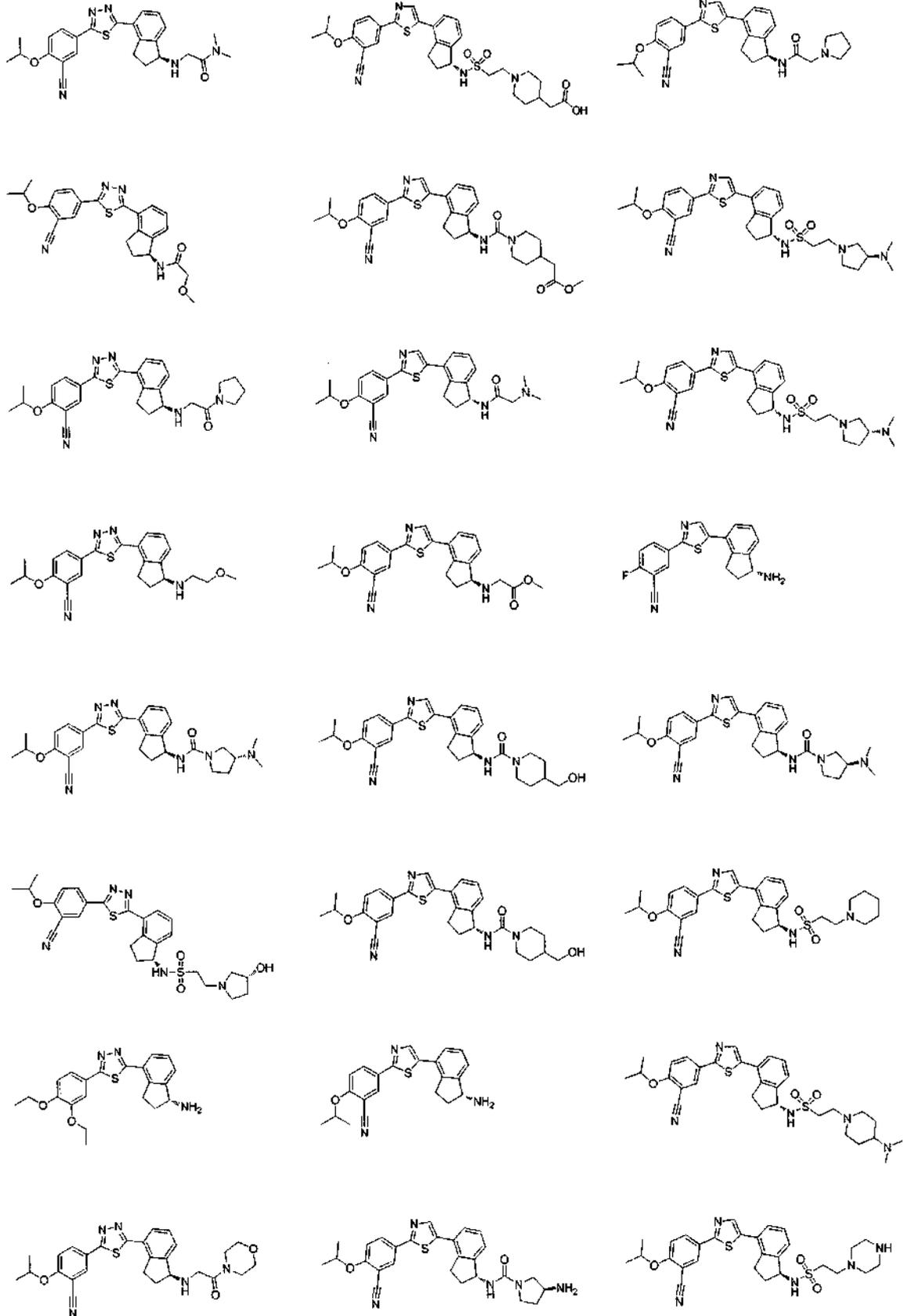


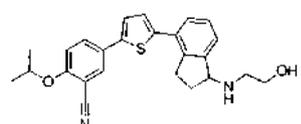
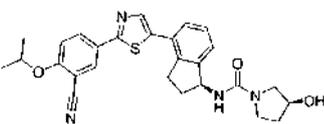
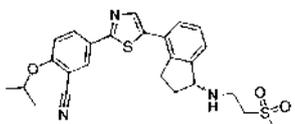
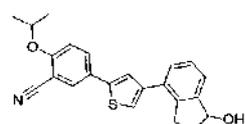
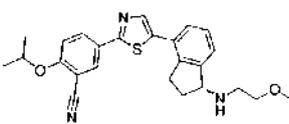
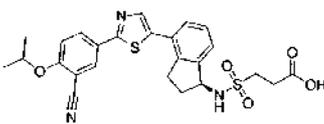
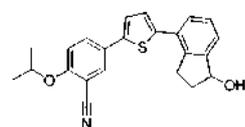
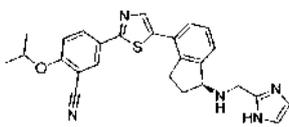
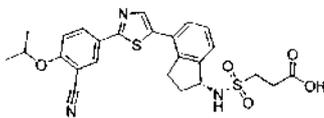
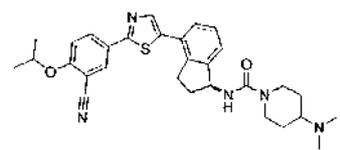
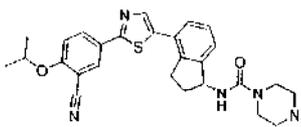
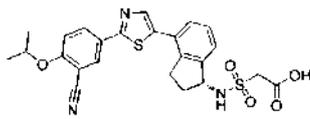
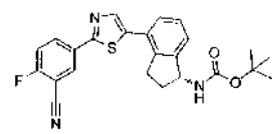
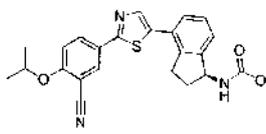
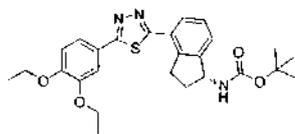
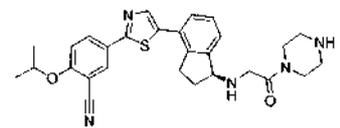
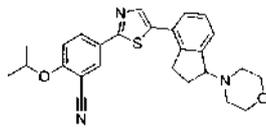
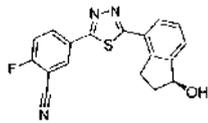
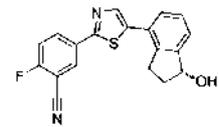
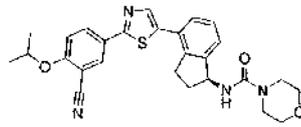
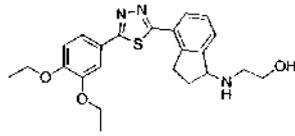


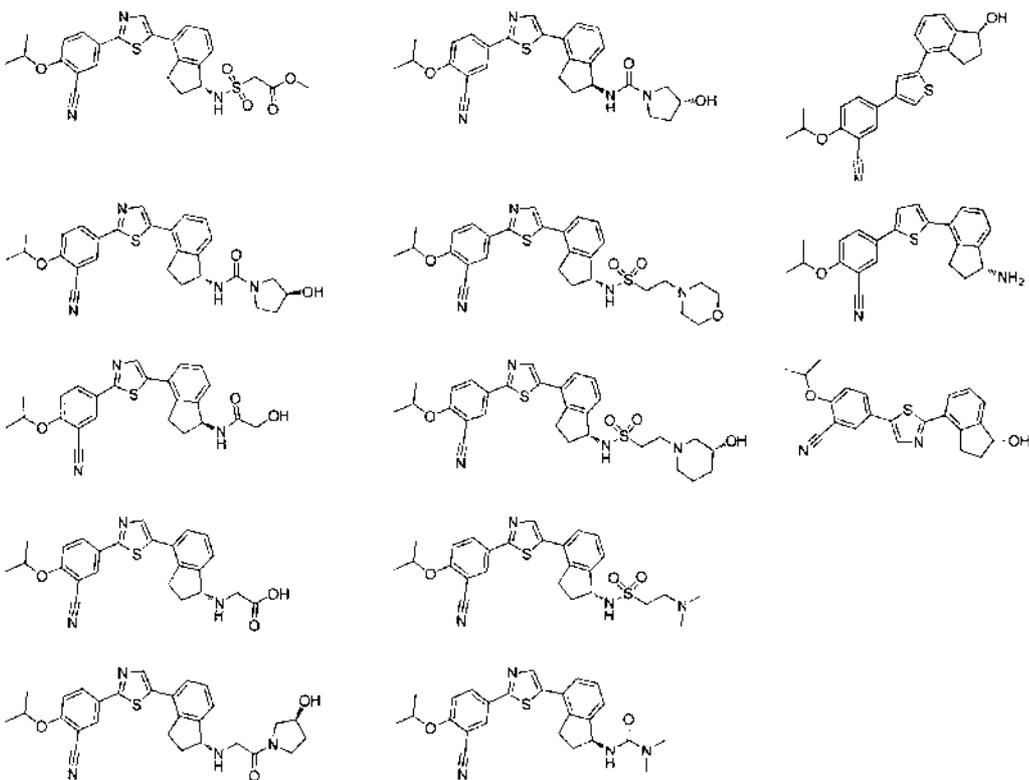












o cualquier sal, tautómero, estereoisómero o hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

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 su 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.

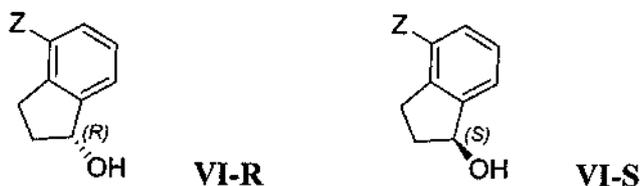
7. Un método para la síntesis de un compuesto de acuerdo con la fórmula I de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende un resto indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano donde el compuesto está enantioméricamente enriquecido con respecto al carbono quiral, comprendiendo el método las etapas de

(i) proporcionar un compuesto que comprende un resto indano donde el carbono del anillo del anillo de cinco miembros del resto indano, donde la sustitución quiral deseada está oxosustituida en dicho átomo de carbono, y en donde un átomo de carbono del anillo fenilo está halosustituido;

(ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una oxazaborolidina de Corey Bakshita Shibata y una sulfonamida quiral de la forma  $RS(=O)NH_2$  donde R se selecciona entre el grupo que consiste en t-butilo, alquilo  $C_{2-6}$  ramificado y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; y

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

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



30

en las que Z es Cl, Br o I.

