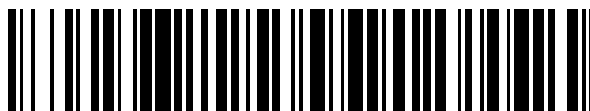


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 841**

51 Int. Cl.:

C07D 277/30	(2006.01)
C07D 285/12	(2006.01)
C07D 333/24	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)
A61K 31/433	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2012 PCT/US2012/037609**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12158550**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12785231 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2706999**

54 Título: **Moduladores heterocíclicos selectivos del receptor de la esfingosina-1-fosfato**

30 Prioridad:

13.05.2011 US 201161486184 P

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

06.05.2020

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:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 758 841 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 heterocíclicos selectivos del receptor de la esfingosina-1-fosfato

5 **APLICACIONES RELACIONADAS**

[0001] Esta aplicación reclama prioridad a la solicitud número de serie 61/485,872, presentada el 13 de mayo de 2011.

10 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

[0002] La invención se refiere a compuestos que son agonistas del subtipo 1 del receptor de fosfato de esfingosina 1. La divulgación también proporciona métodos de su síntesis y métodos de su uso terapéutico y/o profiláctico.

15 **ANTECEDENTES**

[0003] El receptor S_1P_1/EDG_1 es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) y es un miembro de la familia de receptores de gen de diferenciación de células endoteliales (EDG). Los ligandos endógenos para los receptores EDG incluyen lisofosfolípidos, como esfingosina-1-fosfato (SIP). Como todos los GPCR, la ligadura del receptor propaga las señales del segundo mensajero mediante la activación de las proteínas G (alfa, beta y gamma).

[0004] El desarrollo de agonistas y antagonistas de molécula pequeña S_1P_1 ha proporcionado información sobre algunas funciones fisiológicas de la sistema de señalización de receptor S_1P_1/S_1P . El agonismo del receptor S_1P_1 perturba el tráfico de linfocitos y los secuestra en los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides secundarios. Esto conduce a una linfopenia rápida y reversible, y probablemente se deba a la ligadura del receptor tanto en las células endoteliales linfáticas como en los propios linfocitos (Rosen et al. Immunol Rev., 195: 160-177, 2003). Una consecuencia clínicamente valiosa del secuestro de linfocitos es su exclusión de la visión de la inflamación y/o la reactividad autoinmune en los tejidos periféricos.

[0005] El agonismo de S_1P_1 también se ha informado para promover la supervivencia de progenitores de oligodendrocitos (Miron et al. Ann. Neurol., 63: 61-71, 2008). Esta actividad, junto con el secuestro de linfocitos, sería útil para tratar afecciones inflamatorias y autoinmunes del sistema nervioso central. El documento WO 2009/151529 describe compuestos que activan un receptor de esfingosina-1-fosfato del subtipo 1. Ciertos compuestos descritos activan selectivamente el subtipo receptor 1 en relación con el subtipo 3 del receptor de esfingosina-1-fosfato. Se describen usos y métodos de compuestos para tratamiento de malcondiciones en las que la activación, el agonismo, la inhibición o el antagonismo del S_1P_1 está médicamente indicado.

[0006] El documento WO 2010/146105 describe compuestos de fórmula (I) que tienen actividad agonista de S_1P_1 , procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

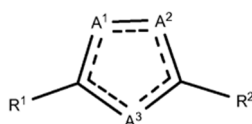
[0007] STUART M CAHALAN ET AL, en NATURE CHEMICAL BIOLOGY, Actions of a picomolar short-acting S_1P_1 agonist in S_1P_1 -eGFP knock-in mice, vol. 7, nº 5, 1 de mayo de 2011 (2011-05-01), páginas 254-256, revela que el receptor 1 de fosfato de esfingosina 1 (S_1P_1) juega un papel crítico en la recirculación de linfocitos y es un objetivo clínico para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Al generar un agonista de S_1P_1 de corta duración y ratones donde S_1P_1 marcado con fluorescencia reemplaza al receptor de tipo silvestre, se revelaron cambios fisiológicos y perturbados por el agonista en la expresión de S_1P_1 a nivel subcelular *in vivo*. Se divulgó la regulación negativa diferencial de S_1P_1 en linfocitos y endotelios después del tratamiento con agonista.

[0008] El documento WO 2005/058848 describe compuestos de Fórmula A: A, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos descritos son agonistas del receptor S_1P_1/Edg_1 y, por lo tanto, tienen actividades inmunosupresoras, antiinflamatorias y hemostáticas al modular el tráfico de leucocitos, secuestrar linfocitos en tejidos linfoides secundarios y mejorar la integridad vascular. La divulgación también se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos de tratamiento o prevención.

55 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

[0009] La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

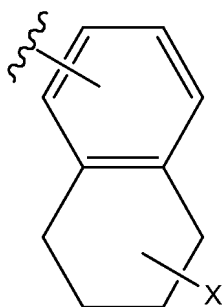
[0010] Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, tautómero, estereoisómero, o un hidrato o solvato del mismo:



(I)

en donde

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 comprenden A¹, A² y A³;
 A¹, A² y A³, cada uno independientemente, es CH o S o N; siempre que uno de A¹, A² y A³ sea S;
 R¹ es fenilo di-sustituido o piridinilo di-sustituido donde los sustituyentes de fenilo y piridinilo se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, perfluorometilo, metilo fluorado, y C₁₋₄ alcoxi; con la condición de que si R¹ es fenilo disustituido, dicho fenilo está para-sustituido con C₁₋₄ alcoxi; R² es



donde una línea ondulada indica un punto de unión;

X es -NR'R'';

R' es H, C₁₋₄ alquilo, n-hidroxi C₁₋₄ alquilo, -SO₂-R³ o -CO-R³;

R'' es -SO₂-R⁵, C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 o más R⁴, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R⁶ en donde dicho resto de anillo es piridinilo u oxazolilo;

cada R³ es independientemente C₁₋₄ alquilo o H;

cada R⁴ es independientemente un resto de anillo opcionalmente sustituido con R⁶ en donde dicho resto de anillo es piridinilo u oxazolilo;

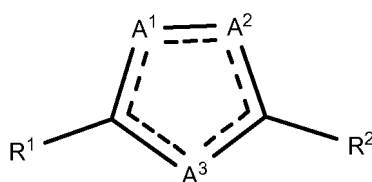
cada R⁵ es C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 o más R⁴; cada R⁶ es independientemente halo, OH, -NH₂, -NHR³, -N(R³R³), -COOH, -COOR³, -NHCO-R³, en donde el profármaco se selecciona de un grupo hidroxilo modificado con profármaco o grupo amina, y en donde: si el compuesto contiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo se modifica para formar un acetato, pivalato, carbonatos de metilo o etilo, o dimetilcarbamato o un éster derivado de aminoácidos, o si el compuesto contiene un grupo amina, el grupo amina se modifica para formar una acetamida o derivado con aminoácidos.

[0011] Otra realización de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, tautómero, estereoisómero, o un hidrato o solvato del mismo como se define anteriormente para su uso como un medicamento.

[0012] Otra realización de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, tautómero, estereoisómero, o un hidrato o solvato del mismo como se define anteriormente o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en el tratamiento de una malcondición en un paciente para el cual la activación o agonismo de un receptor de esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicado, en donde la malcondición comprende esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colitis ulcerosa, influenza, enfermedad de Crohn o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

[0013] La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos adaptados para actuar como agonistas del SIP receptor del subtipo 1, S₁P₁. La presente descripción también proporciona métodos de preparación y métodos de uso de estos compuestos, tales como en el tratamiento de una malcondición mediado por la activación de S₁P₁, o cuando la activación de S₁P₁ está médicamente indicada.

[0014] Ciertas realizaciones de la presente divulgación comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, homólogo, tautómero, estereoisómero, o un hidrato o solvato del mismo:



(I)

[0015] Una línea discontinua significa que un enlace sencillo o un doble enlace pueden estar presentes, siempre que hay dos dobles enlaces y tres enlaces simples en el anillo que contiene A¹, A², y A³. A¹, A² y A³, cada uno independientemente, pueden ser CH o S o N; siempre que uno de A¹, A² y A³ es S.

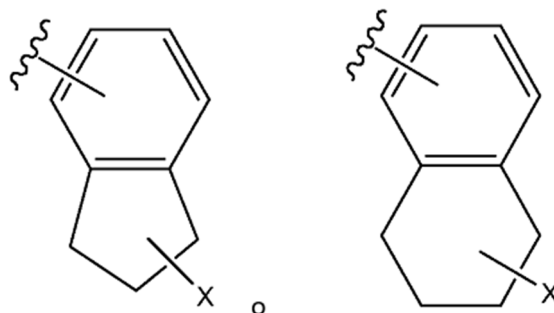
5 **[0016]** R¹ puede ser fenilo di-sustituido o piridinilo di-sustituido donde los sustituyentes de fenilo y piridinilo ca cada pueden ser independientemente cualquiera de halo, nitro, ciano, perfluorometilo, metilo fluorado y C₁₋₄ alcoxi. Cuando R¹ es fenilo disustituido, dicho fenilo está para-sustituido con C₁₋₄ alcoxi.

10 **[0017]** En realizaciones de la divulgación R² puede ser

10

15

20



en donde una línea ondulada indica un punto de unión.

25 **[0018]** En realizaciones de la descripción X puede ser -NR'R'' o -OR''';
 R' puede ser H, C₁₋₄ alquilo, N-hidroxi C₁₋₄ alquilo, -SO₂-R³, o -CO-R³. R'' puede ser H, -SO₂-R⁵, C₁₋₄ alquilo
 opcionalmente sustituido con 1 o más R⁴, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R⁶ en donde dicho resto
 de anillo es piridinilo, oxazolilo, piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo o fenilo.
 R''' puede ser H, C₁₋₄ alquilo o -CO-R³. R' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden
 30 formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales donde dicho
 heteroátomo adicional es O o N en donde dicho heterociclo es opcionalmente único o multiplican sustituido con
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, oxo, -NH₂, n-hidroxi-C₁₋₄ alquilo, -
 COOH, -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-COOR³, -N(R³R³) y -(CH₂)_m-CO-N(R⁷R⁷). Cada R³ puede ser independientemente C₁₋₄
 35 alquilo o H. Cada R⁴ puede ser independientemente H, halo, OH, oxo, = NH, NH₂, -COOH, F, -NHR³, -N(R⁷R⁷), -SO₂-
 R³, -SO₂-N(R⁷R⁷), -N(R³)-SO₂-R³, -COOR³, -OCO-R³, -CO-N(R⁷R⁷), -N(R³)-COR³, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alcoxi y un resto de
 anillo opcionalmente sustituido con R⁶ en donde dicho resto de anillo es piridinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo,
 morfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, azetidino, ciclobutinilo o fenilo. Cada R⁵ puede ser
 independientemente R⁴, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R⁴. Cada R⁶
 40 puede ser independientemente halo, OH, -NH₂, -NHR³, -N(R³R³), -COOH, -COOR³, -NHCO-R³. Cada R⁷ puede ser
 independientemente C₁₋₄ alquilo o H, o dos R⁷ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden
 formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales donde tales
 heteroátomo adicional es O o N en donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con -OH, -NH₂, -
 N(R³R³), n-hidroxi C₁₋₄ alquilo, -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-COOR³. Cada m puede ser independientemente 0, 1, 2, o 3.

45 **[0019]** En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y se
 proporciona un excipiente adecuado.

[0020] En ciertas realizaciones de la descripción, un método de uso de un compuesto de la invención que comprende
 la preparación se proporciona de un medicamento.

50

[0021] En ciertas combinaciones de una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y
 se proporciona un segundo medicamento. En diversas realizaciones, el segundo medicamento está médicamente
 indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, el rechazo de trasplantes, el síndrome de dificultad respiratoria
 aguda o el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

55

[0022] En ciertas realizaciones de la descripción, un método de activación o agonismo de un receptor de esfingosina-
 1-fosfato del subtipo 1 comprende poner en contacto el subtipo de receptor 1 con un compuesto de la reivindicación 1
 se proporciona. En diversas realizaciones, el compuesto de la reivindicación 1 activa o agoniza el receptor subtipo
 esfingosina-1-fosfato 1 a un grado mayor que el compuesto activa o agoniza un receptor esfingosina-1-fosfato subtipo
 3.

60

[0023] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de una malcondición en
 un paciente para el cual la activación o agonismo de un receptor S₁P₁ está médicamente indicado. En diversas
 realizaciones, la activación selectiva o el agonismo de un receptor S₁P₁, tal como con respecto a un receptor S₁P₃,
 65 está médicamente indicado. En diversas realizaciones, la malcondición comprende esclerosis múltiple, rechazo de
 trasplante o síndrome de dificultad respiratoria aguda.

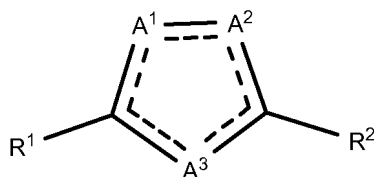
[0024] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método para la síntesis quiral de ciertos compuestos, incluyendo compuestos de la invención. En ciertas otras realizaciones, la divulgación proporciona ciertos compuestos intermedios asociados con tales métodos de síntesis quiral.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0025] Ciertas realizaciones de la presente divulgación comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I) o una sal, éster farmacéuticamente aceptable, profármaco, homólogo, tautómero, estereoisómero, o un hidrato o solvato del mismo:

10



15

20

(I)

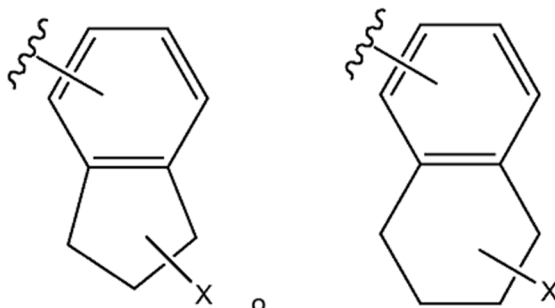
[0026] Una línea discontinua significa que un enlace sencillo o un doble enlace pueden estar presentes, siempre que hay dos dobles enlaces y tres enlaces simples en el anillo que contiene A¹, A² y A³. A¹, A² y A³, cada uno independientemente, pueden ser CH o S o N; siempre que uno de A¹, A² y A³ sea S.

25

[0027] R¹ puede ser fenilo di-sustituido o piridinilo di-sustituido donde los sustituyentes de fenilo y piridinilo pueden cada uno ser independientemente cualquiera de halo, nitro, ciano, perfluorometilo, metilo fluorado y C₁₋₄ alcoxi. Cuando R¹ es fenilo disustituido, dicho fenilo está para-sustituido con C₁₋₄ alcoxi.

30

[0028] R² puede ser



35

40

45

en donde una línea ondulada indica un punto de unión.

[0029] X puede ser -NR'R'' o -OR''';

R' puede ser H, C₁₋₄ alquilo, n-hidroxi-C₁₋₄ alquilo, -SO₂-R³, o -CO-R³. R'' puede ser H, -SO₂-R⁵, C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R⁴, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R⁶ en donde dicho resto de anillo es piridinilo, oxazolilo, piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo o fenilo. R''' puede ser H, C₁₋₄ alquilo o -CO-R³. R' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales donde dicho heteroátomo adicional es O o N en donde dicho heterociclo es opcionalmente único o multiplican sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, oxo, -NH₂, n-hidroxi-C₁₋₄ alquilo, -COOH, -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-COOR³, -N(R³R³) y -(CH₂)_m-CO-N(R⁷R⁷). Cada R³ puede ser independientemente C₁₋₄ alquilo o H. Cada R⁴ puede ser independientemente H, halo, OH, oxo, =NH, NH₂, -COOH, F, -NHR³, -N(R⁷R⁷), -SO₂-R³, -SO₂-N(R⁷R⁷), -N(R³)-SO₂-R³, -COOR³, -OCO-R³, -CO-N(R⁷R⁷), -N(R³)-COR³, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alcoxi y un resto de anillo opcionalmente sustituido con R⁶ en donde dicho resto de anillo es piridinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, azetidino, ciclobutinilo o fenilo. Cada R⁵ puede ser independientemente R⁴, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R⁴. Cada R⁶ puede ser independientemente halo, OH, -NH₂, -NHR³, -N(R³R³), -COOH, -COOR³, -NHCO-R³. Cada R⁷ puede ser independientemente C₁₋₄ alquilo o H, o dos R⁷ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos adicionales donde tales heteroátomo adicional es O o N en donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con -OH, -NH₂, -N(R³R³), n-hidroxi C₁₋₄ alquilo, -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-COOR³. Cada m puede ser independientemente 0, 1, 2, o 3.

65

[0030] En ciertas realizaciones, los compuestos de la descripción tienen la estructura de un específico de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, homólogo, hidrato o solvato del mismo. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos que son sustancialmente enantioméricamente puros. En ciertas de tales realizaciones, los compuestos son enantioméricamente puros con respecto a un carbono quiral en un resto indanilo o tetrahidronaftalenilo.

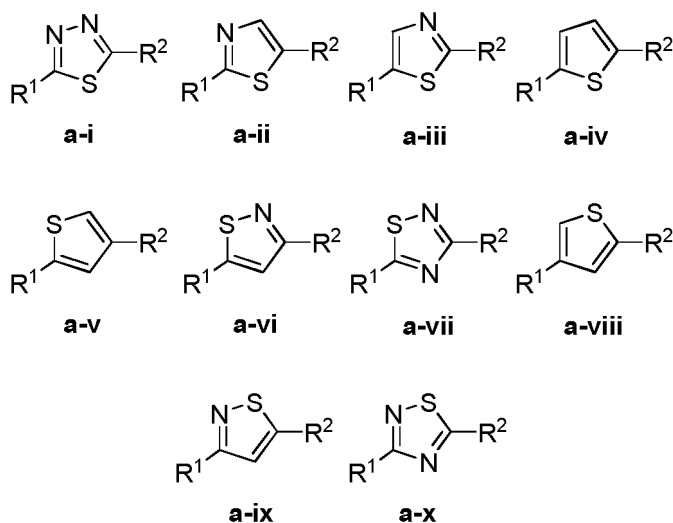
[0031] En ciertas realizaciones la invención proporciona compuestos que tienen una CE_{50} como un agonista del receptor S_1P de tipo silvestre del subtipo 1 que es al menos diez veces menor que la CE_{50} de tal compuesto como un agonista de un receptor S_1P mutante de subtipo 1 que tiene una única mutación con respecto al receptor de S_1P de tipo silvestre del subtipo 1 tal que el 101º residuo de aminoácido se cambia de asparagina a alanina.

[0032] En ciertas realizaciones la invención proporciona compuestos que tienen una CE_{50} como un agonista del receptor de S_1P de tipo silvestre del subtipo 1, que es al menos veinte veces menor que la CE_{50} de tal compuesto como un agonista de un receptor de S_1P mutante de subtipo 1 que tiene una única mutación con respecto al receptor de S_1P de subtipo 1 de tipo silvestre tal que el 101º residuo de aminoácido se cambia de asparagina a alanina.

[0033] En ciertas realizaciones la invención proporciona compuestos que tienen un índice terapéutico de al menos 5 como se mide en ratas después de 5 o 14 días de la dosificación de ratas con el compuesto en donde el índice terapéutico se calcula como una relación de (i) dosis más alta de dicho compuesto que logra un aumento menor o igual al diez por ciento en la proporción de peso corporal pulmonar a terminal al concluir tales 5 o 14 días de dosificación, a (ii) la dosis de dicho compuesto logrando 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 para un compuesto es al menos cinco veces mayor que el índice terapéutico para el enantiómero de dicho compuesto.

[0034] En ciertas realizaciones la invención proporciona compuestos que tienen un índice terapéutico de al menos 5 como se mide en ratas después de 5 o 14 días de la dosificación de ratas con el compuesto en donde el índice terapéutico se calcula como una relación de (i) la dosis más alta de dicho compuesto que logra un aumento menor o igual al diez por ciento en la proporción de peso corporal pulmonar a terminal al concluir tales 5 o 14 días de dosificación, a (ii) la dosis de dicho compuesto logrando 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 para un compuesto es mayor que el índice terapéutico para el enantiómero de dicho compuesto. En ciertas realizaciones, el índice terapéutico para un compuesto es al menos 150% del índice terapéutico para el enantiómero de dicho compuesto.

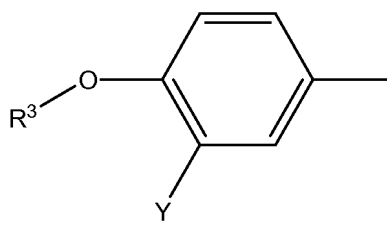
[0035] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que la estructura de Fórmula I se selecciona de entre el grupo constituido por las fórmulas a-i a través de a-x:



[0036] En ciertas realizaciones la invención proporciona compuestos en los que A^1 es S, en otras realizaciones la invención proporciona compuestos donde A^2 es S y en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde A^3 es S. En ciertas realizaciones, A^1 es N y A^2 es CH o N; en ciertas de dichas realizaciones A^2 es CH y en otros A^2 es N.

[0037] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que R^1 es

5

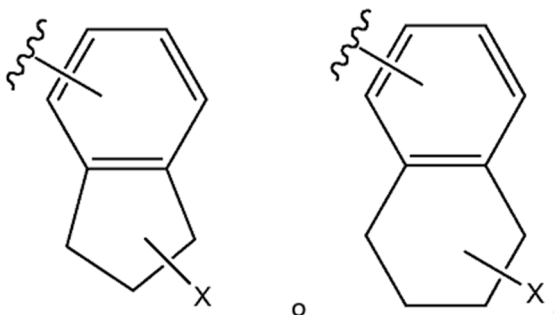


;

10 R^3 es C_{2-4} alquilo; e Y es -CN, -Cl, -O- R^3 o -CF₃. En ciertas de dichas realizaciones, R^3 es isopropilo o etilo. En ciertas formas de realización Y es -CN o -O-C₂H₅.

[0038] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R^2 es

15

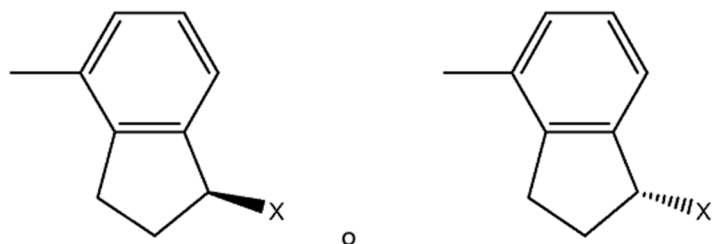


20

25

[0039] En ciertas de dichas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R^2 es

30

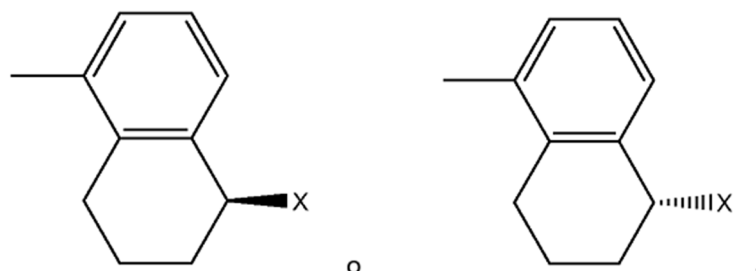


35

40

[0040] en otras formas de realización la invención proporciona compuestos en los que R^2 es

45



50

55

[0041] En ciertas de tales realizaciones, el compuesto es sustancialmente enantioméricamente puro.

[0042] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Y es Cl, en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que Y es CF₃ y en otras realizaciones la invención proporciona compuestos en los que Y es CN.

60

[0043] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que X es -NR'R'', en otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que X es -OR'''. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que X es -OR'''. en ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que X es -OH y en otras realizaciones la descripción proporciona compuestos en los que X es -OCO-R³.

65

[0044] en ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que R^3 es C_{1-3} alquilo; en otras realizaciones la invención proporciona compuestos en los que R' es H.

[0045] en ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que R' es -COR³; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que R' es SO₂-R³. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos donde R'' es H.

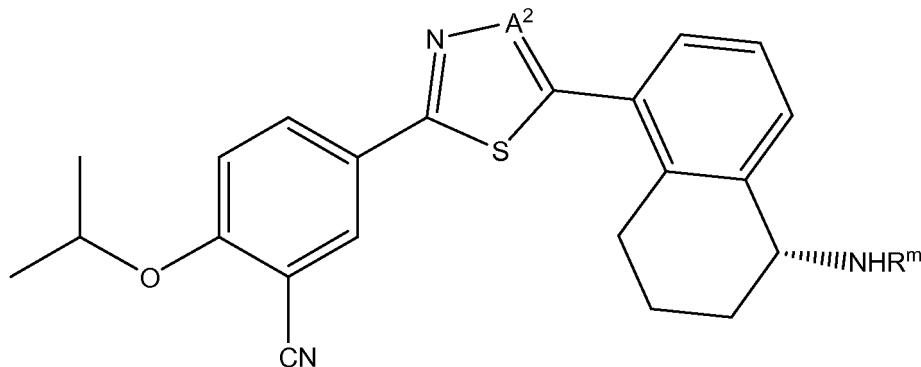
[0046] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R'' es -SO₂-R⁵; en otras realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R'' es C₁₋₄ alquilo donde El C₁₋₄ alquilo está sustituido con 1 o más sustituyentes definidos por R⁴. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos donde R'' es -(CR^aR^b)_n-R⁴ y cada R^a y cada R^b pueden ser independientemente cualquiera de H, hidroxilo y metilo o donde R^a y R^b están unidos al mismo carbono se pueden tomar juntos para formar oxo (es decir, con el carbono al que están unidos formando un resto carbonilo). En ciertas realizaciones, n puede ser 0, 1, 2 o 3 y en ciertas realizaciones n es 2. En ciertas de dichas realizaciones, R² puede ser -OH, -NH₂, -NHR³, -N(R⁷R⁷), o -COOH.

[0047] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que R⁵ es C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 o más R⁴. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos donde R⁴ es OH, en otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos donde R⁴ es C₁₋₃ alcoxi. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos donde R⁵ es (CH₂)₂-OR³.

[0048] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos en los que Y es CN y X es -N H-SO₂-R⁵. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R⁵ es -C₂H₅-N((R⁷R⁷) o -CH₂-CO-N(R⁷R⁷). En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que Y es CN y X es -NH-CO-N(R⁷R⁷).

[0049] En ciertas realizaciones de la descripción X es -NH₂ y en algunas de tales formas de realización Y es CN.

[0050] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que tienen la siguiente fórmula:



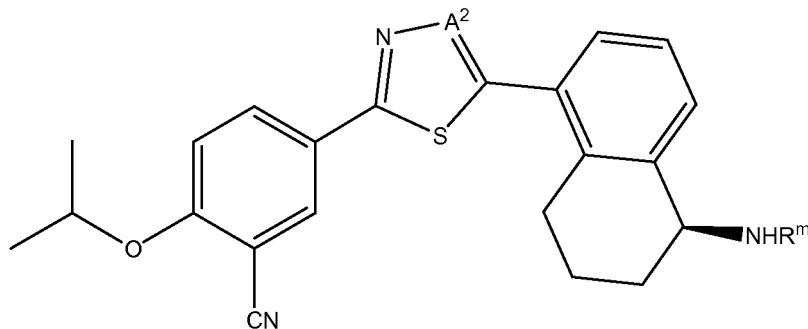
en donde

A² es CH o N;

R^m es H, -SO₂-R⁵, o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R⁴;

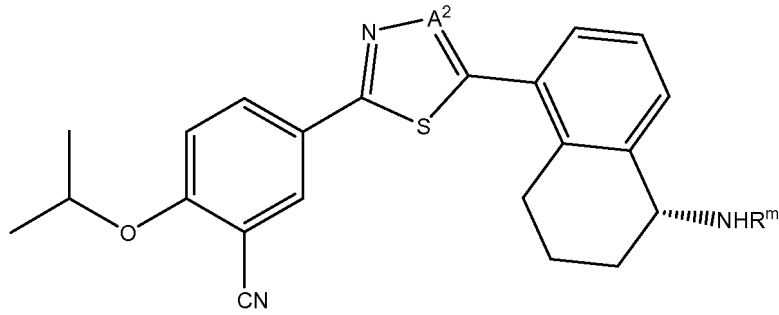
cada R⁴ es independientemente H, OH, oxo, NH₂, -COOH, SO₂-R³, -N(R³)-SO₂-R³, -COOR³, -CO-N(R⁷R⁷), N(R⁷R⁷), C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alcoxi; o un resto de anillo seleccionado entre piridinilo, oxazolilo, pirrolidinilo o imidazolilo.

[0051] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que tienen la siguiente fórmula:



[0052] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que tienen la siguiente fórmula:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



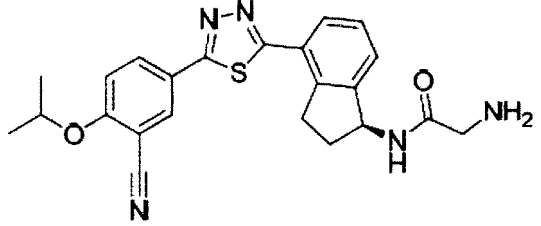
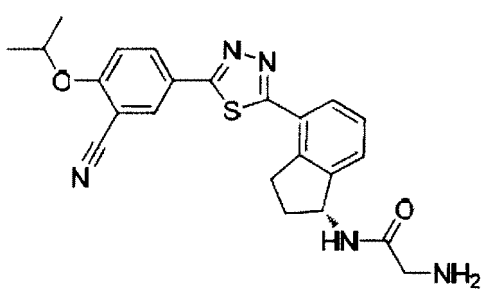
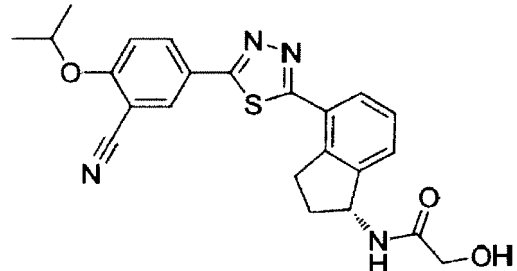
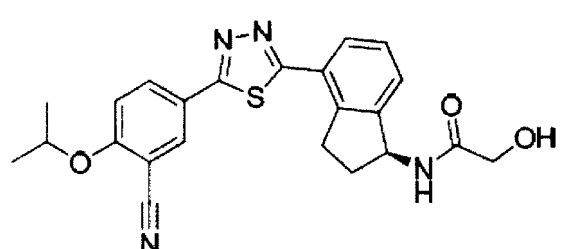
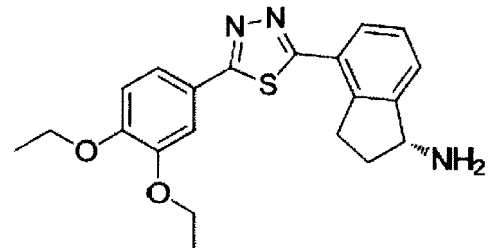
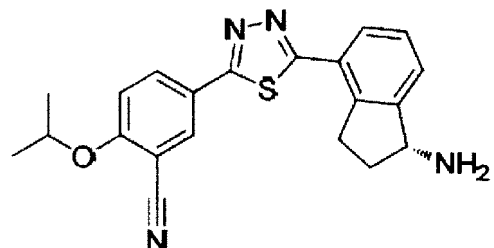
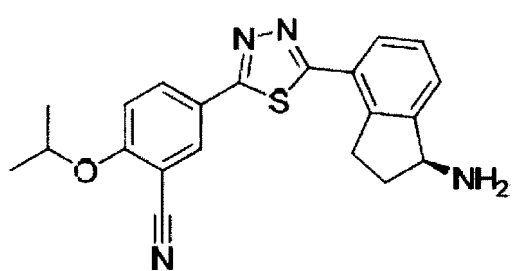
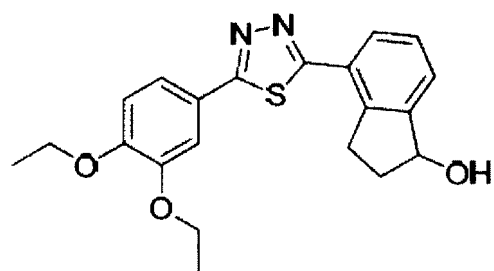
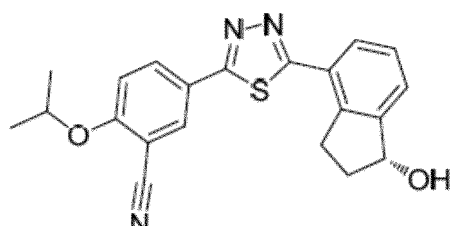
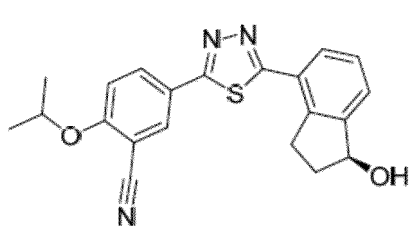
[0053] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde A^2 es N.

[0054] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R^m es $-SO_2-R^5$. En ciertas realizaciones de la divulgación, R^5 es NH_2 , o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R^4 . En ciertas realizaciones de la divulgación, R^4 es OH, C_{1-3} alcoxi, $-COOH$, $-COOR^3$, $CO-N(R^7R^7)$ o $N(R^7R^7)$.

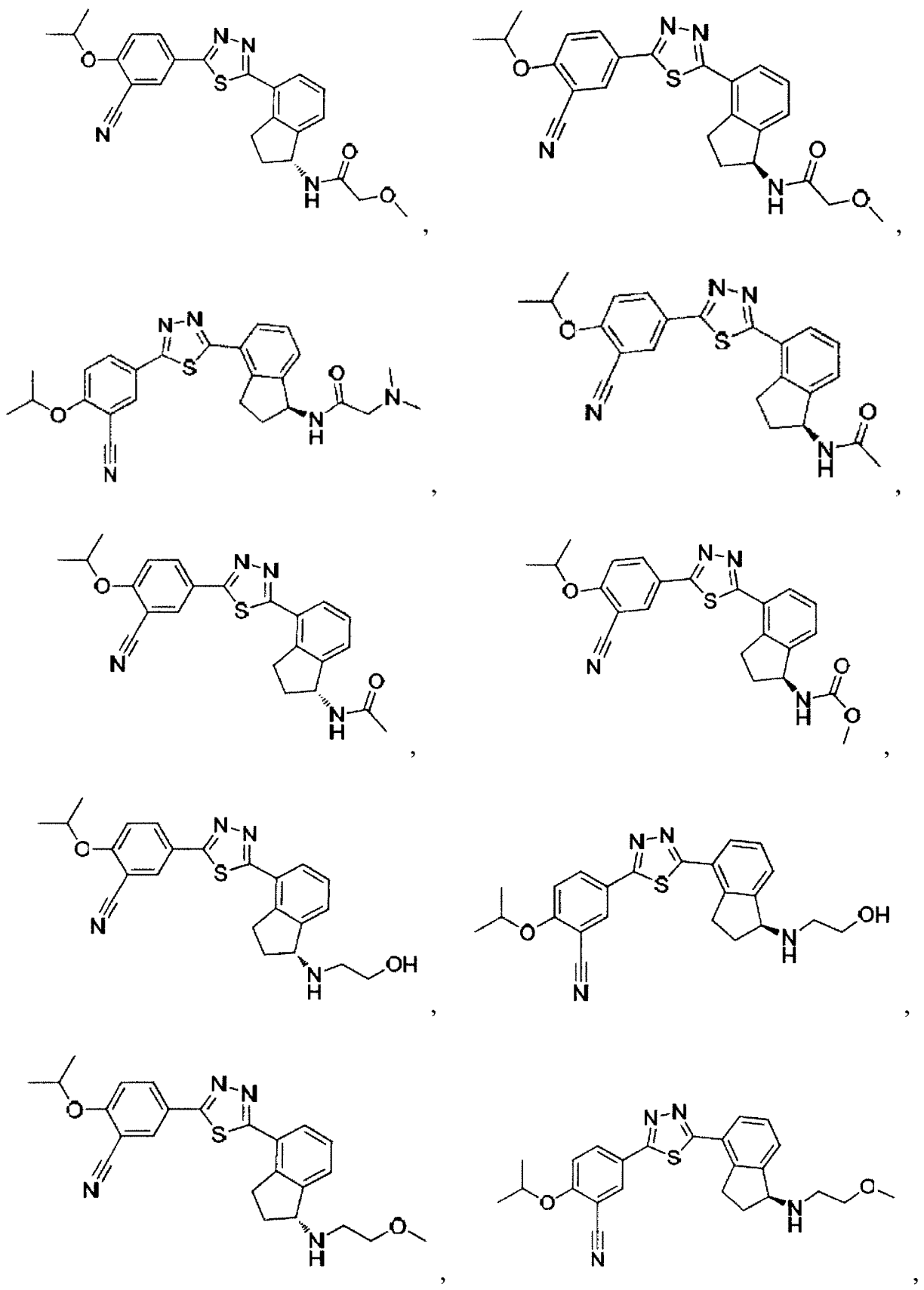
[0055] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que R^m es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R^4 . En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que al menos uno de 1 o más R^4 es oxo. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos en los que uno de los 1 o más R^4 es OH o C_{1-3} alcoxi.

[0056] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona uno o más de **los compuestos 1-227**:

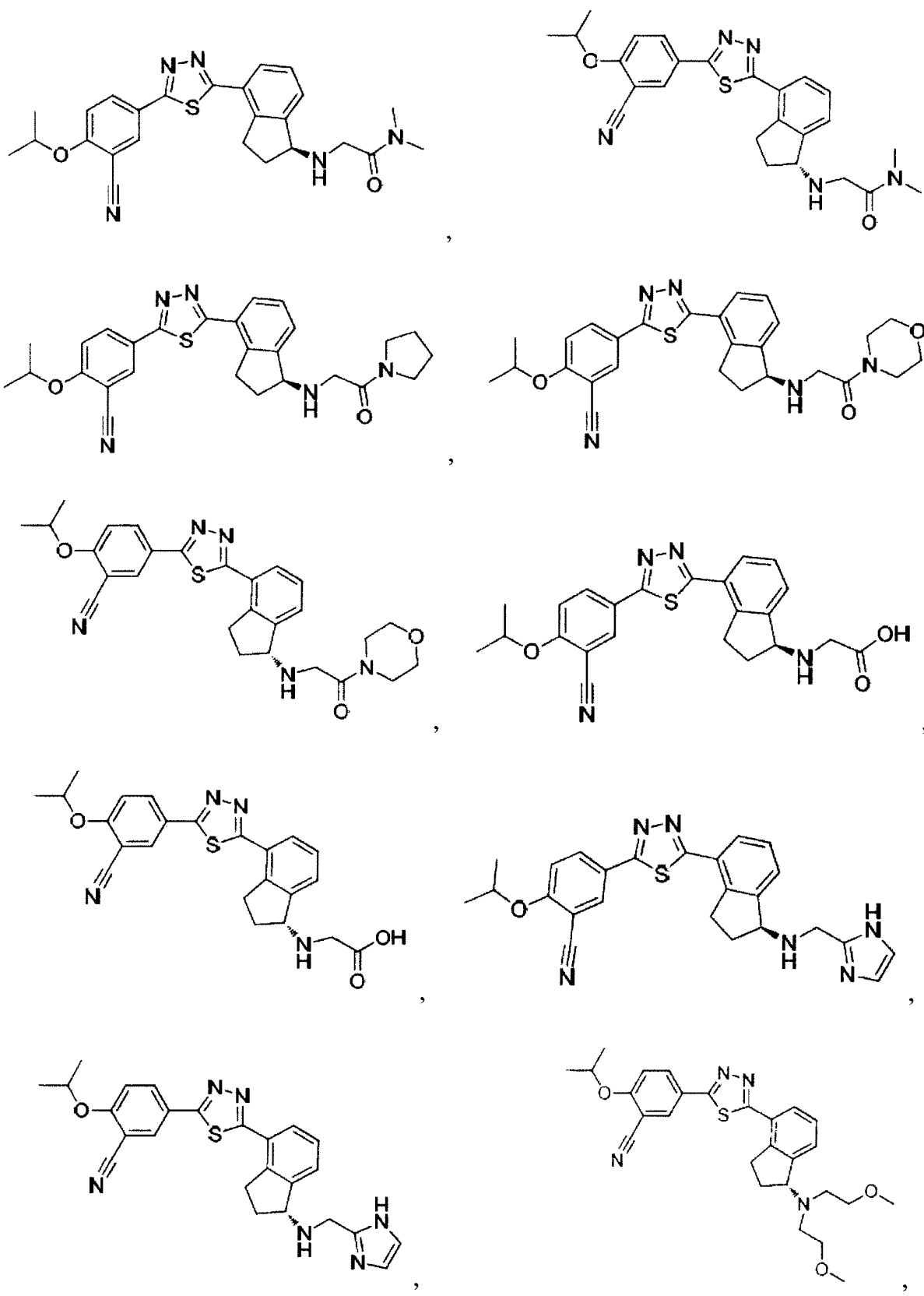
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



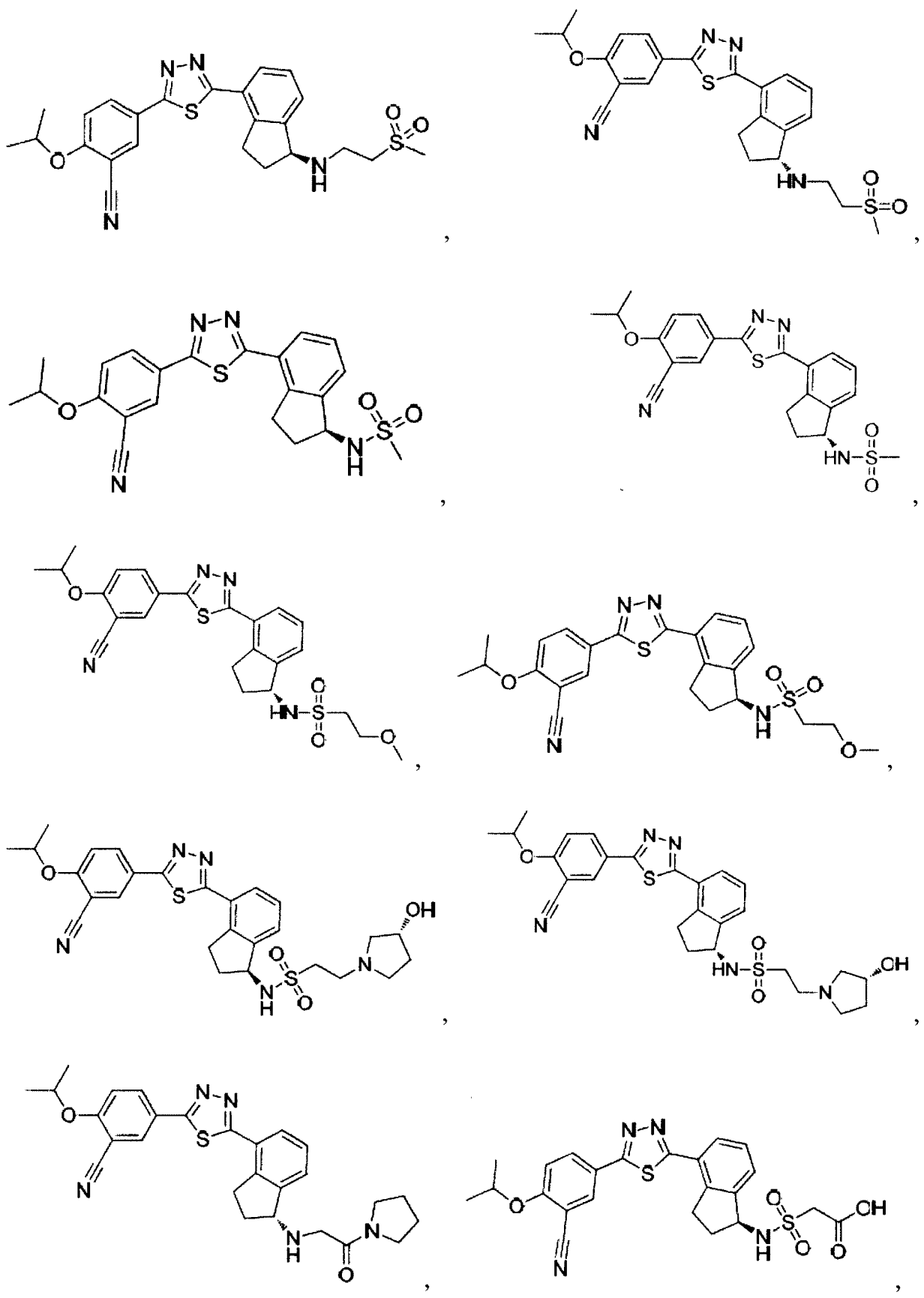
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



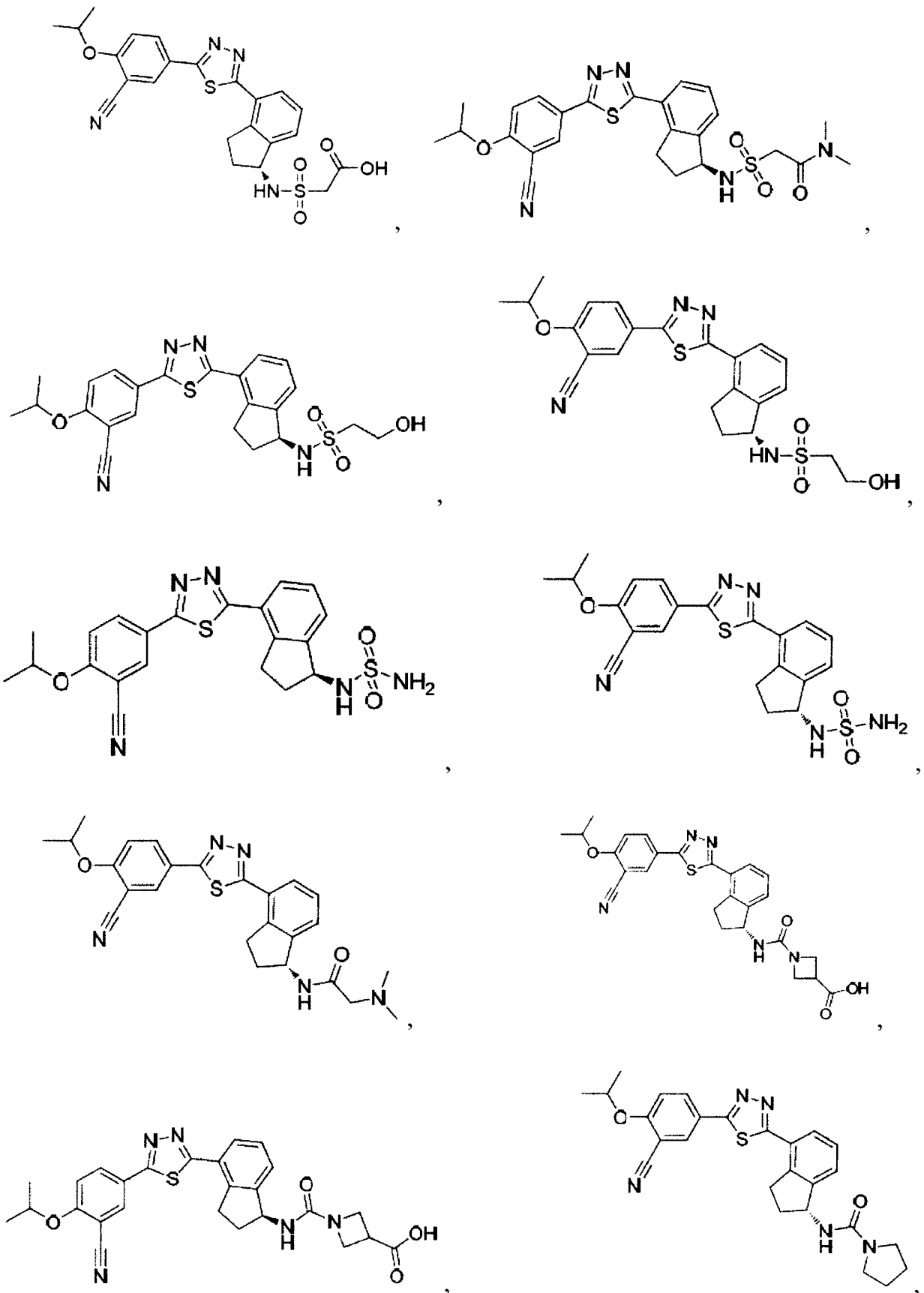
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



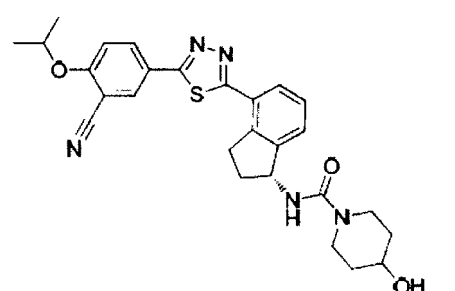
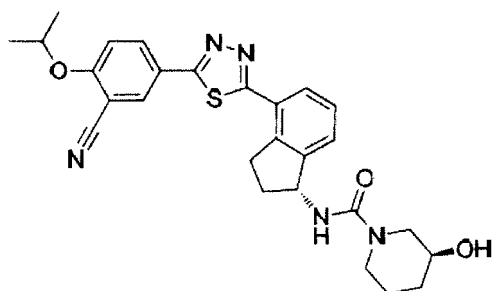
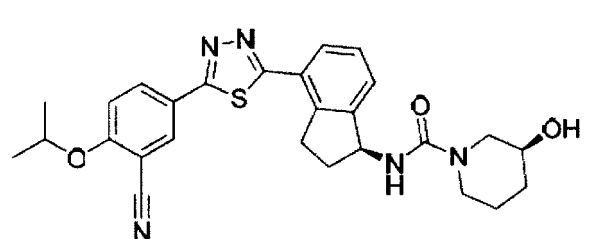
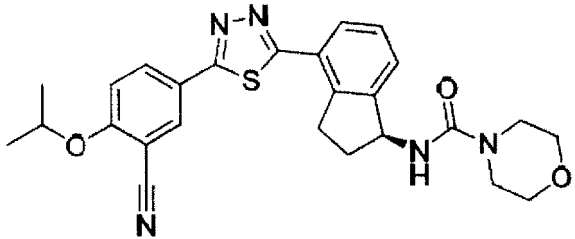
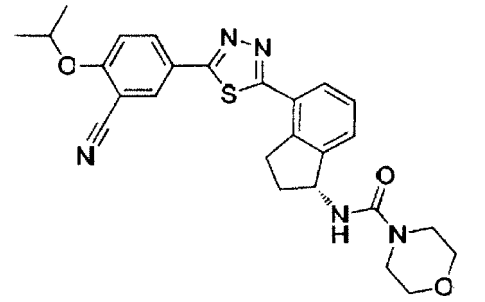
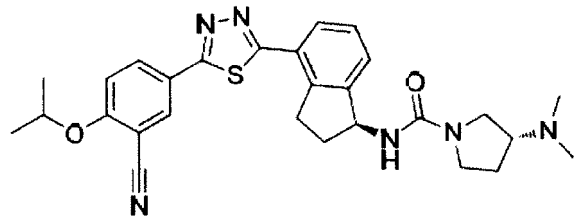
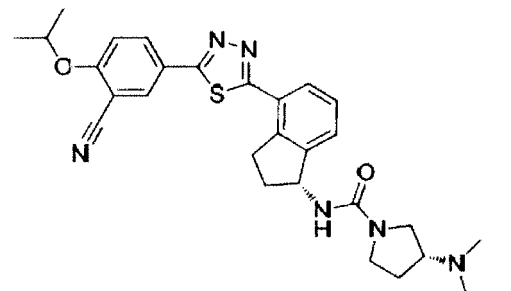
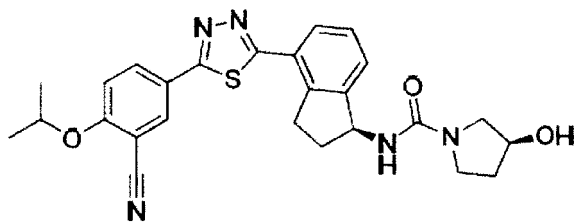
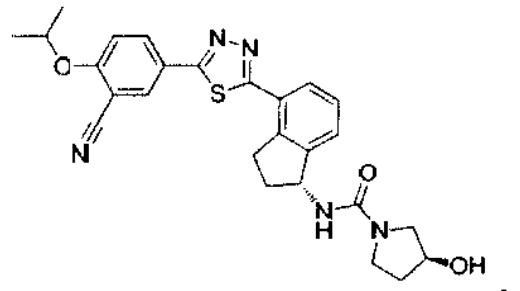
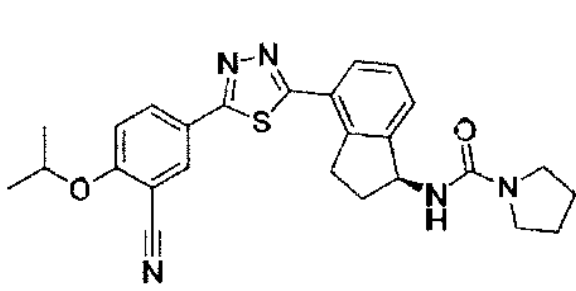
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



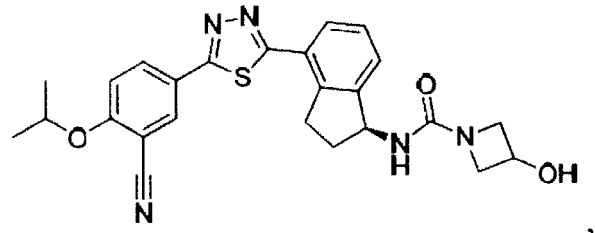
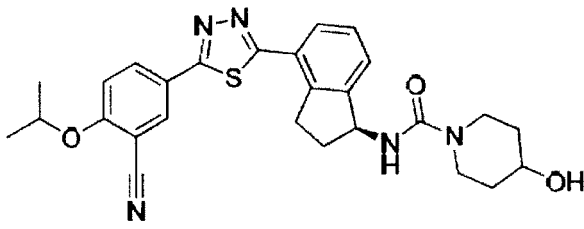
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



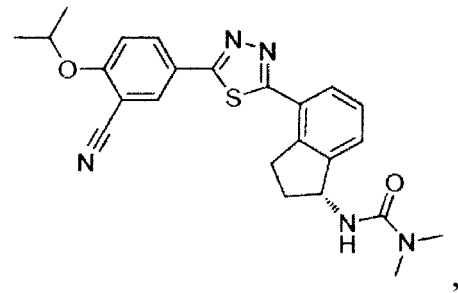
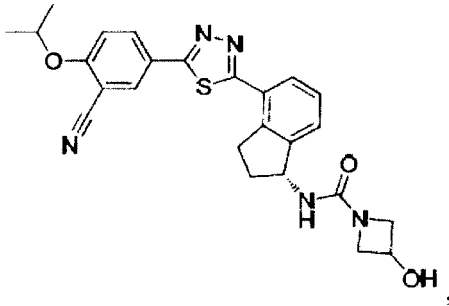
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

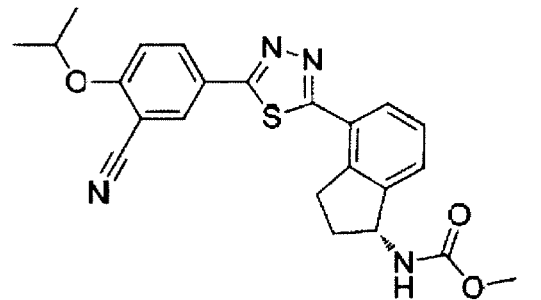
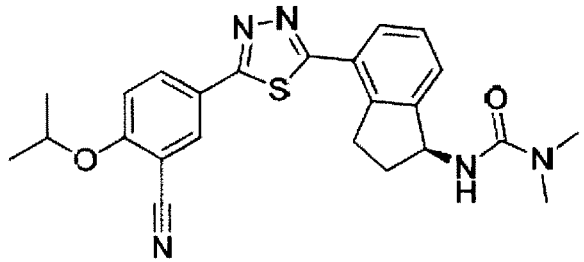


10



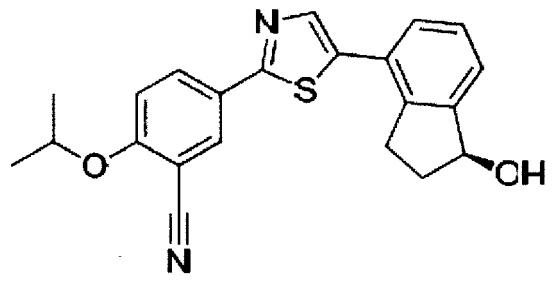
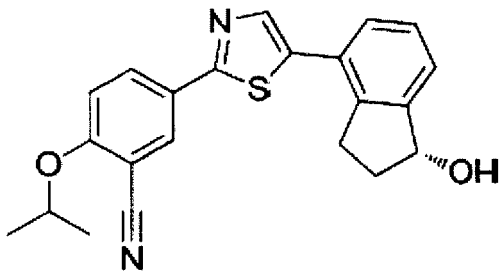
20

25



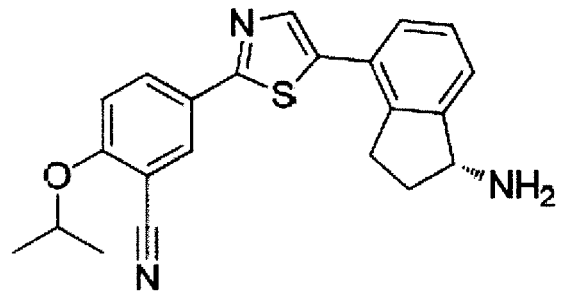
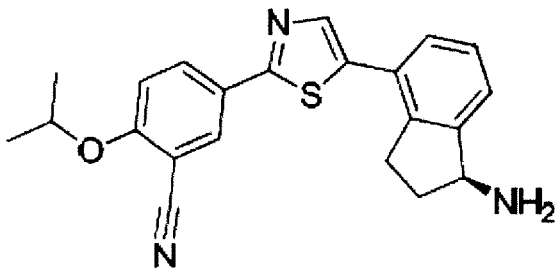
35

40



45

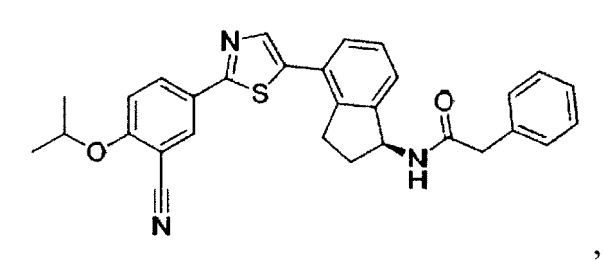
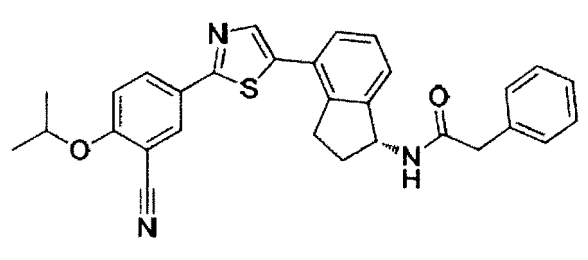
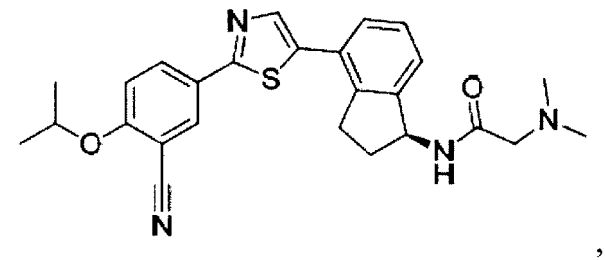
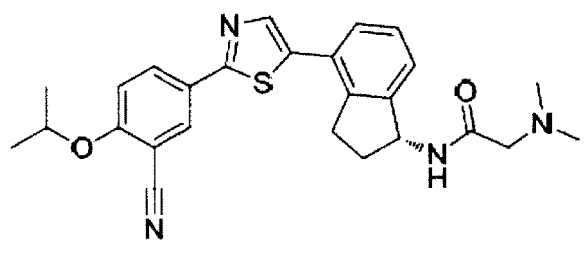
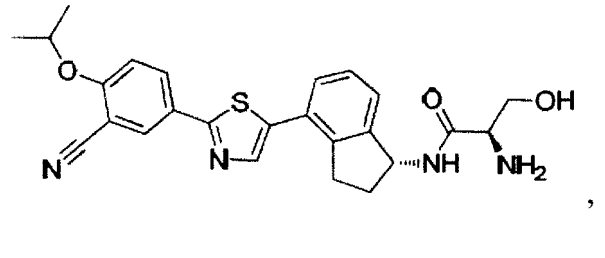
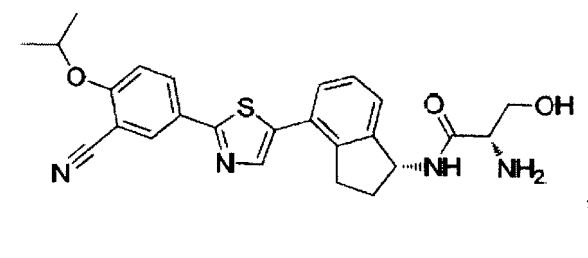
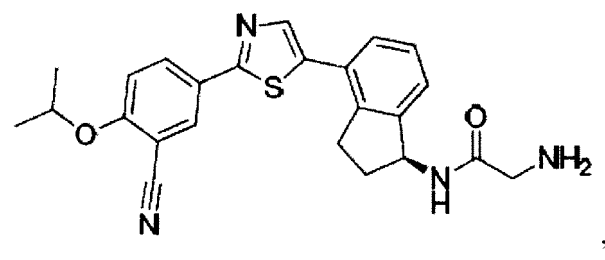
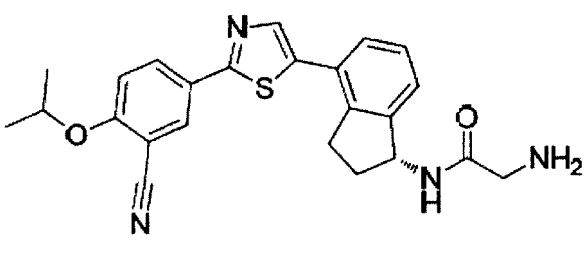
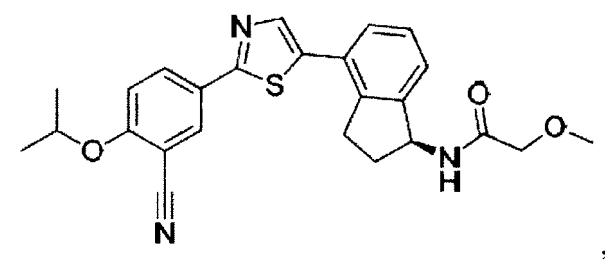
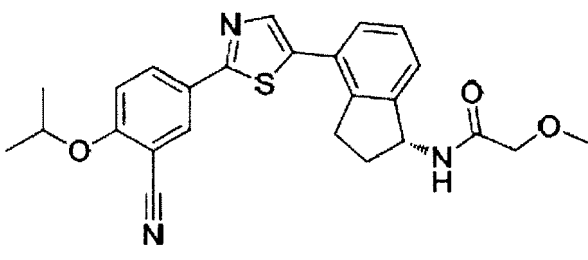
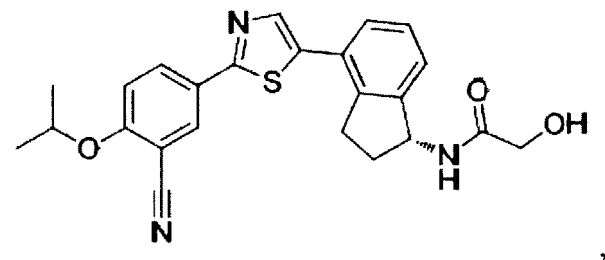
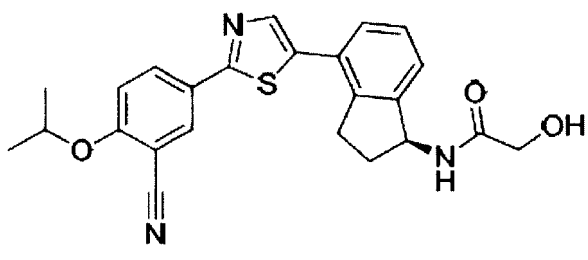
50

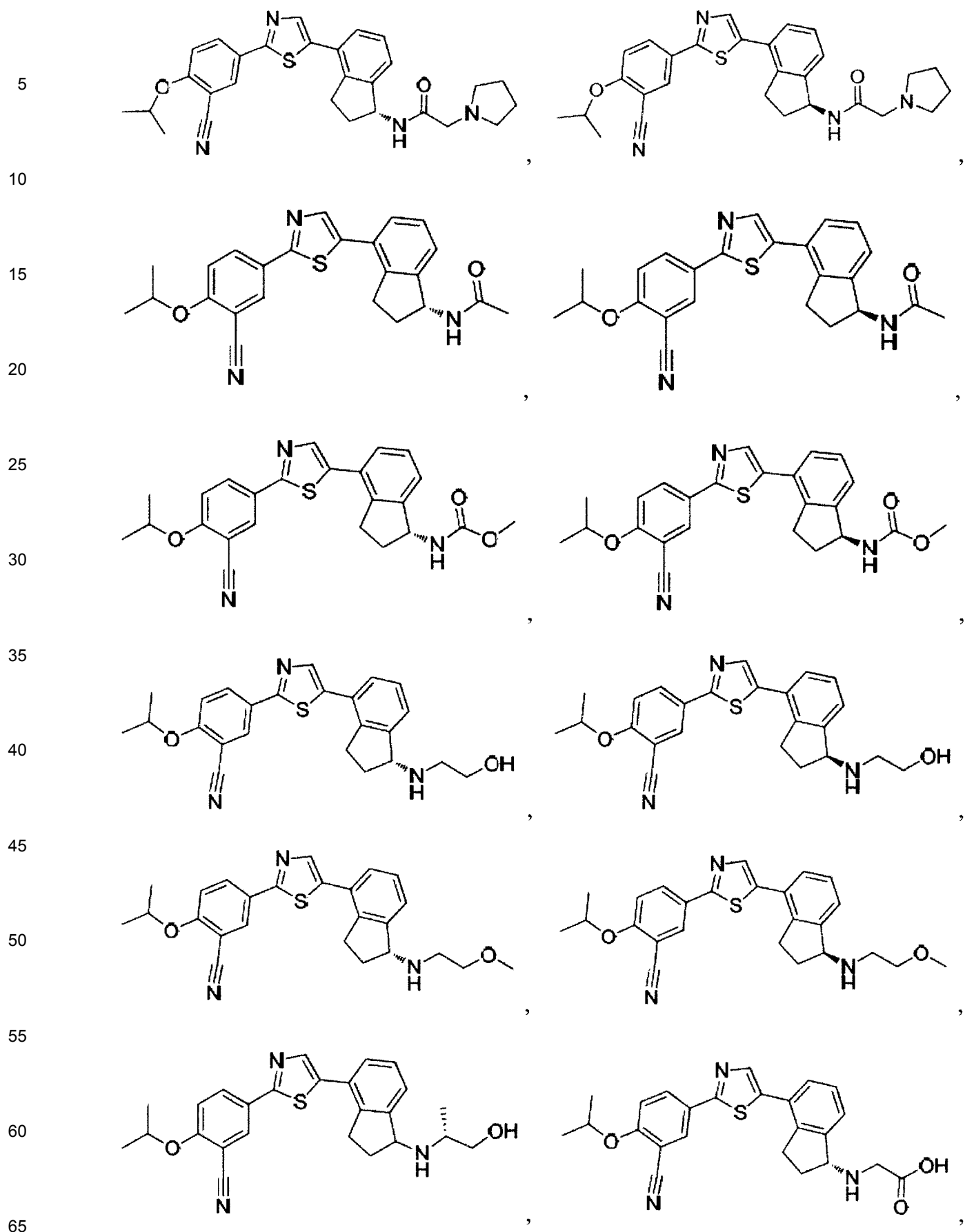


60

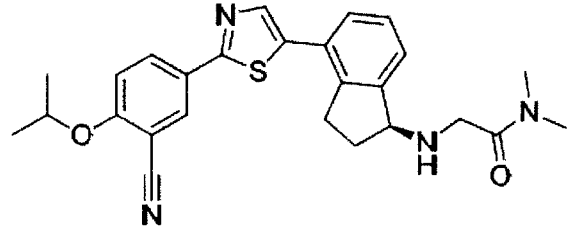
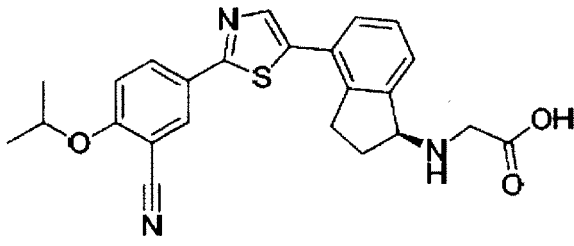
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

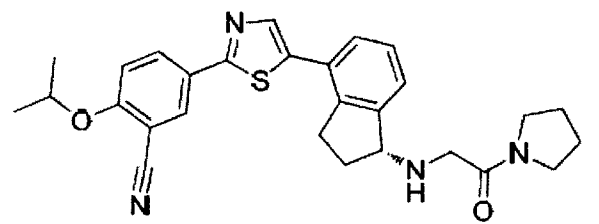
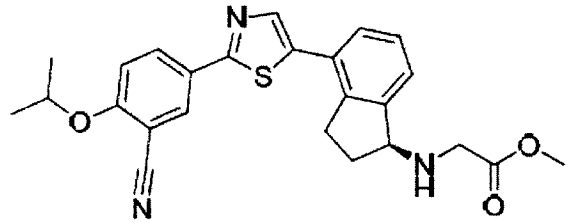




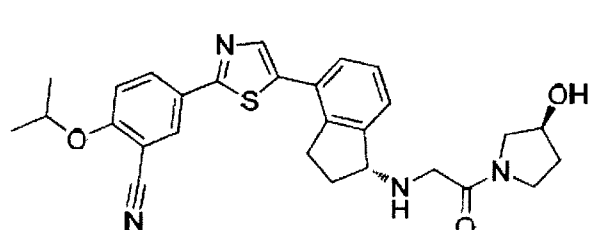
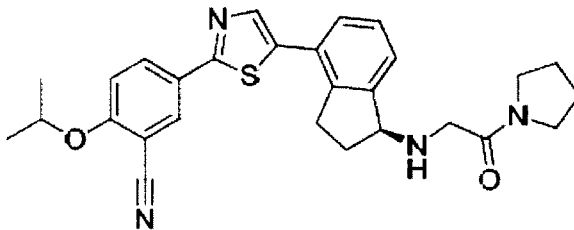
5



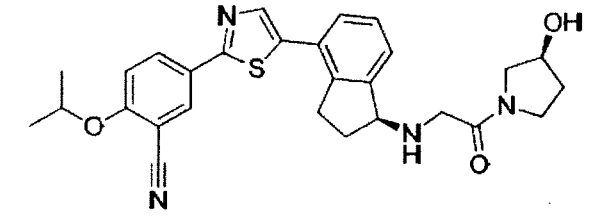
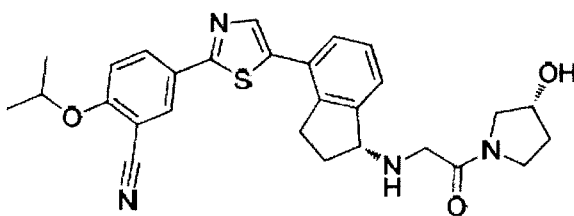
10



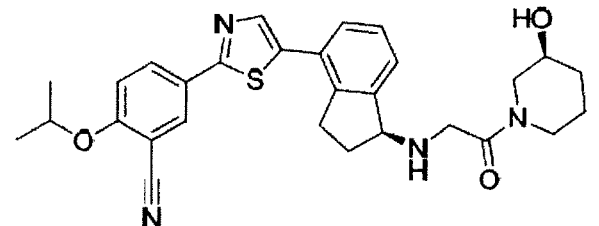
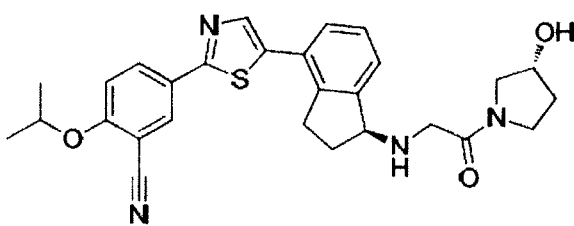
20



30



35

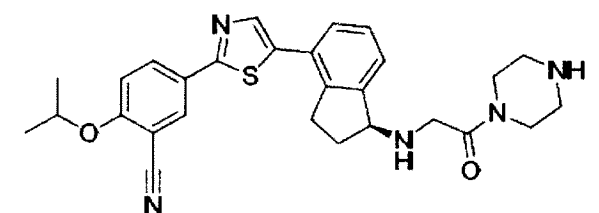
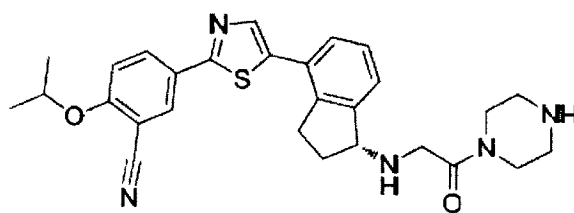


40

45

50

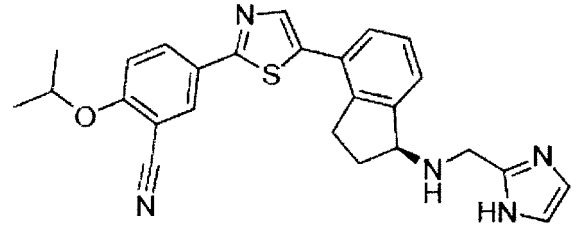
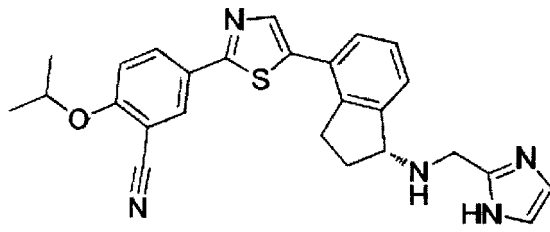
55



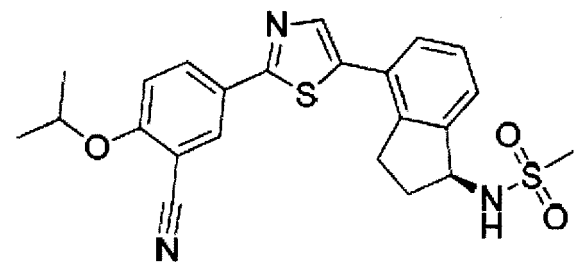
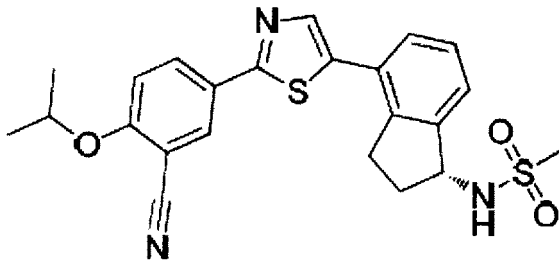
60

65

5

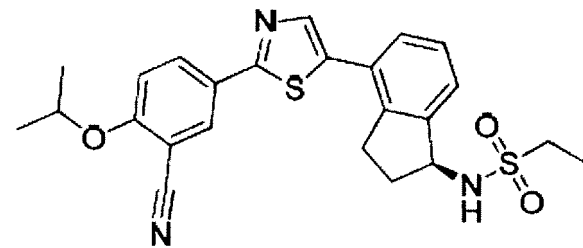
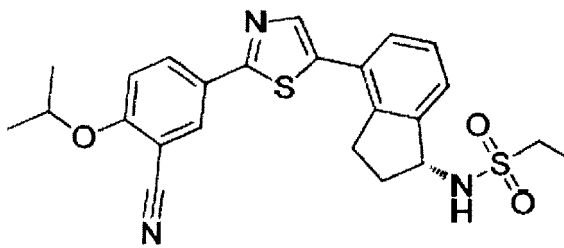


10



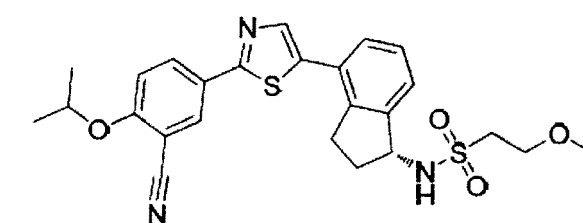
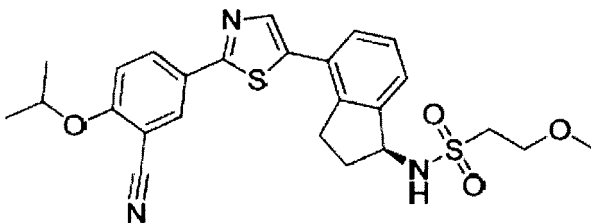
20

25



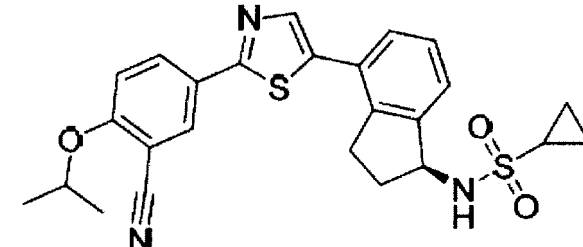
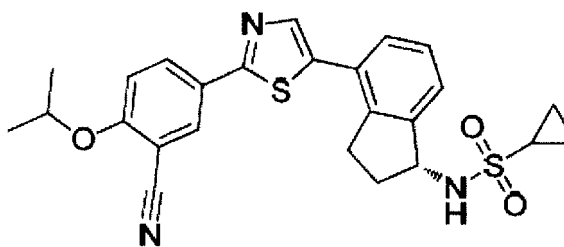
30

35



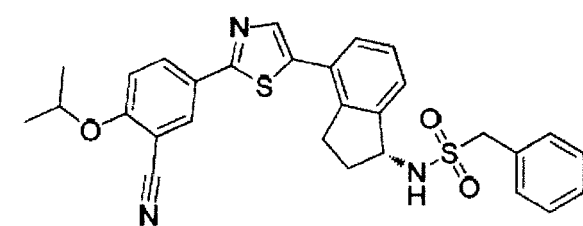
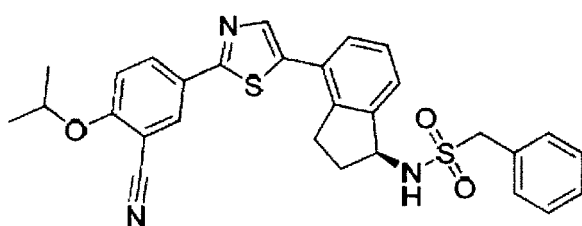
40

45



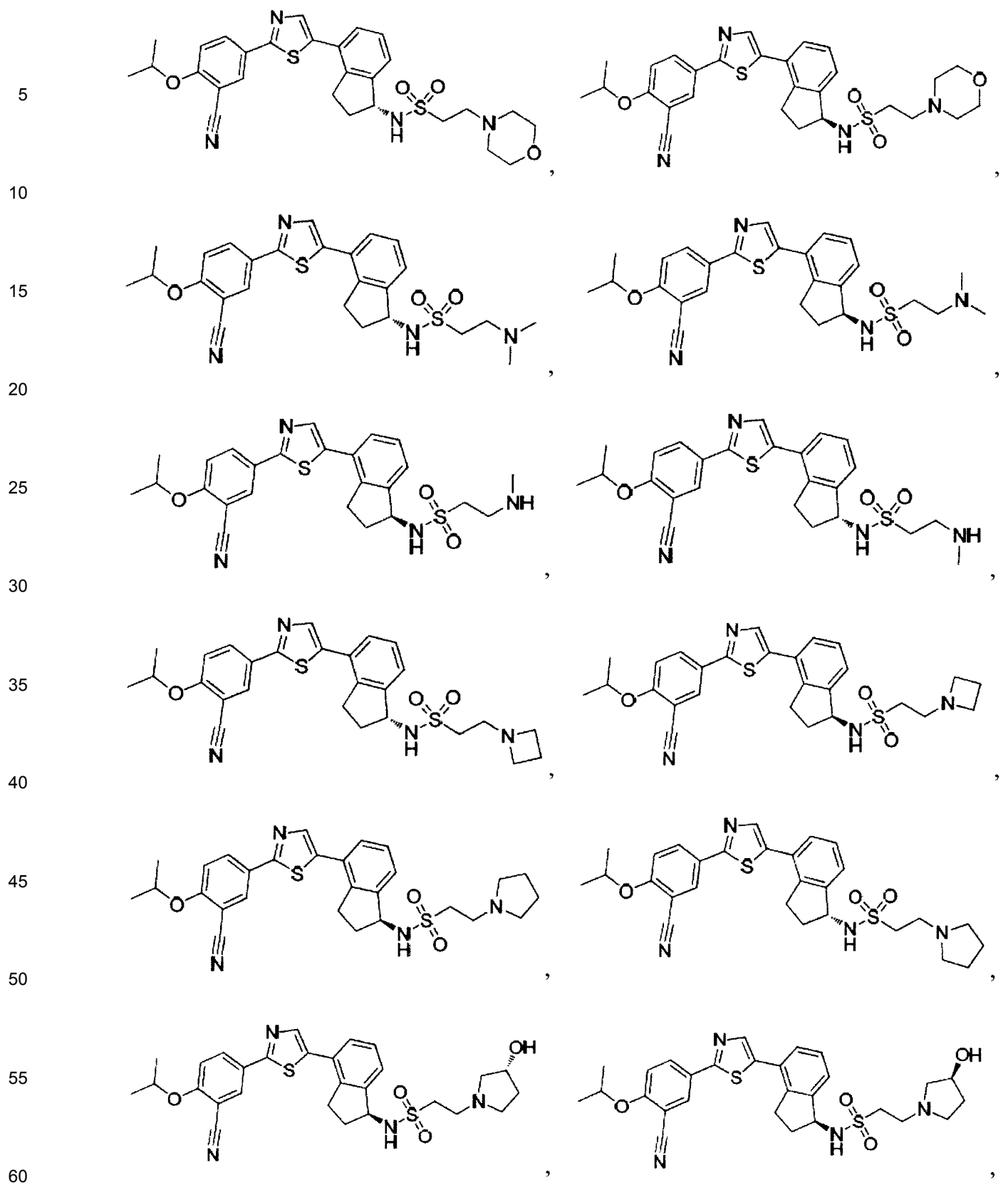
50

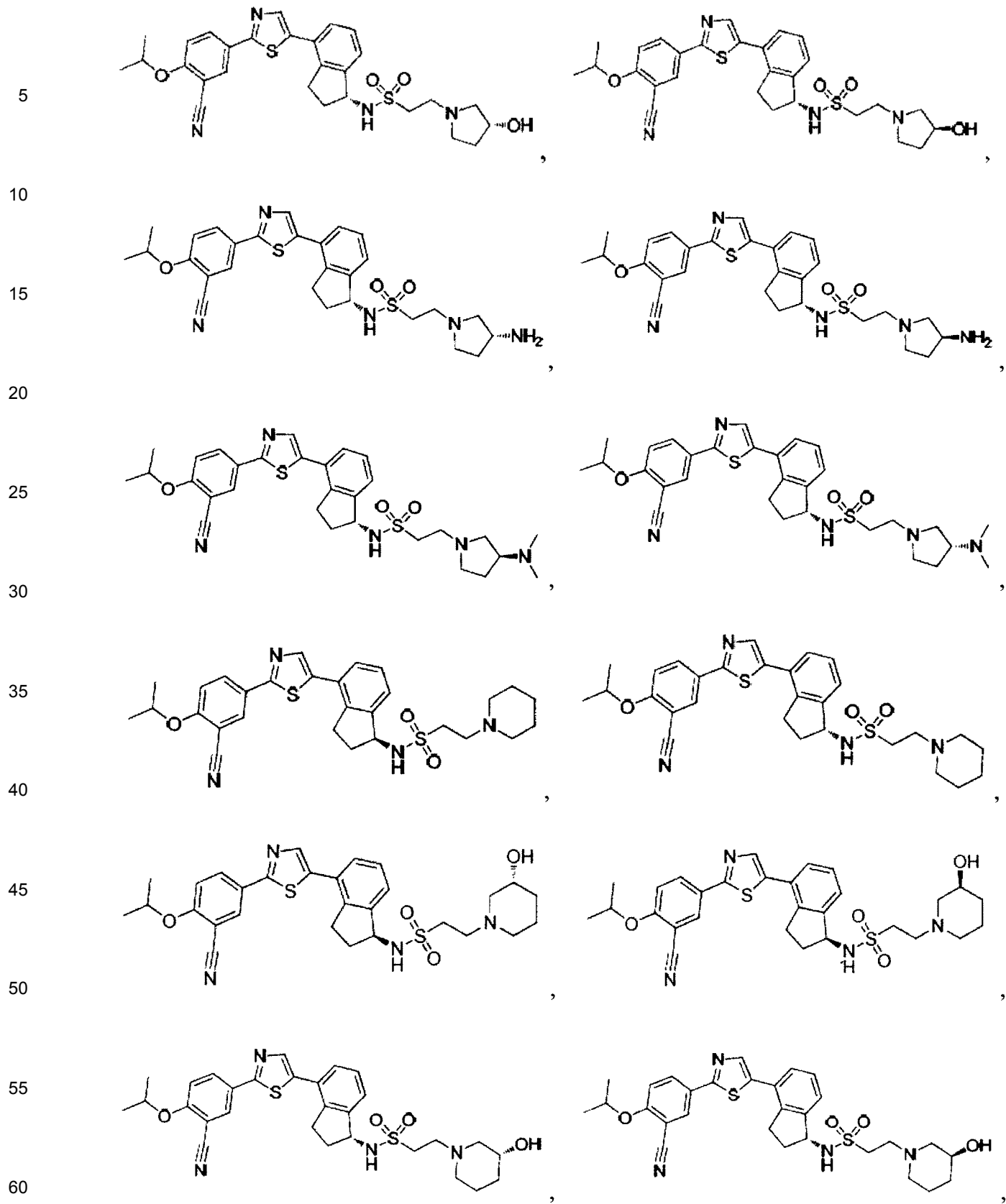
55



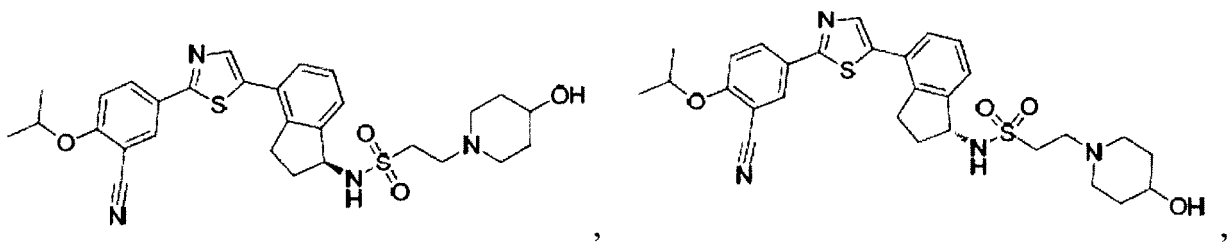
60

65

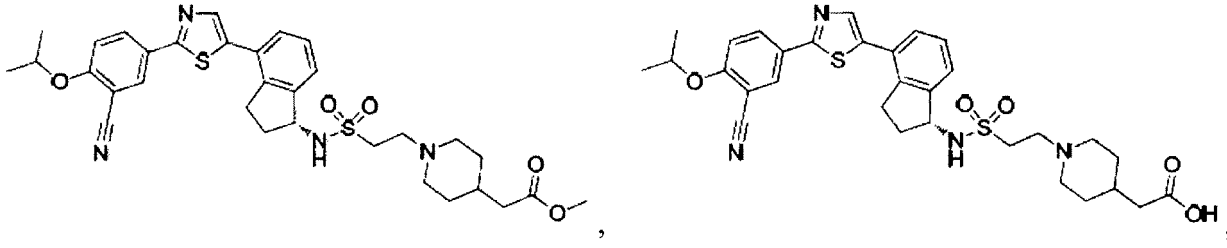




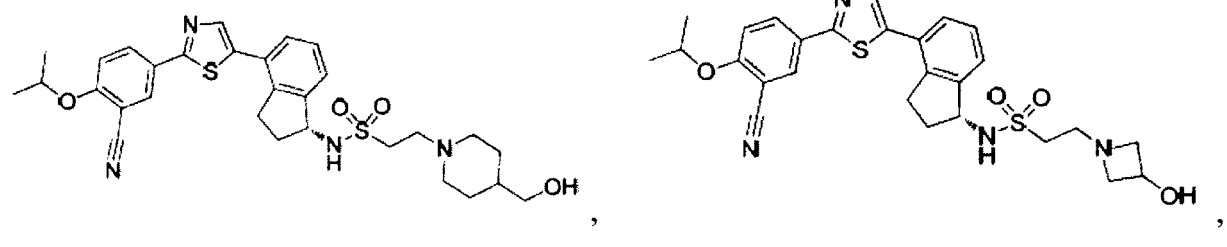
5



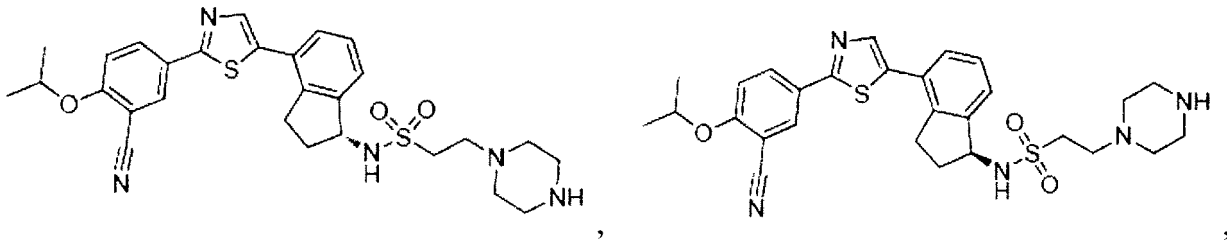
10



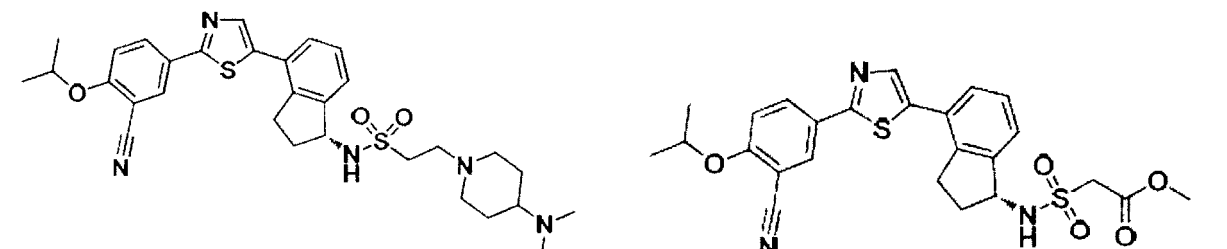
15



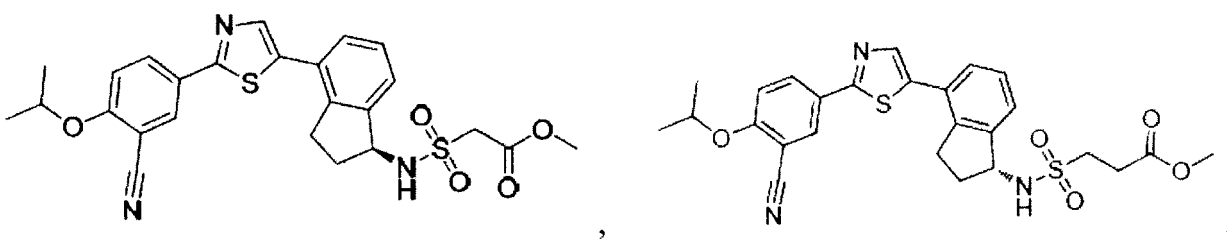
20



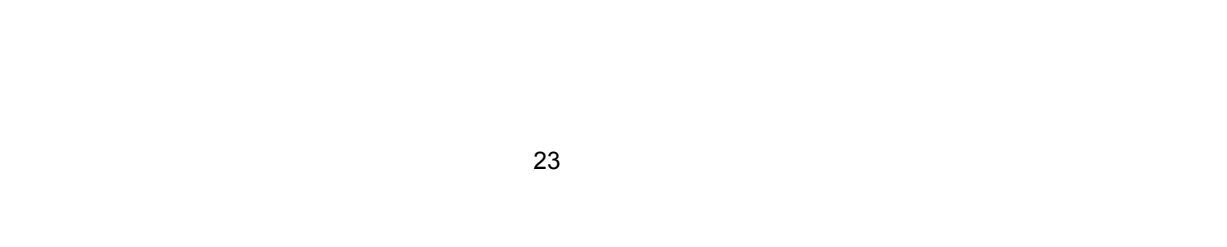
25



30



35



40

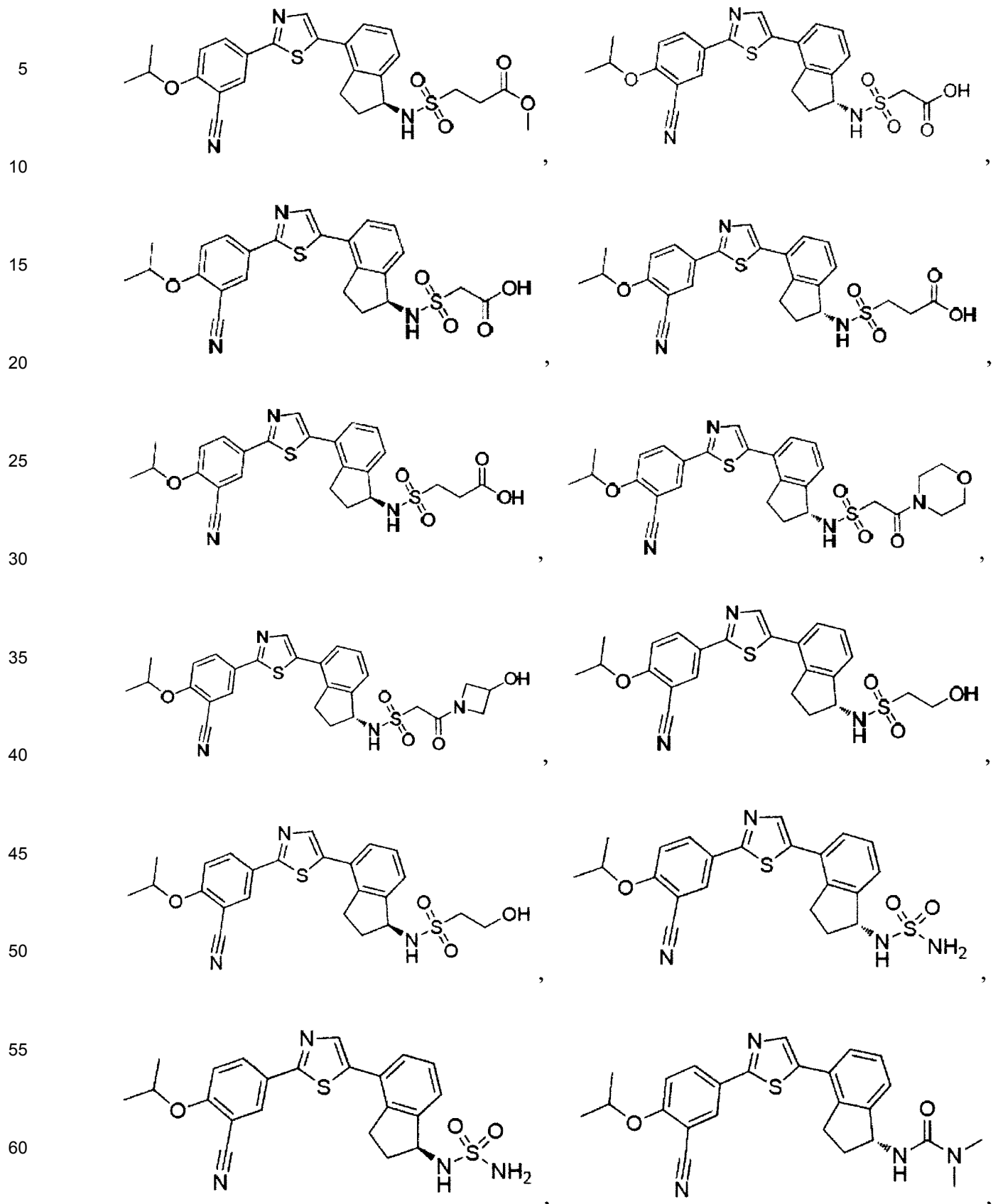
45

50

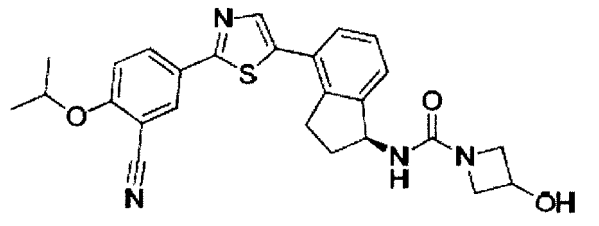
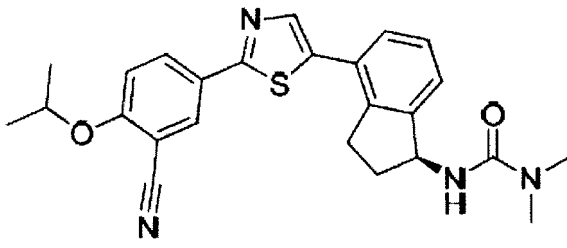
55

60

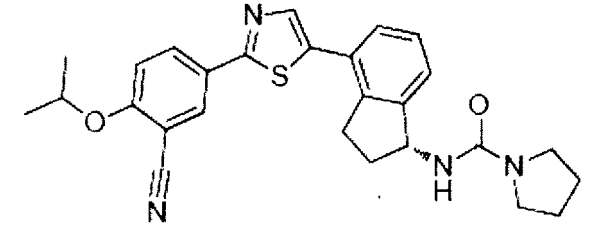
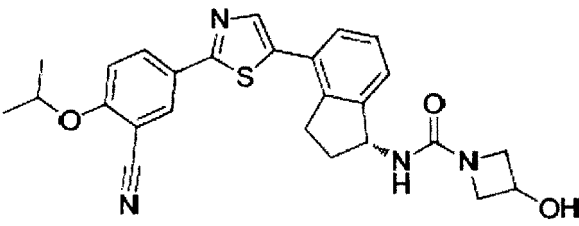
65



5



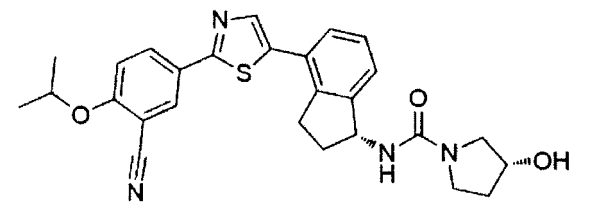
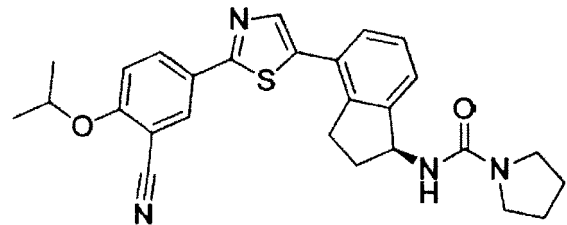
10



15

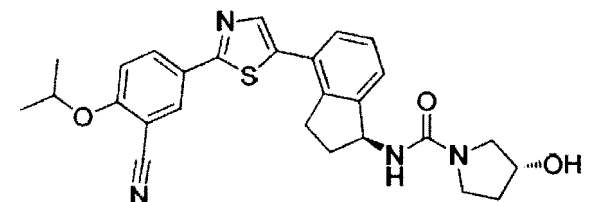
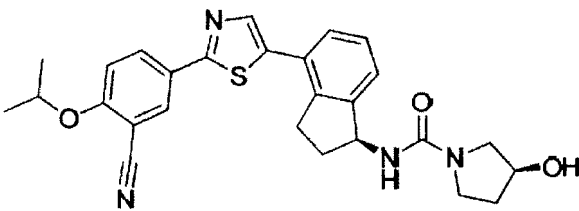
20

25



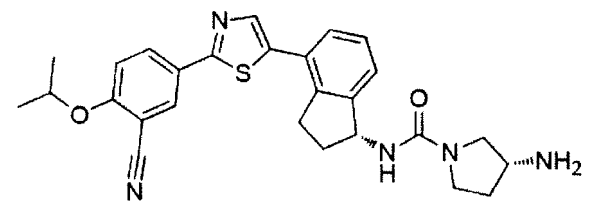
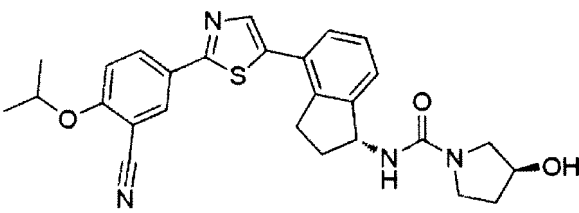
30

35



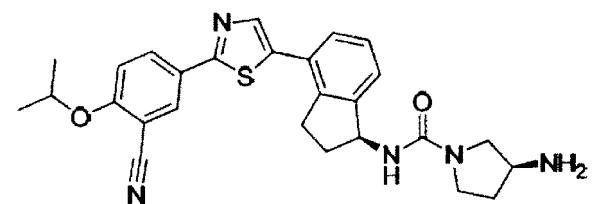
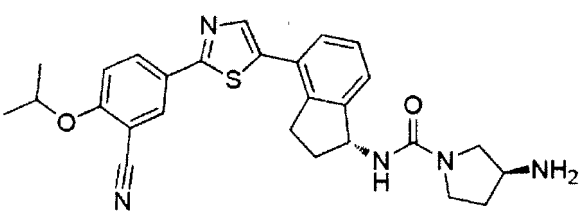
40

45



50

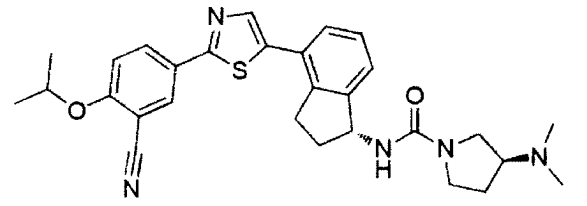
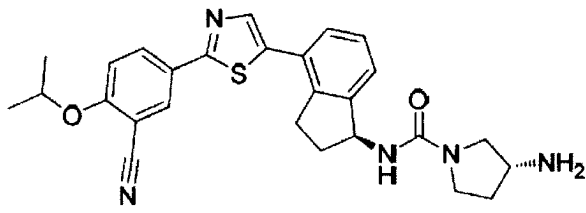
55



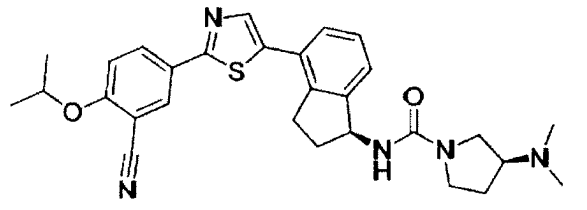
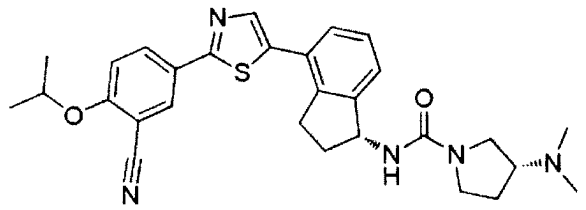
60

65

5

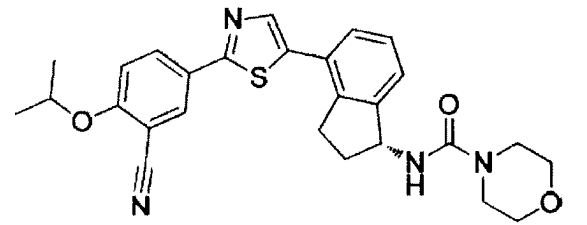
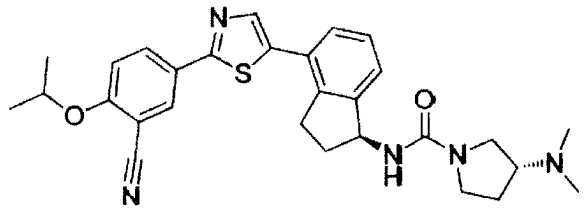


10



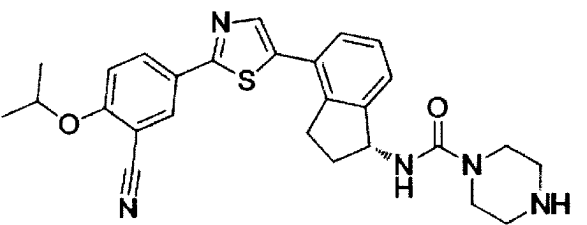
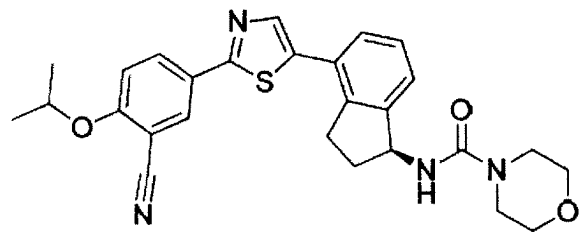
15

20



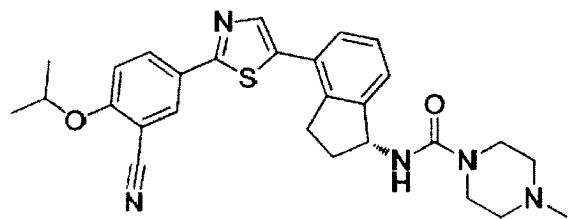
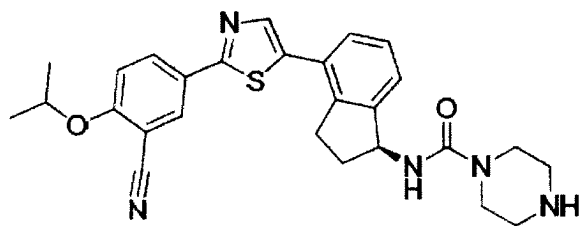
25

30



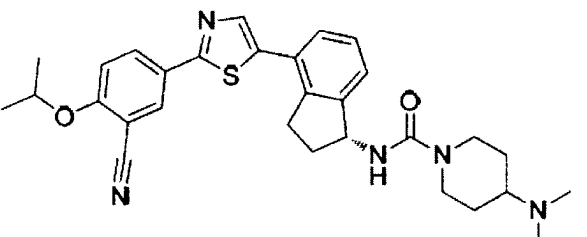
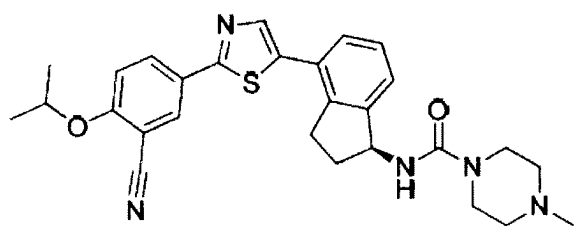
35

40



45

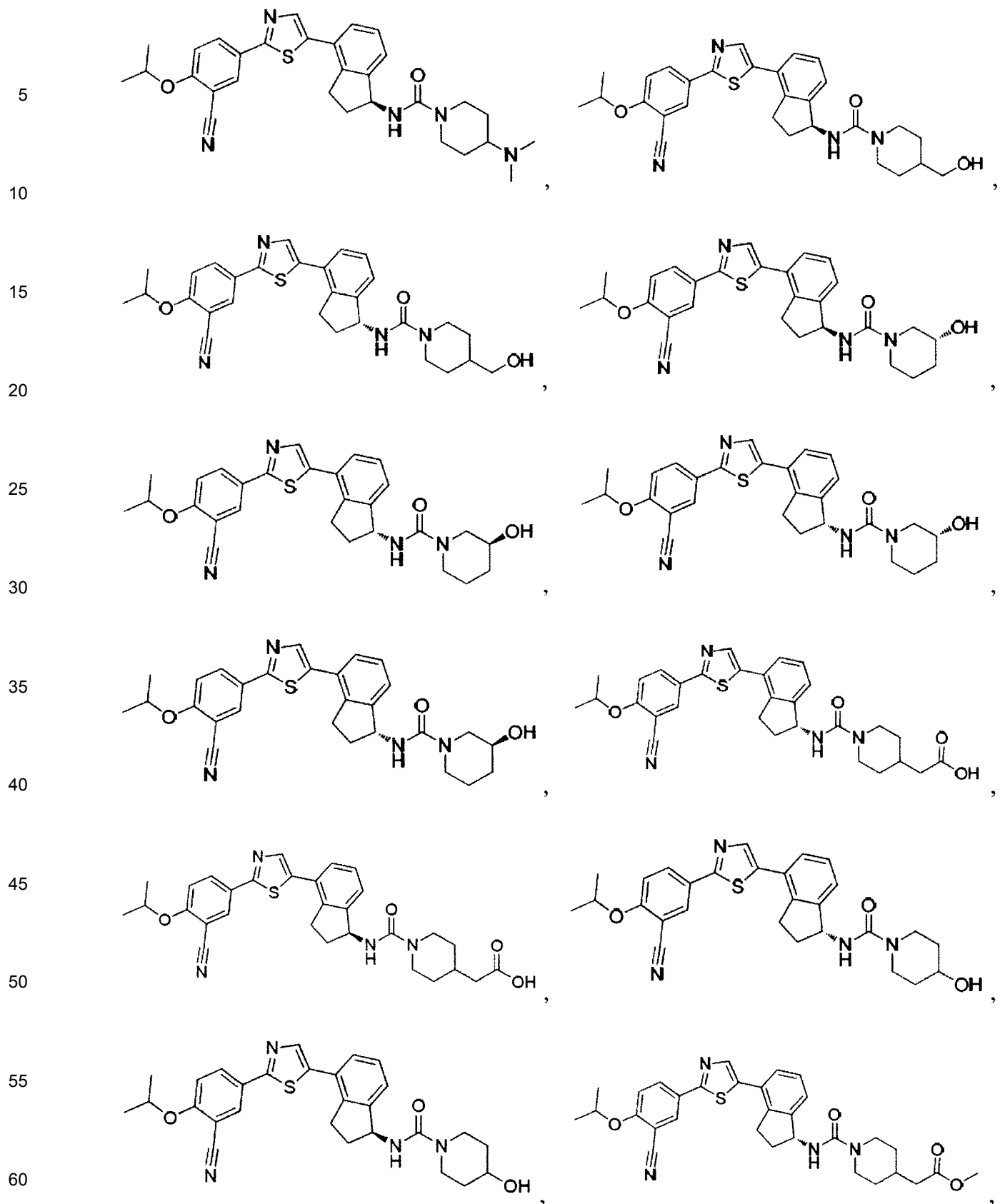
50



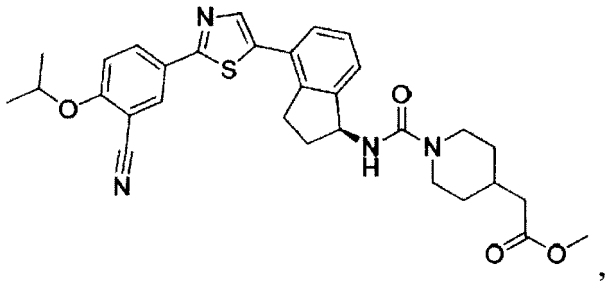
55

60

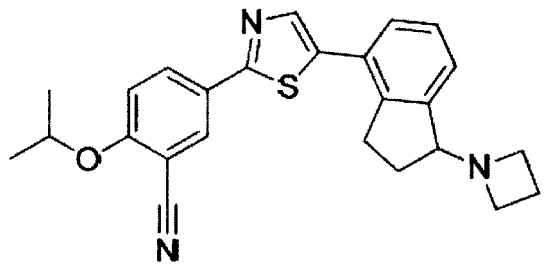
65



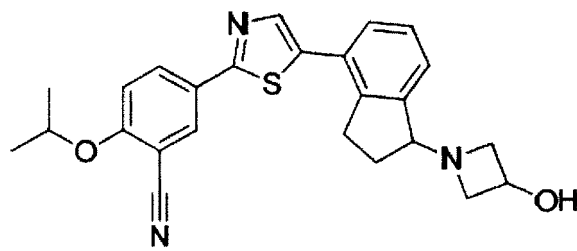
5



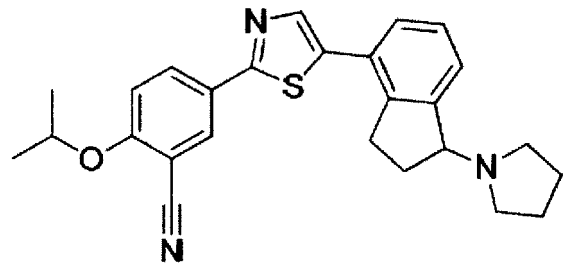
10



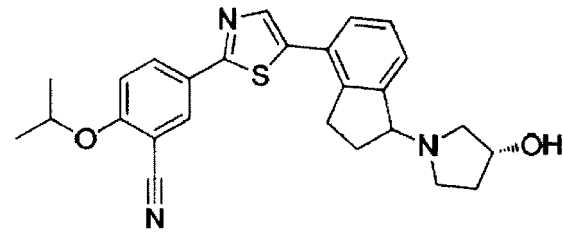
15



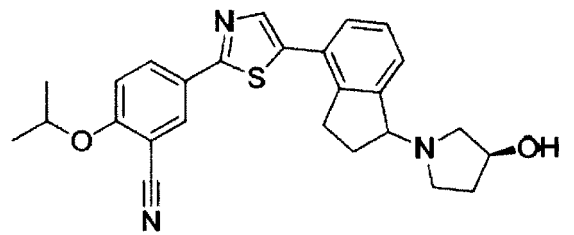
20



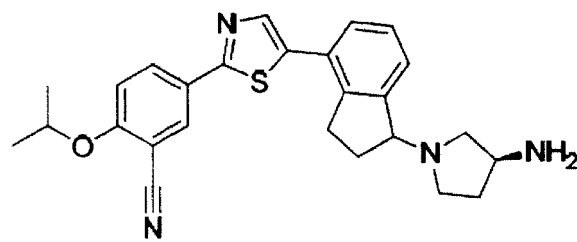
25



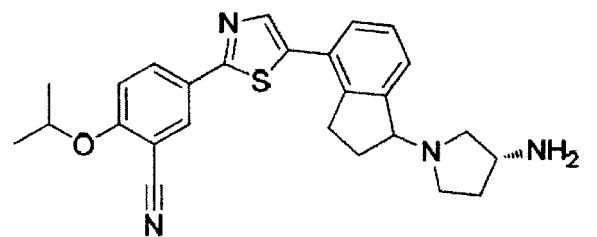
30



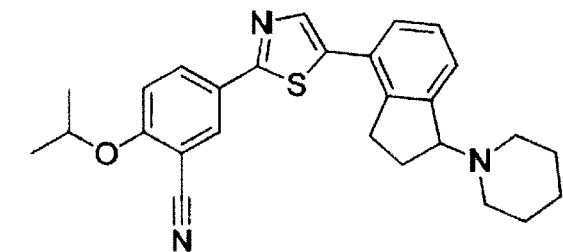
35



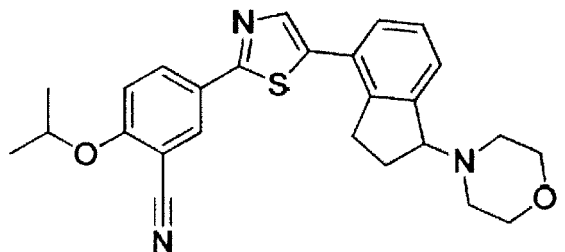
40



45



50

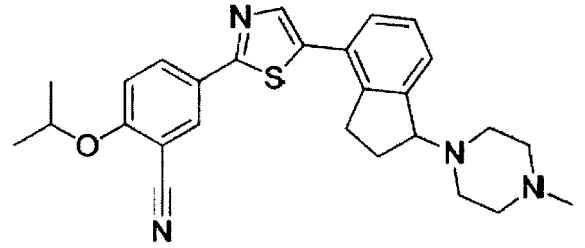
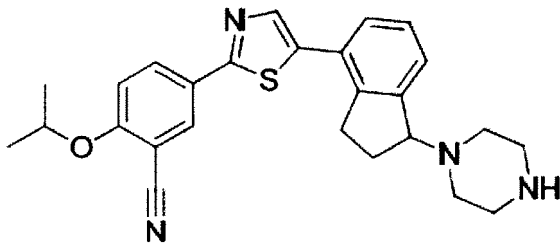


55

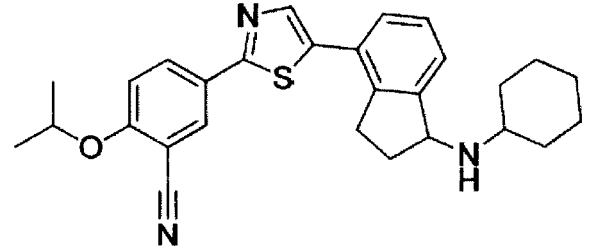
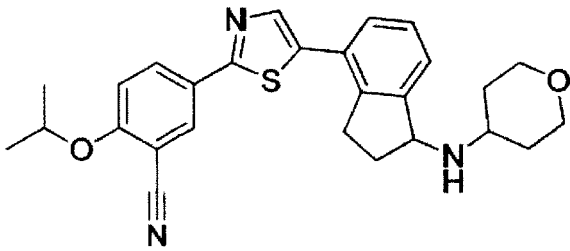
60

65

5

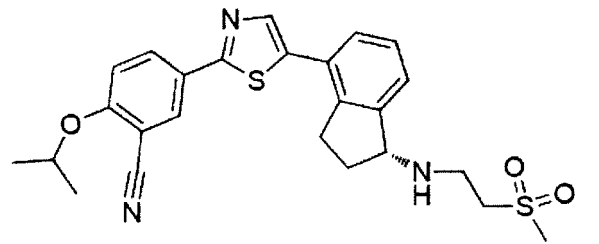
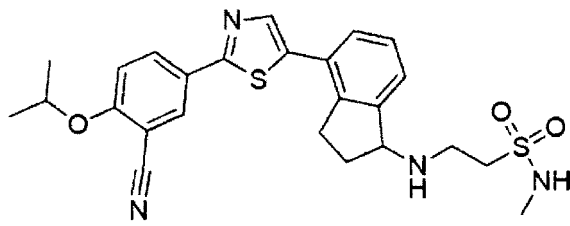


10



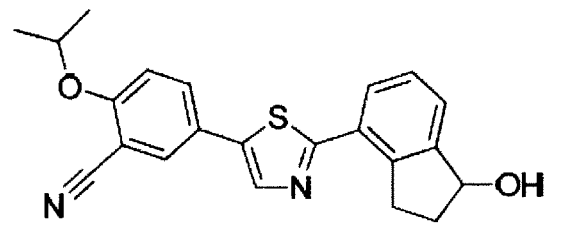
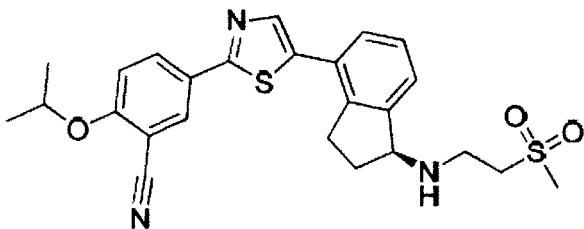
20

25



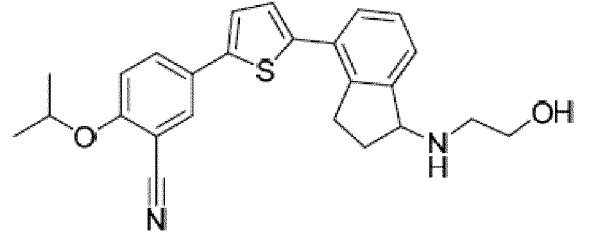
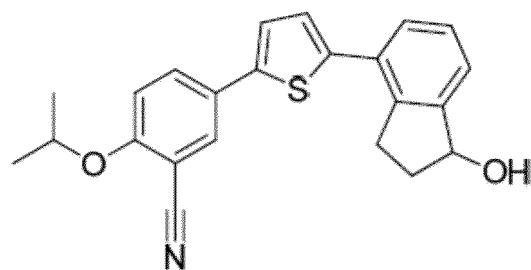
30

35



40

45

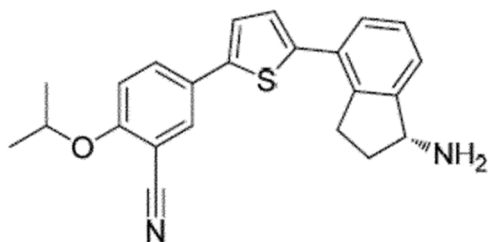


50

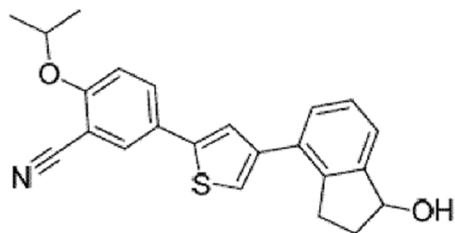
60

65

5

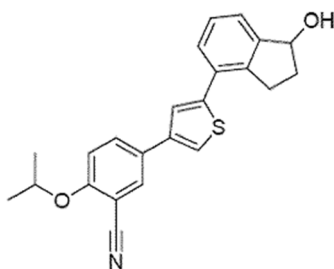


10



15 y

15



20

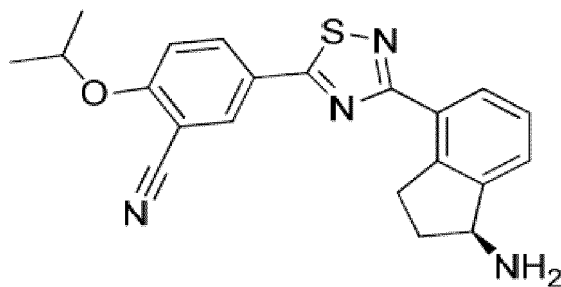
25

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, o profármaco del mismo. En ciertas de tales realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado entre los compuestos 43, 46, 47, 56, 58, 166, 172, 186 y 246 o cualquier sal, éster, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, homólogo o sal farmacéuticamente aceptable. profármaco del mismo. En ciertas de tales realizaciones, la divulgación proporciona el compuesto 43, 46, 166 o 246 o cualquier sal, éster, tautómero, solvato, hidrato, homólogo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

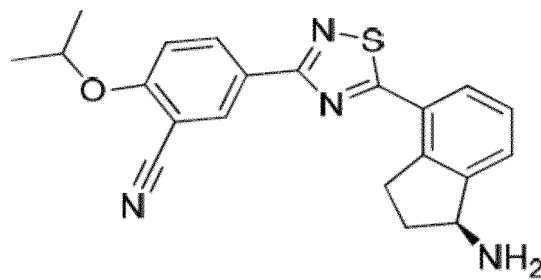
35

[0057] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona uno o más de **los compuestos 307-314**:

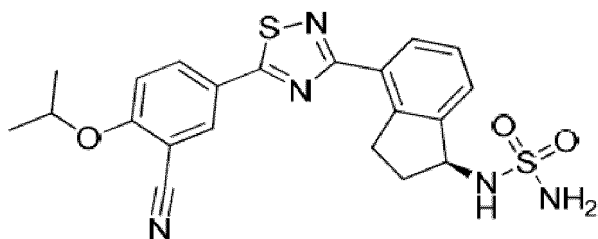
40



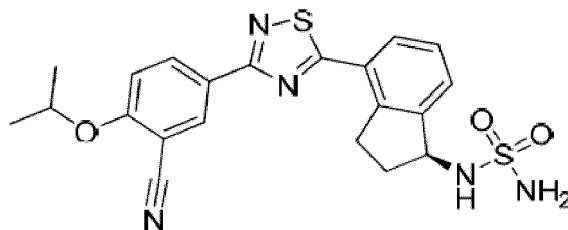
45



50



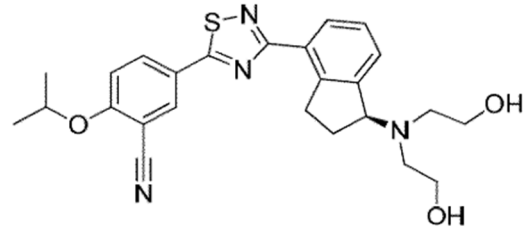
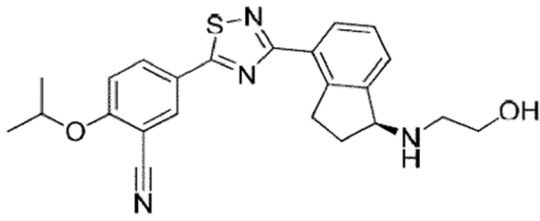
55



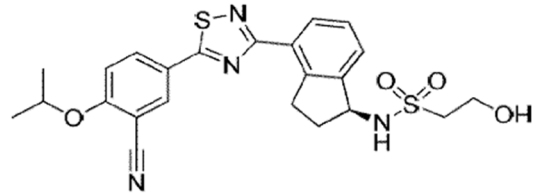
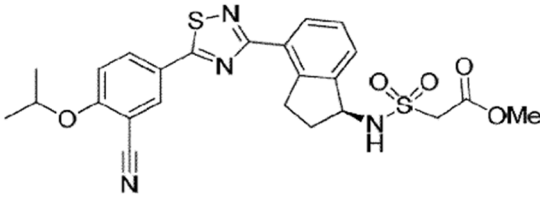
60

65

5



10



15

20

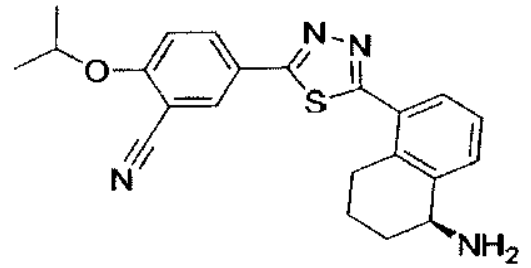
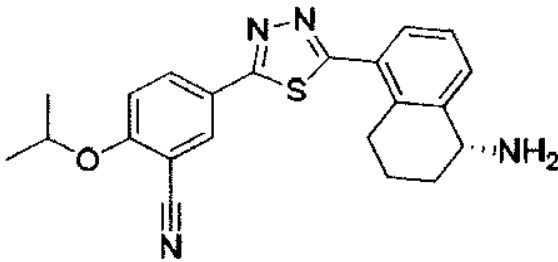
y

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

25

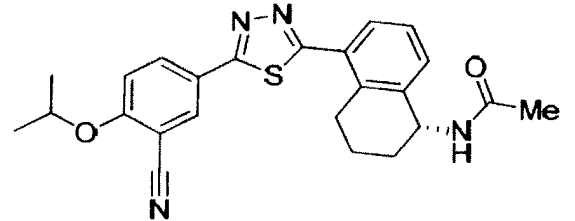
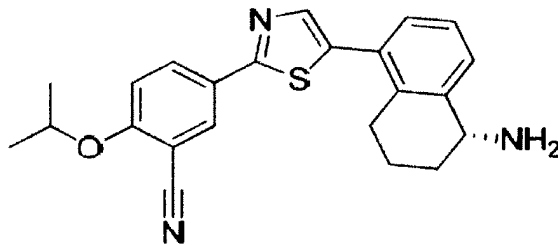
[0058] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona uno o más de los compuestos 228-261, 265-267 y 274-306, y en ciertas realizaciones, la invención proporciona uno o más de los compuestos 262-264 y 268-273:

30



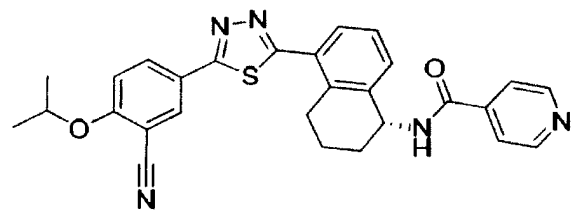
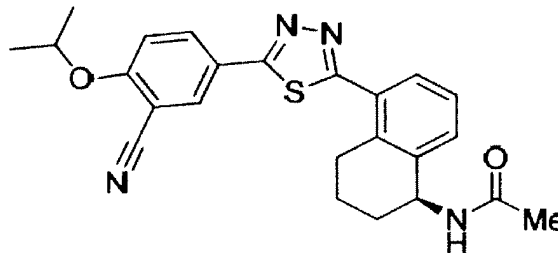
35

40



45

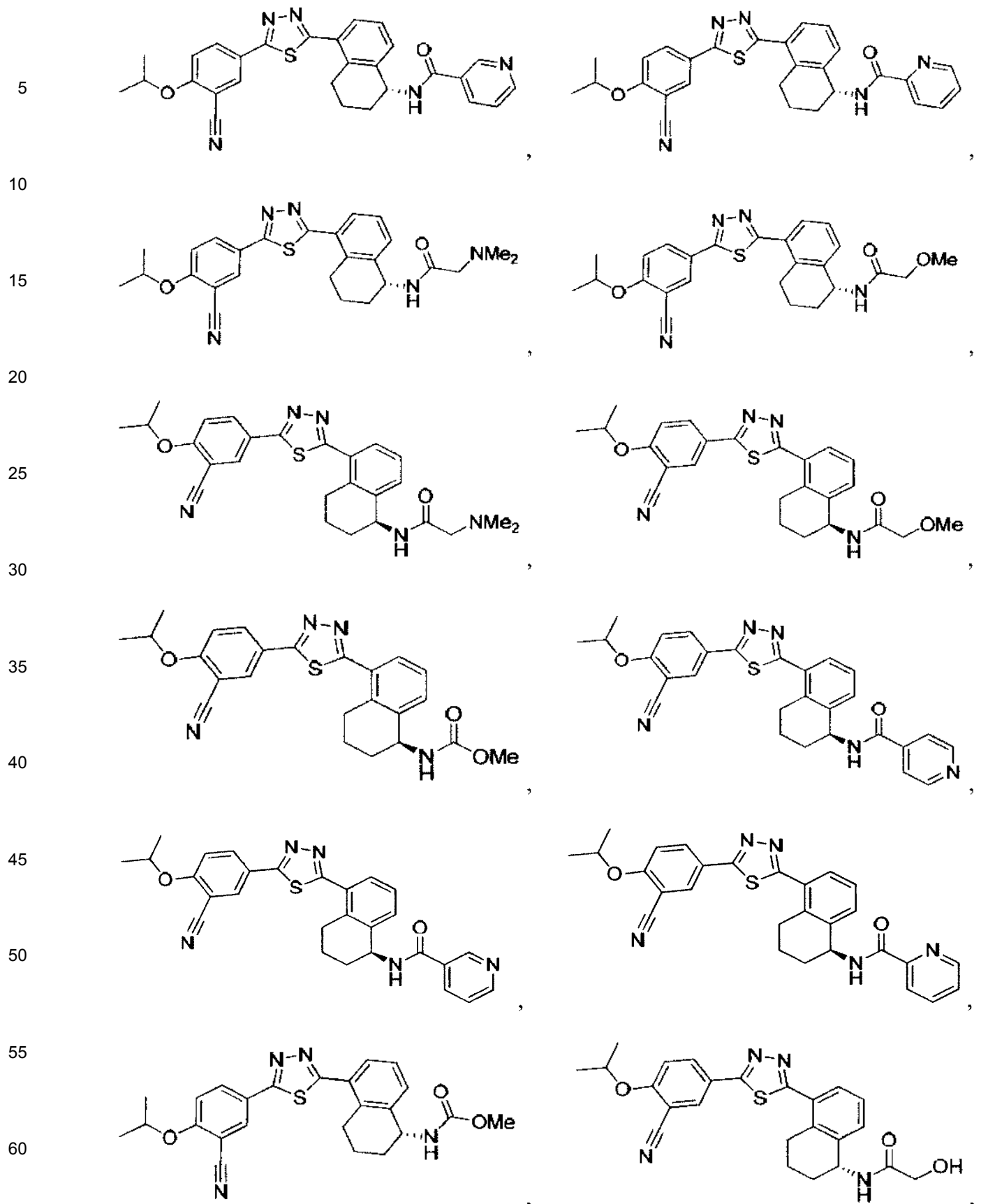
50



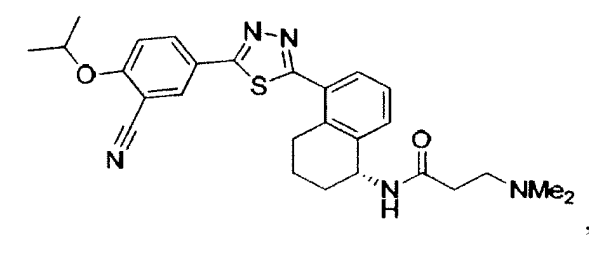
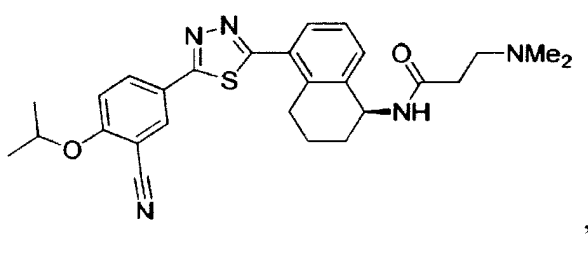
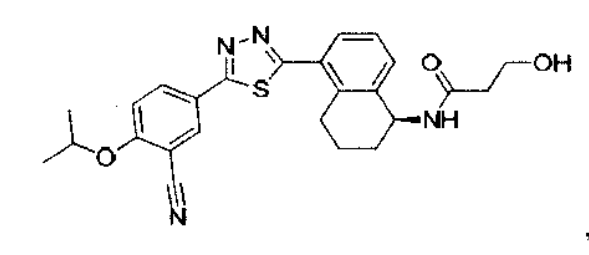
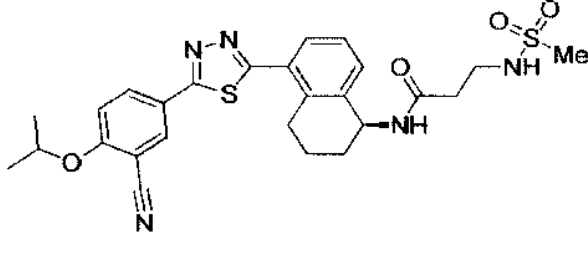
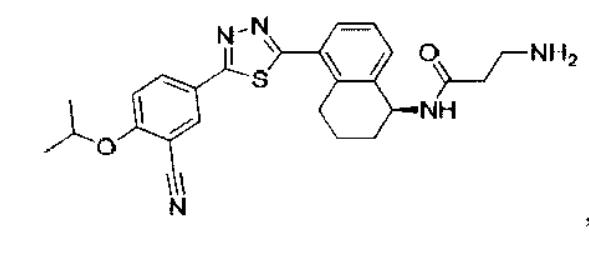
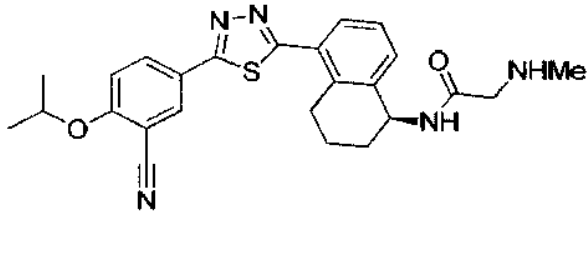
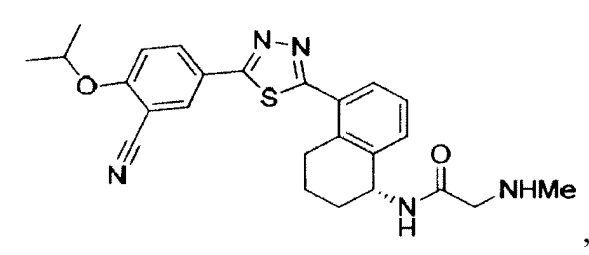
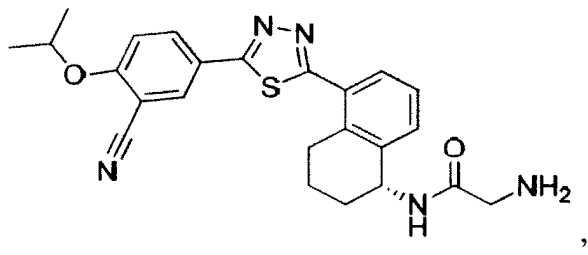
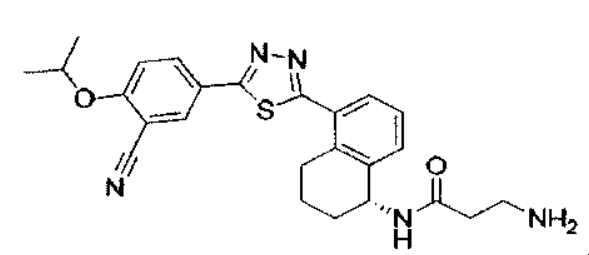
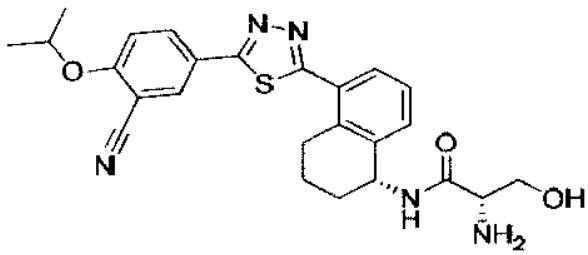
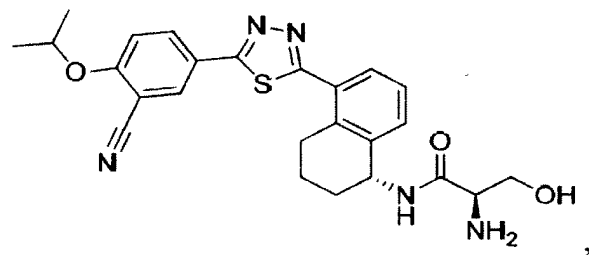
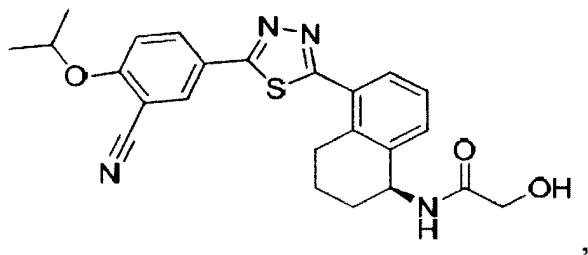
55

60

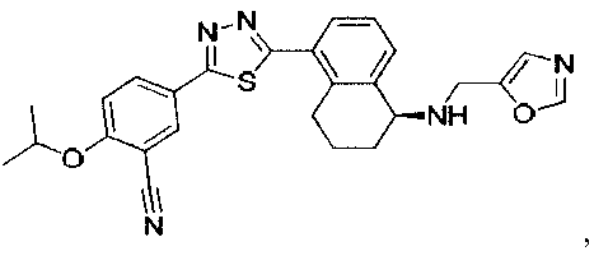
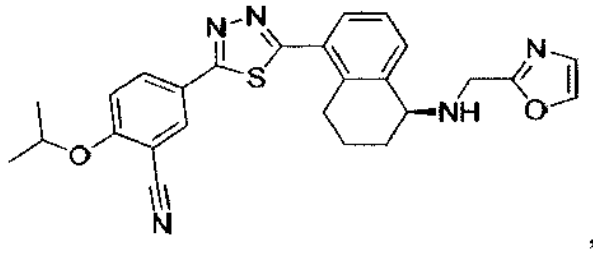
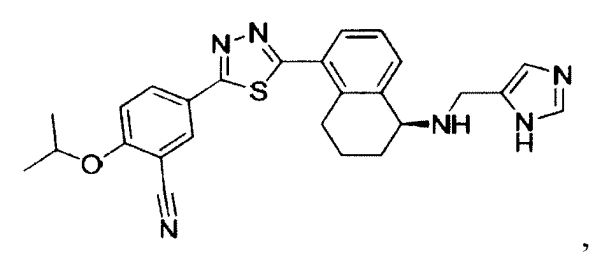
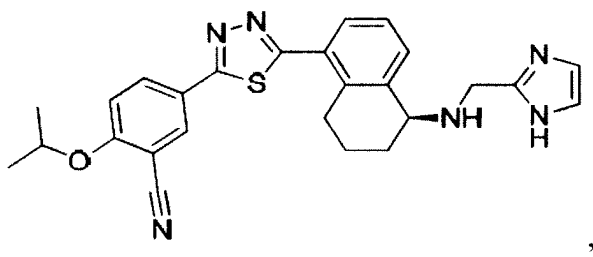
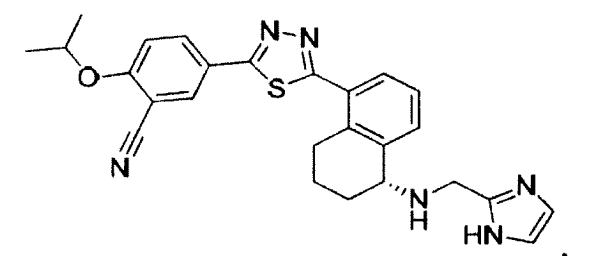
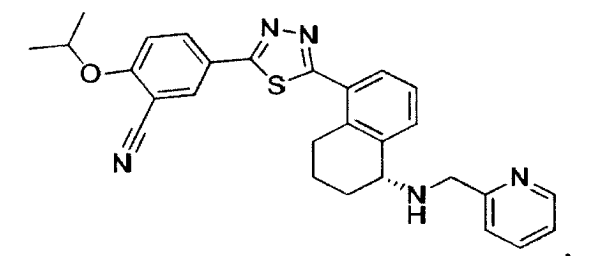
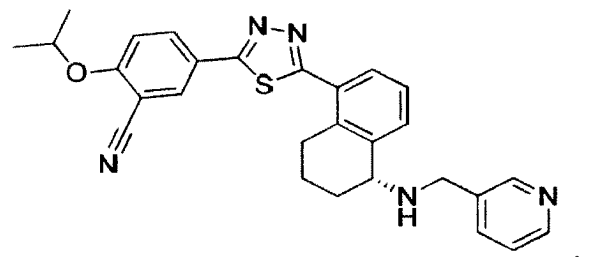
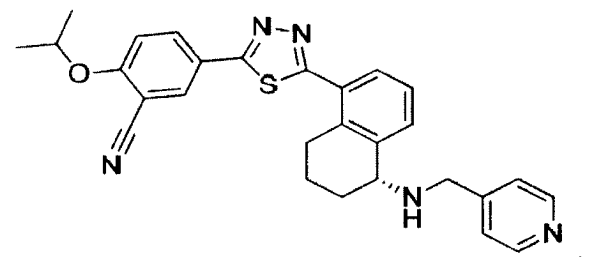
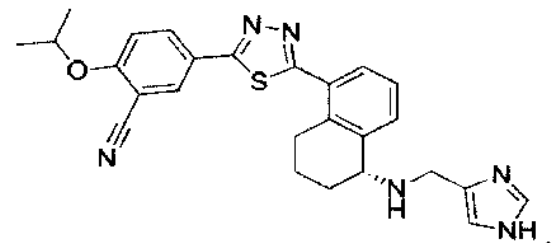
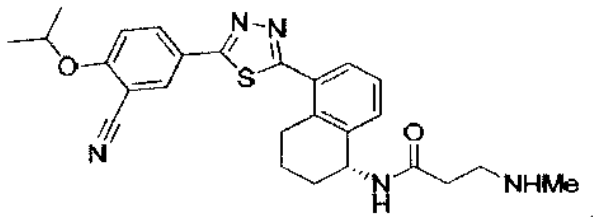
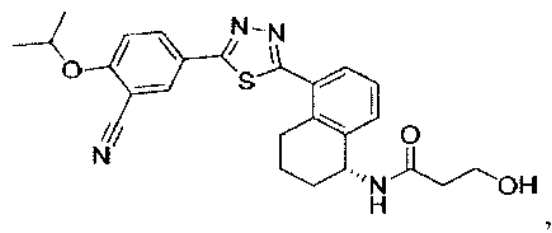
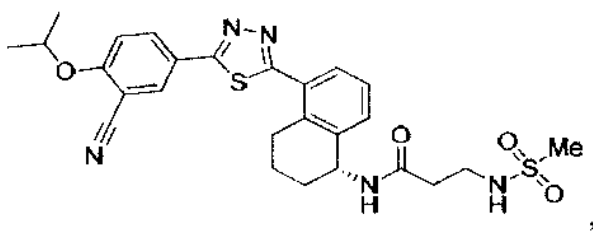
65

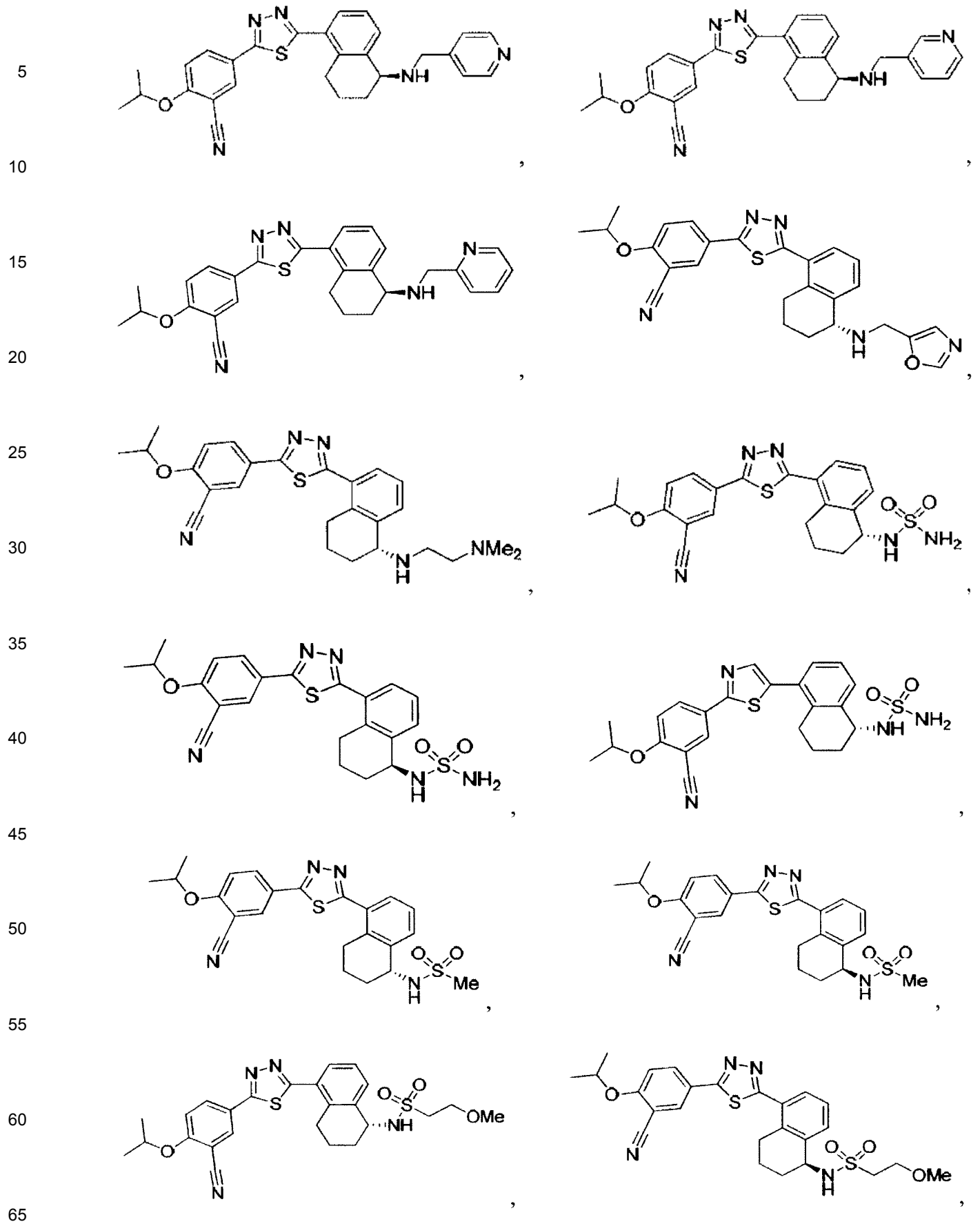


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

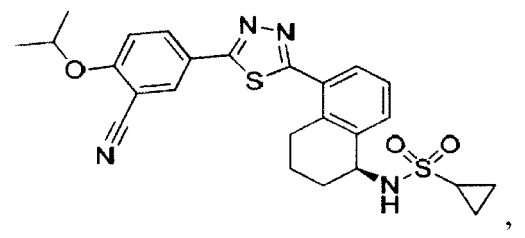
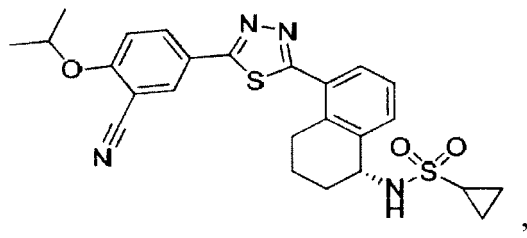


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

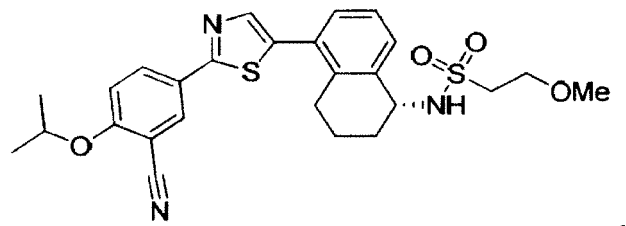
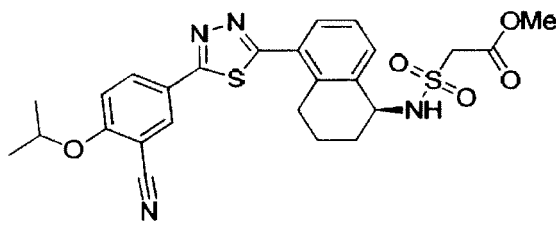




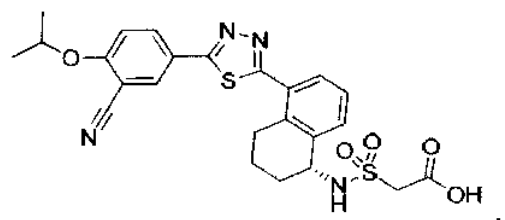
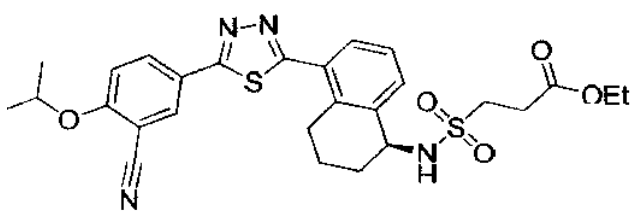
5



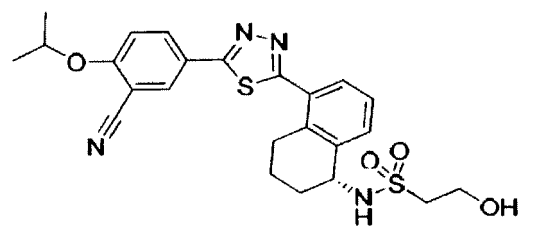
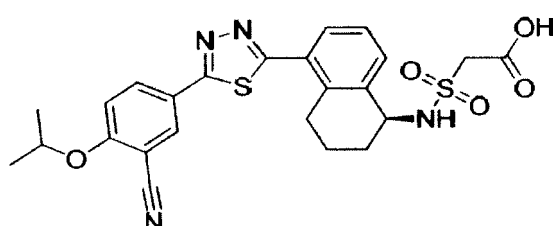
10



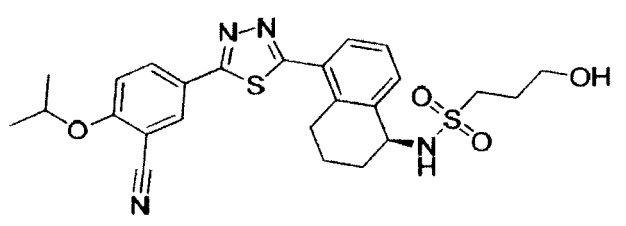
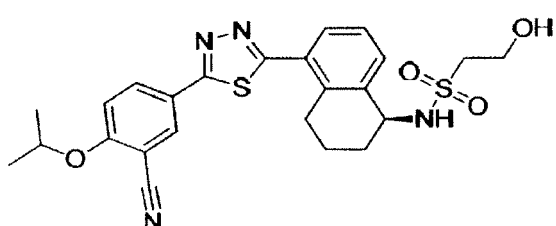
20



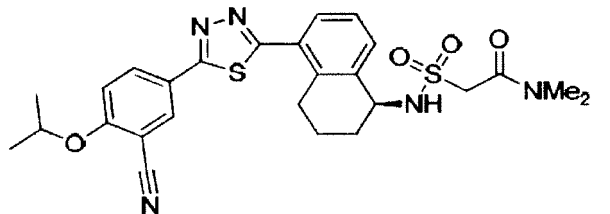
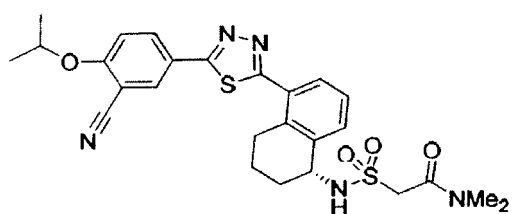
30



40



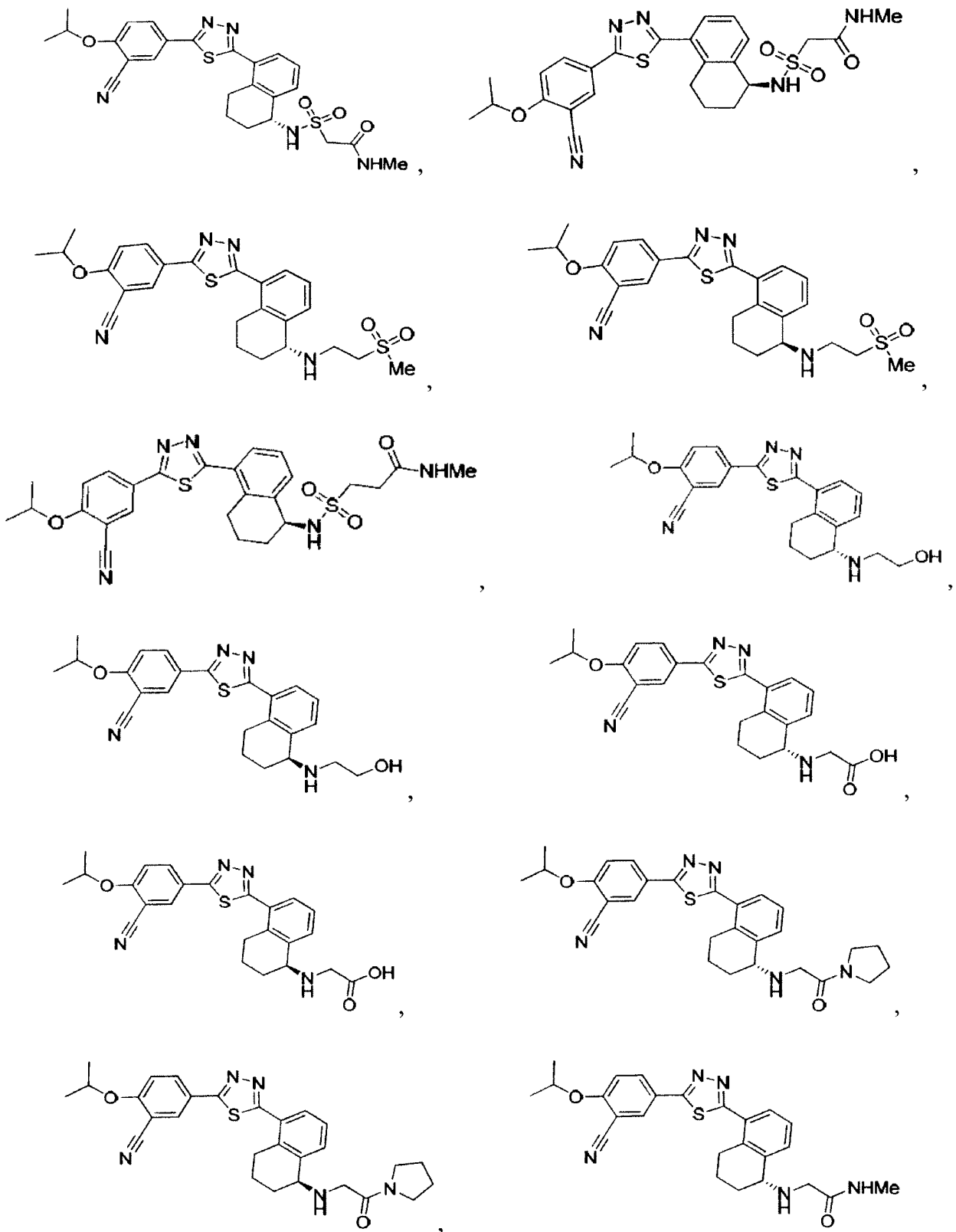
50

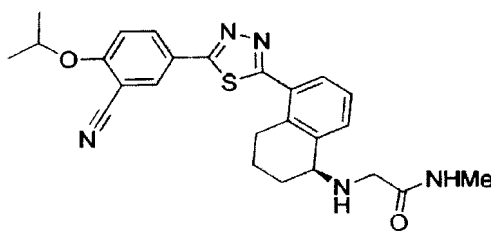


60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





5
10 o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0059] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la invención de Fórmula I en donde el compuesto tiene al menos un centro quiral y es sustancialmente enantioméricamente puro.

15 **[0060]** En otras realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención de Fórmula I y se proporciona un excipiente adecuado.

20 **[0061]** En otras realizaciones, una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y se proporciona un segundo medicamento. En otras realizaciones más, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento en donde el segundo medicamento está médicamente indicado para el tratamiento de esclerosis múltiple, rechazo de trasplante o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

25 **[0062]** En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método de uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento.

30 **[0063]** En ciertas realizaciones de la descripción de un método de activación o agonismo de un receptor de esfingosina-1-fosfato del subtipo 1 poniéndose en contacto con el subtipo de receptor 1 con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En realizaciones adicionales de la divulgación, se proporciona un método de activación o agonismo de un subtipo 1 del receptor de fosfato de esfingosina 1 poniendo en contacto el subtipo 1 del receptor con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, en donde el compuesto activa o agoniza la esfingosina-1 del subtipo 1 de receptor de fosfato en mayor medida que el compuesto activa o agoniza un receptor de fosfato de esfingosina 1 de subtipo 3. En otras realizaciones de la descripción, se proporciona un método de activación o agonismo de un subtipo 1 del receptor de fosfato de esfingosina 1 contactando el subtipo 1 de receptor con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, en donde el subtipo 1 de receptor de esfingosina-1-fosfato está dispuesto dentro de un mamífero vivo.

35 **[0064]** En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método para el tratamiento de una malcondición en un paciente para el que se indica médicamente la activación o agonismo de una esfingosina-1-fosfato subtipo de receptor 1, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al paciente con una frecuencia y durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente. En realizaciones adicionales de la divulgación, se proporciona un método para el tratamiento de una condición inadecuada en un paciente para el cual la activación o agonismo de un receptor de esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicado, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al paciente con una frecuencia y durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente, en donde la activación selectiva o el agonismo de un receptor S₁P de subtipo 1 con respecto a otros subtipos de receptor S₁P está médicamente indicado. En otras realizaciones adicionales de la divulgación, se proporciona un método para el tratamiento de una malcondición en un paciente para el cual la activación o agonismo de un receptor de esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicado, administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la invención al paciente con una frecuencia y durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente, en donde la malcondición comprende el rechazo de órganos o tejidos trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante; síndromes autoinmunes, incluida la artritis reumatoide; síndrome de dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; influenza; cáncer; eritematoso sistémico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I y II; uveítis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielitis alérgica; vasculopatía crónica por aloinjerto; enfermedades autoinmunes posinfecciosas, incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel; manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente; psoriasis; dermatitis atópica; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eccematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo penfigoide ampoloso; epidermolísis ampolosa; urticaria; angioedema; vasculitis eritema; eosinofilia cutánea; acné; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis queratitis herpética; distrofia epitelial corneae; 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 la vía aérea; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; polvo de asma; asma crónica o inveterada; asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias; bronquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedades celiacas; proctitis; gastroenteritis

eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón gordo; miocarditis; infarto cardiaco; arteriosclerosis; síndrome de aortitis; caquexia debido a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; Enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplásica; idiopática púrpura trombocitopénica; anemia hemolítica autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; sarcoidosis pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; esclerodermia granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de encía, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dentis; alopecia de patrón masculino o alopecia senilis; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; insuficiencia suprarrenal crónica; la enfermedad de Addison; lesión por isquemia-reperfusion de órganos que se produce tras la preservación; choque de endotoxina; colitis pseudomembranosa; colitis causada por drogas o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; malignidad de origen linfoide; linfocítico agudo o crónico; leucemias linfoma psoriasis; lesión pulmonar inflamatoria, enfisema pulmonar; cataracta; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrización vítrea; enfermedad inflamatoria del ojo; quemadura alcalina corneal; dermatitis; eritema; dermatitis balosa; dermatitis de cemento; gingivitis; periodontitis; septicemia; pancreatitis; carcinogénesis; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; falla hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de inicio tardío; insuficiencia hepática "aguda sobre crónica". En otras realizaciones adicionales, la malcondición es uno o más de rechazo de órganos o tejidos trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia gravis; alergias al polen; diabetes tipo I; prevención de psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; influenza; enfermedades autoinmunes posinfecciosas, incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; y metástasis de carcinoma. En realizaciones adicionales, la malcondición es uno de influenza, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, síndrome de dificultad respiratoria aguda o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

[0065] En ciertas realizaciones, se describen métodos para el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento adaptado para el tratamiento de un trastorno o una malcondición en donde la activación o inhibición de un receptor de esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicado.

[0066] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un método para la síntesis quiral de un compuesto que comprende un resto indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano donde el compuesto está enriquecido enantioméricamente con respecto al carbono quiral. En tales realizaciones, el método de la divulgación proporciona los pasos de

(i) proporcionar un compuesto que comprende un resto indano donde el carbono del anillo de cinco miembros del resto indano donde se desea la sustitución quiral está oxo sustituido en dicho carbono, y en donde un carbono del anillo de fenilo está sustituido con halo;

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

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

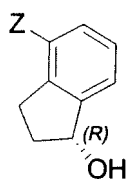
[0067] En ciertas realizaciones R es t-butilo, sec-butilo, isopropilo, ciclopropilo, adamantilo, C_{3-6} alquilo ramificado, u opcionalmente C_{3-8} cicloalquilo puenteado. En ciertas de tales realizaciones, el reactivo quiral es la Corey Bakshita Shibata-oxazaborolidina y el compuesto que comprende un resto indano se enriquece enantioméricamente con respecto a un enlace carbonooxígeno en un carbono del anillo de cinco miembros del resto indano. En ciertas de dichas realizaciones, un reactivo de reducción adecuado incluye un borohidruro tal como BH_3-DMS o $NaBH_4$.

[0068] En realizaciones adicionales, el reactivo quiral es (R)-(-)-(2)-metilo-CBS-oxazaborolidina o (S)-(-)-(2)-metilo-CBS-oxazaborolidina.

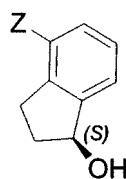
[0069] En ciertas de dichas realizaciones, el compuesto que comprende un resto indano proporcionado en el Paso (I) se pone en contacto con el reactivo quiral a la forma en el Paso (ii) Fórmula **VI-R** o **VI-S**:

65

5



VI-R

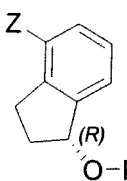


VI-S

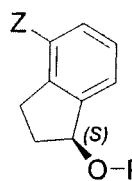
10 en donde Z es Cl, Br o I.

[0070] En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de proteger el grupo hidroxilo de la Fórmula **VI-R** o **VI-S** mediante el tratamiento de Fórmula **VI-R** o **VI-S** con un agente protector para formar la Fórmula **Via-R** o **Via-S**:

15



Via-R



Via-S

20

en donde PG es un grupo protector.

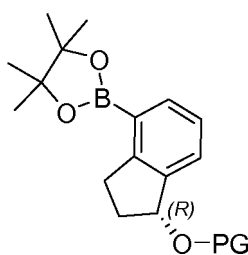
25

[0071] Los grupos protectores pueden hacer inerte la funcionalidad química a las condiciones de reacción específicas y se pueden añadir a y retirar de dicha funcionalidad en una molécula sin dañar substancialmente el resto de la molécula. Los profesionales de la técnica estarían familiarizados con los grupos protectores adecuados para su uso en los métodos sintéticos de la divulgación. Véase, *p. ej.*, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991. En ciertas realizaciones, dicho agente protector es cloruro de t-butildimetilsililo (TBSCl).

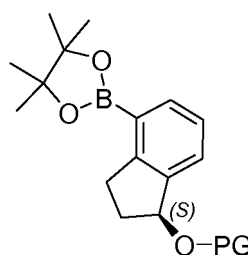
30

[0072] En ciertas realizaciones, el método comprende además 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 boronato éster de Fórmula **Vib-R** o **Vib-S**:

35



Vib-R



Vib-S

40

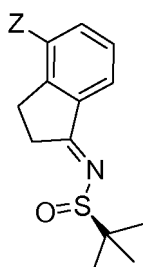
45

[0073] 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 de la fracción de indano. En otras realizaciones el reactivo quiral es $t-Bu-S(=O)NH_2$.

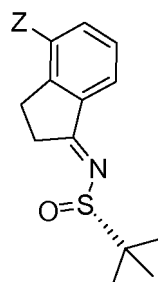
50

[0074] En ciertas realizaciones, el compuesto que comprende un resto indano proporcionado en el Paso (i) se pone en contacto con el reactivo quiral a la forma en el Paso (ii) Fórmula **VII-R** o **VII-S**:

55



VII-R



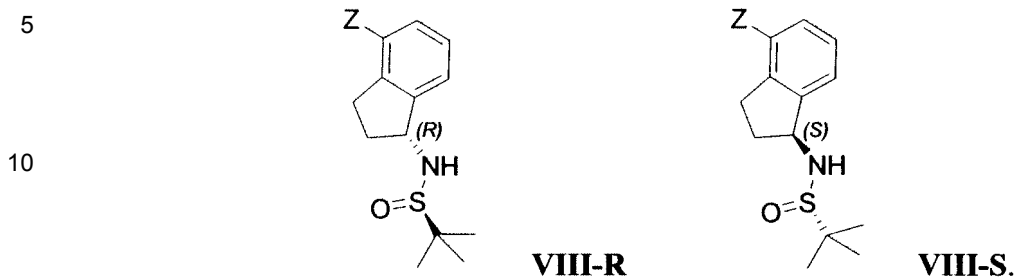
VII-S

60

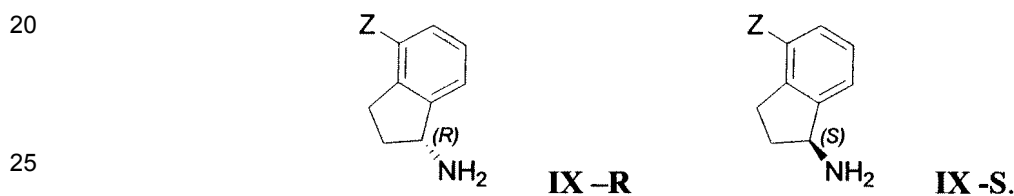
65

en donde Z es Cl, Br o I.

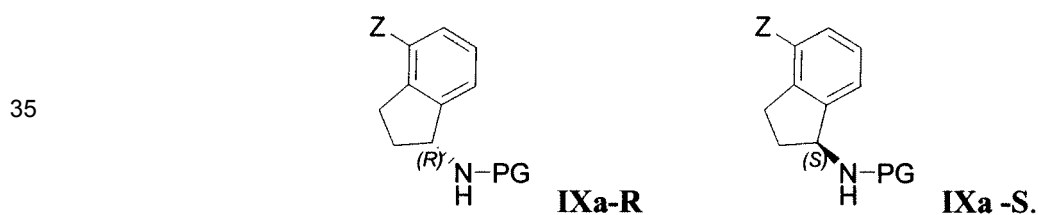
[0075] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula VIII-R o VIII-S está formado en el Paso (III):



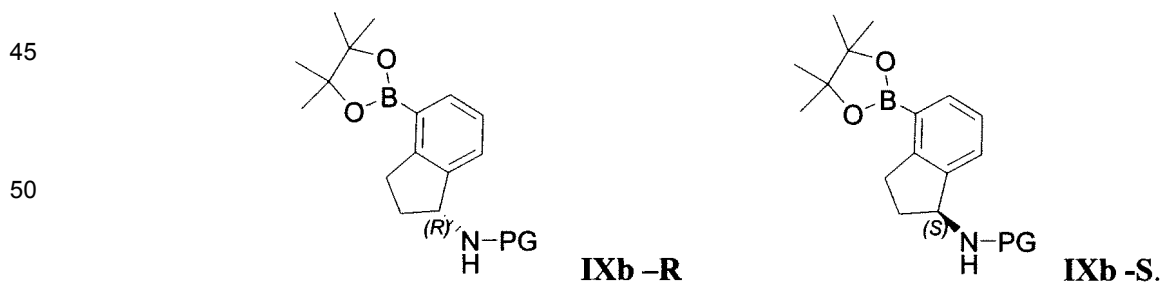
[0076] En ciertas realizaciones el método además comprende el Paso de poner en contacto la Fórmula VIII-R o VIII-S con 1,4-dioxano en presencia de un ácido para formar la Fórmula Vib-R o Vib-S o de fórmula IX-R o IX-S:



[0077] en ciertas En las realizaciones, el método comprende además la etapa de proteger el grupo amino tratando la Fórmula IX-R o IX-S con un agente protector para formar la Fórmula IXa-R o IXa-S:



[0078] En ciertas de tales realizaciones, el agente protector es el di-*tert*-butildicarbonato. En ciertas realizaciones, el método comprende además 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 boronato éster de Fórmula IXb-R o IXb-S:

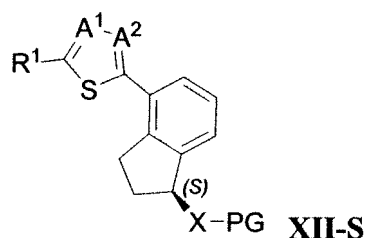
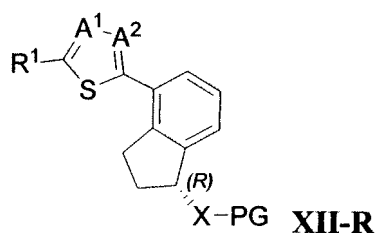


[0080] En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de hacer reaccionar la Fórmula Vib-R, Fórmula Vib-S, Fórmula IXb-R o Fórmula IXb-S con la Fórmula XI:



[0081] para formar la Fórmula XII-R o XII-S:

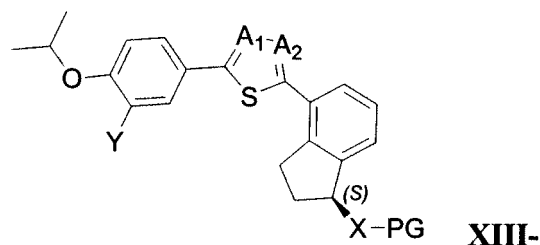
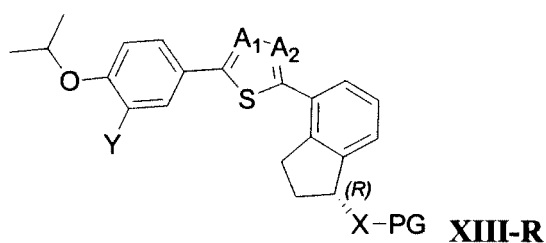
65



10 en donde cada A¹ y cada A² es independientemente N o CH; R¹ es fenilo di-sustituido o piridinilo di-sustituido donde los sustituyentes de fenilo y piridinilo se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, perfluorometilo, metilo fluorado, y C₁₋₄-alcoxi; a condición de que si R¹ es fenilo di-sustituido, tal fenilo está parasustituido con C₁₋₄ alcoxi; y X es NH u O.

15 **[0082]** En realizaciones adicionales R¹ es di-sustituido fenilo, donde los sustituyentes fenilo son F e Y, donde Y es -CN, -Cl, o -CF₃. En otra realización adicional, Y es -CN.

20 **[0083]** En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de hacer reaccionar la Fórmula **XII-R** o **XII-S** con *i*PrOH en presencia de NaO*i*Pr a partir de Fórmula **XIII-R** o **XIII-S**:



30 **S.**

35 **[0084]** En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de desproteger el grupo hidroxilo en donde X es O, o el grupo amino en donde X es NH, tratando la Fórmula **XIII-R** o **XIII-S** con un agente desprotector. En realizaciones adicionales, el método comprende además la etapa de convertir el grupo amino desprotegido en una amina secundaria.

40 **[0085]** En ciertas realizaciones A¹ es N y A² es N. En algunas de tales realizaciones de Fórmula **XI** se prepara siguiendo el proceso comprende el Paso de

- 40 a) tratar un benzaldehído di-sustituido con fosfato de potasio monobásico para formar un di-sustituido ácido benzoico;
- 45 b) poner en contacto el ácido benzoico disustituido con H₂ NNHCSNH₂ para formar un amino-1,3,4-tiadiazol que tiene un grupo fenilo disustituido sustituido en el resto tiadiazol; y
- 50 c) tratar el amino-1,3,4-tiadiazol en el paso b) con una mezcla de bromuro de cobre y nitrito de isoamilo.

55 **[0086]** En ciertas realizaciones A¹ es N y A² es CH. En ciertas de tales realizaciones, la fórmula **XI** se prepara siguiendo el proceso que comprende el Paso de

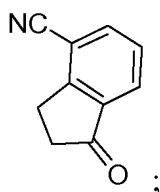
- 60 a) poner en contacto 2-bromotiazol con un ácido (fenilo disustituido)ácido borónico para formar un 2-(fenilo disustituido)tiazol; y
- 65 b) tratar el 2-(fenilo di-sustituido)tiazol con NBS.

[0087] En ciertas realizaciones A¹ es CH y A² es N. En algunas de tales realizaciones de Fórmula **XI** se prepara siguiendo el proceso comprende el Paso de

- 60 a) poner en contacto 5-(tributylestannil)tiazol con un yodobenceno que tiene otros dos sustituyentes para formar un 5-(fenilo disustituido)tiazol; y
- 65 b) tratar el 2-(fenilo di-sustituido)tiazol con NBS.

[0088] En ciertas realizaciones, el método de la presente divulgación proporciona los pasos de

- (i) proporcionar el compuesto



5

- y
 (ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una Corey Bakshita Shibataoxazaborolidina y una sulfinamida quiral de la forma $RS(=O)NH_2$ donde R es un grupo voluminoso [p. ej., t-butilo, alquilo ramificado o cicloalquilo]; y
 (iii) formar un centro quiral en el carbono del resto indano previamente unido al grupo oxo haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente reductor adecuado
 junto con el reactivo quiral en el Paso (ii) o haciendo reaccionar el resultado de la reacción de dicho compuesto con un agente reductor adecuado.

10

15

[0089] En ciertas de dichas realizaciones, el reactivo quiral es una Corey Bakshita Shibata-oxazaborolidina y X es -OR". En realizaciones adicionales, el reactivo quiral es (R)-(-)-(2)-metilo-CBS-oxazaborolidina o (S)-(-)-(2)-metilo-CBS-oxazaborolidina.

20

[0090] En ciertas de dichas realizaciones, el reactivo quiral es $RS(=O)NH_2$ donde R es alquilo ramificado o cicloalquilo y X es R-NR". En dichas realizaciones, el reactivo es quiral t-Bu-S(=O)NH₂.

25

[0091] En ciertas de dichas realizaciones, un reactivo reductor adecuado incluye un borohidruro tal como BH₃-DMS o NaBH₄.

[0092] Pasos A-Dicionales para la preparación de tales compuestos pueden ser adaptados a partir de los métodos sintéticos descritos este documento, incluyendo recristalización y otros procesos para la purificación.

30

[0093] En ciertas de dichas realizaciones, la descripción proporciona un método de síntesis de un compuesto quiral de la divulgación por (i) proporcionar un compuesto que comprende un resto de indano en donde el carbono del anillo de la de cinco miembros el anillo del resto indano donde se desea la sustitución quiral es oxo sustituido en dicho carbono; (ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una Corey Bakshita Shibata-oxazaborolidina y una sulfinamida quiral de la forma $RS(=O)NH_2$ donde R es un grupo voluminoso [p. ej., t-butilo u otro alquilo o cicloalquilo ramificado]; y (III) formar un centro quiral en el carbono del resto indano previamente unido al grupo oxo haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente reductor adecuado junto con el reactivo quiral en el Paso (ii) o haciendo reaccionar el resultado de la reacción de dicho compuesto con un agente reductor adecuado.

35

40

[0094] Los Pasos A-Dicionales para la preparación de tales compuestos pueden ser adaptados a partir de los métodos de síntesis descritos en el presente documento incluyendo recristalización y otros procesos para la purificación.

[0095] En ciertas de dichas realizaciones, la descripción proporciona un método de síntesis de un compuesto quiral de la divulgación por (i) proporcionar un compuesto que comprende un resto de indano en donde el carbono de anillo del anillo de cinco miembros de la fracción de indano donde sustitución quiral es lo deseado es oxo sustituido en dicho carbono; (ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral seleccionado del grupo que consiste en una Corey Bakshita Shibata-oxazaborolidina y una sulfinamida quiral de la forma $RS(=O)NH_2$ donde R es un grupo voluminoso [p. ej., t-butilo u otro alquilo o cicloalquilo ramificado]; y (III) formar un centro quiral en el carbono del resto indano previamente unido al grupo oxo haciendo reaccionar dicho compuesto con un agente reductor adecuado junto con el reactivo quiral en el Paso (ii) o haciendo reaccionar el resultado de la reacción de dicho compuesto con un agente reductor adecuado.

45

50

[0096] En ciertas de dichas realizaciones, la descripción proporciona un método para la síntesis quiral de un compuesto quiral que comprende un resto de indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros de la fracción indano o un compuesto quiral que comprende un resto de oxadiazol-indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros del resto indano donde el compuesto quiral tiene un enriquecimiento enantiomérico de al menos 75%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%.

55

[0097] En ciertas de dichas realizaciones, la descripción proporciona un método para la síntesis de un compuesto quiral de la invención que tiene un enriquecimiento enantiomérico de al menos 75%, 85%, 90%, 95%, 98%, o 99%.

60

[0098] En ciertas realizaciones de la divulgación, se proporciona un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto de indano que tiene un carbono quiral en el anillo de cinco miembros de la fracción de indano en donde el compuesto se enriquece enantioméricamente con respecto al carbono quiral. En ciertas realizaciones, se proporciona un método que comprende una etapa de proporcionar un compuesto de las estructuras descritas aquí.

65

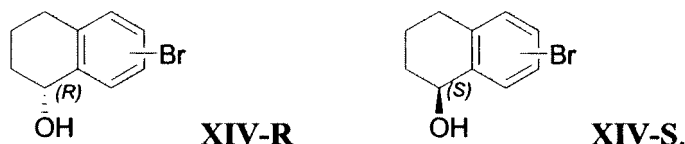
[0099] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un método para la síntesis quiral de un compuesto que comprende un resto de tetrahidronaftaleno que tiene un carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno donde el compuesto está enriquecido enantioméricamente con respecto al carbono quiral, el método comprende los pasos de

(i) proporcionar un compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno donde el carbono del anillo del anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno donde quiral se desea la sustitución es oxo sustituido en dicho carbono;

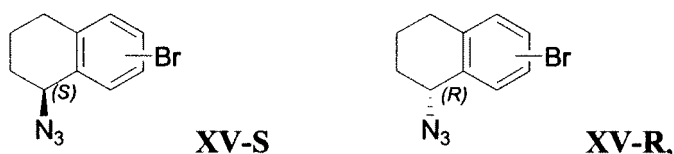
(ii) hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo quiral para formar un centro quiral en el carbono del resto tetrahidronaftaleno previamente unido al grupo oxo.

[0100] En ciertas realizaciones, el reactivo quiral es $\text{RuCl}(p\text{-Cimeno})[(R, R)\text{-Ts-DPEN}]$ o $\text{RuCl}(p\text{-cimeno})[(S, S)\text{-Ts-DPEN}]$.

[0101] En ciertas de tales realizaciones, el compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno proporcionado en el Paso (i) se pone en contacto con el reactivo quiral para formar en el Paso (ii) Fórmula **XIV-R** o **XIV-S**:

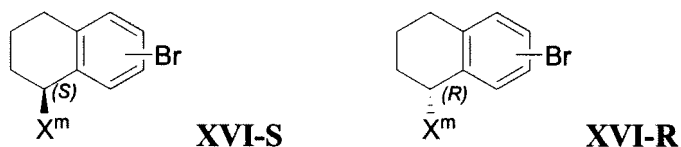


[0102] En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de invertir la configuración quiral del carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno que se unió previamente al grupo oxo tratándolo la Fórmula **XIV-R** o **XIV-S** con difenilfosforilazida (DPPA) para formar un azido tetrahidronaftaleno de Fórmula **XV-S** o **XV-R**:



donde el sustituyente azido en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno que reemplaza el sustituyente hidroxilo y el carbono quiral que está unido al sustituyente azido tiene una configuración quiral inversa del carbono quiral cuando estaba unido previamente al sustituyente hidroxilo.

[0103] En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de convertir el azido tetrahidronaftaleno de Fórmula **XV-S** o **XV-R** en un tetrahidronaftaleno sustituido con amina de Fórmula **XVI-S** o **XVI-R**:

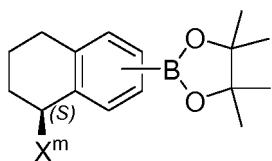


en donde X^m es NH-PG , NH_2 o $\text{NR}'\text{R}''$; R' es H , C_{1-4} alquilo, n -hidroxilo C_{1-4} alquilo, $-\text{SO}_2\text{-R}^3$ o $-\text{CO-R}^3$; R'' es H , $-\text{SO}_2\text{-R}^5$, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 o más R^4 , o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R^6 en donde dicho resto de anillo es piridinilo, oxazolilo, piperidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo o fenilo; y PG es un grupo protector. En ciertas de dichas realizaciones, X^m es NH-PG .

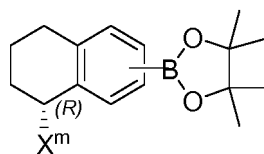
[0104] En ciertas realizaciones, la etapa de convertir el azido tetrahidronaftaleno de Fórmula **XV-S** o **XV-R** en un tetrahidronaftaleno sustituido con amina de Fórmula **XVI-S** o **XVI-R** comprende poner en contacto el azido tetrahidronaftaleno de Fórmula **XV-S** o **XV-R** con un éster de carbonato. En ciertas de tales realizaciones, el éster de carbonato es dicarbonato de di-*tert*-butilo.

[0105] En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de hacer reaccionar Fórmula **XVI-S** o **XVI-R** con un ácido borónico para formar un ácido borónico de fórmula **XVII-S** o **XVII-R**:

5



XVII-S

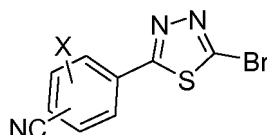


XVII-R.

En ciertas de tales realizaciones, el ácido borónico es pinacolborano o bis(pinacolato)diboron.

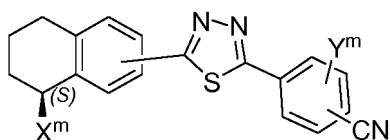
10 **[0106]** En ciertas realizaciones, el método comprende además la etapa de formar un 1,3,4-tiadiazol sustituido en el resto de tetrahidronaftaleno haciendo reaccionar un intermedio de **XVII-S** o **XVII-R** con un 2-bromo-1,3,4-tiadiazol sustituido de la fórmula **XVIV** y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de Fórmula **XVV-S** o **XVV-R**:

15

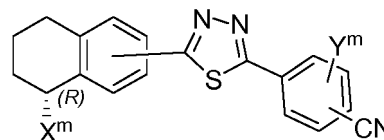


XVIV

20



XVV-S



XVV-R.

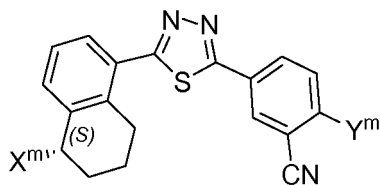
25

en donde Y^m es F o $-OR^a$; y R^a es alquilo inferior. En ciertas realizaciones, el reactivo de acoplamiento comprende un paladio. En ciertas realizaciones, el reactivo de acoplamiento comprende tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

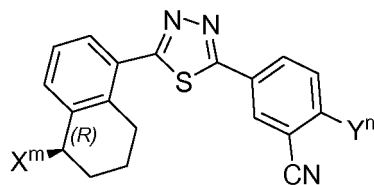
30

[0107] En ciertas realizaciones específicas, el método proporciona el compuesto de Fórmula **XVV-S** o **XVV-R**:

35



XVV-S

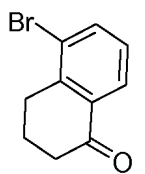


XVV-R.

40

[0108] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona el método de sintetizar un compuesto quiral donde el compuesto proporcionado en el Paso (i) es

45



50

[0109] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona el método en donde el compuesto resultante que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno se enriquece enantioméricamente al menos 90%. En ciertas de tales realizaciones, el compuesto resultante está enriquecido enantioméricamente al menos 95%. En ciertas de tales realizaciones, el compuesto resultante está enriquecido enantioméricamente al menos 98%. En ciertas de tales realizaciones, el compuesto resultante está enriquecido enantioméricamente al menos 99%.

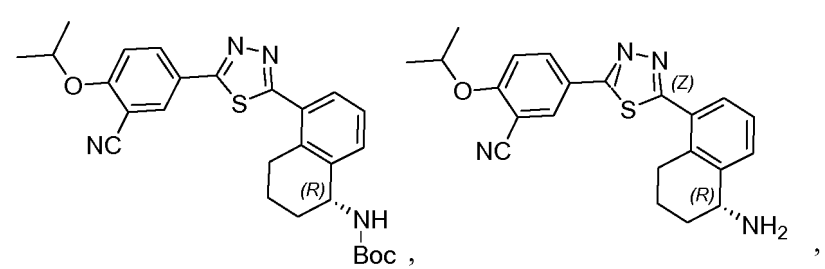
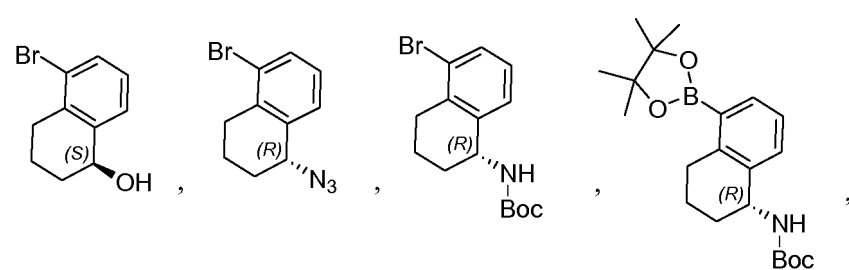
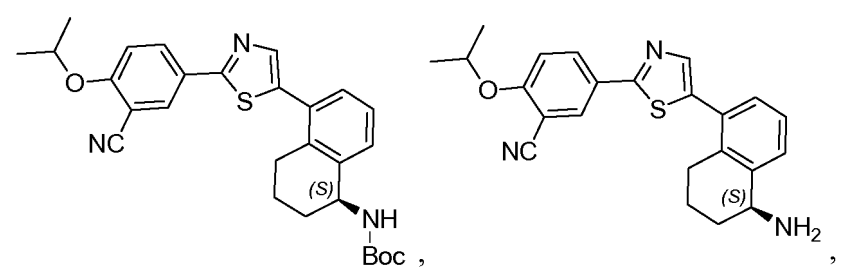
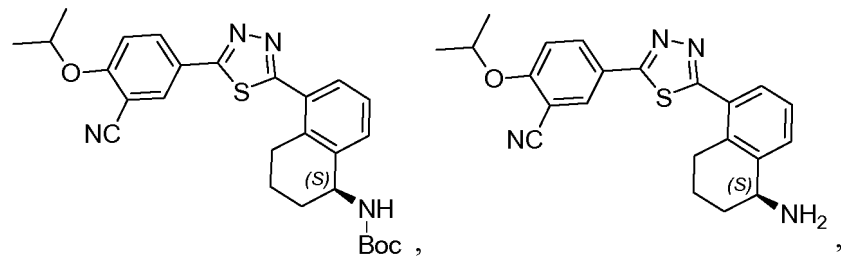
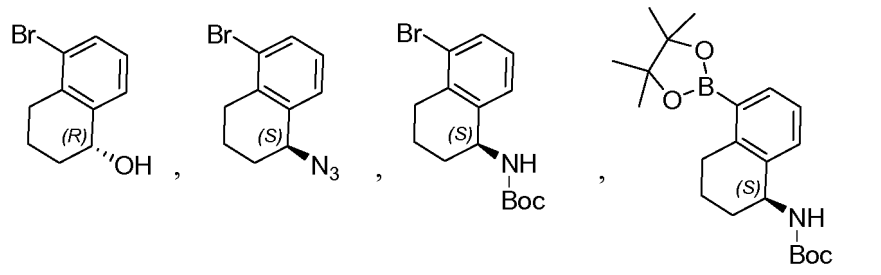
55

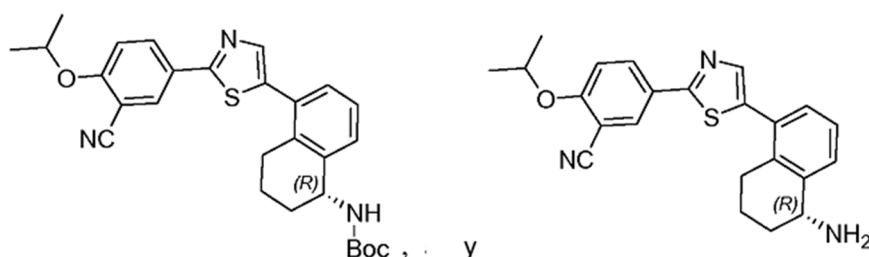
[0110] En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos que pueden ser intermedios en los métodos descritos aquí para síntesis quirales. En ciertas de tales realizaciones, la divulgación proporciona uno o más de los siguientes compuestos intermedios:

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





[0111] En ciertas de tales realizaciones, la descripción proporciona un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un carbono quiral en el anillo saturado de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno donde el compuesto está enriquecido enantioméricamente con respecto a el carbono quiral, el método comprende una etapa de proporcionar un compuesto intermedio.

[0112] En ciertas de tales realizaciones, la divulgación proporciona un método para la síntesis quiral de un compuesto quiral que comprende un resto tetrahidronaftaleno que tiene un carbono quiral en el anillo de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno o un compuesto quiral que comprende una fracción de 1,3,4-tiadiazol-tetrahidronaftaleno que tiene un carbono quiral en el anillo de seis miembros de la fracción de tetrahidronaftaleno donde el compuesto quiral tiene un enriquecimiento enantiomérico de al menos 75%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%.

[0113] En ciertas de tales realizaciones, la divulgación proporciona un método para la síntesis de un compuesto quiral del invención que tiene un enriquecimiento enantiomérico de al menos 75%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%.

[0114] En ciertas realizaciones de la divulgación, un método para la síntesis de un compuesto que comprende un resto de tetrahidronaftaleno que tiene un carbono quiral en el anillo de seis miembros del resto tetrahidronaftaleno donde se proporciona el compuesto enriquecido enantioméricamente con respecto al carbono quiral. En ciertas realizaciones, se proporciona un método que comprende una etapa de proporcionar un compuesto de las estructuras descritas aquí.

[0115] Como se usa en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen plurales referentes a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

[0116] Como se usa en el presente documento, "individual" (como en el sujeto del tratamiento) significa mamíferos y no mamíferos. Los mamíferos incluyen, p. ej., humanos; primates no humanos, p. ej., simios y monos; vacas; caballos; oveja; y cabras. Los no mamíferos incluyen, p. ej., peces y pájaros.

[0117] El término "S₁P₁", como se usa en el presente documento, se refiere al subtipo 1 de un receptor de esfingosina-1-fosfato, mientras que otros subtipos de receptor de esfingosina-1-fosfato se mencionan de manera correspondiente, p. ej., esfingosina-1-fosfato el subtipo de receptor 3 se denomina "S₁P₃".

[0118] Un "receptor", como es bien conocido en la técnica, es una entidad biomolecular que comprende por lo general una proteína que específicamente se une a una clase estructural de ligandos o un solo ligando nativo en un organismo vivo, cuya unión hace que el receptor transduzca la señal de unión a otro tipo de acción biológica, como indicar a una célula que se ha producido un evento de unión, lo que hace que la célula altere su función de alguna manera. Un ejemplo de transducción es la unión al receptor de un ligando que causa la alteración de la actividad de una "proteína G" en el citoplasma de una célula viva. Cualquier molécula, natural o no, que se une a un receptor y lo activa para la transducción de señales, se denomina "agonista" o "activador". Cualquier molécula, de origen natural o no, que se une a un receptor, pero que no produce transducción de señal, y que puede bloquear la unión de un agonista y su consiguiente transducción de señal, se denomina "antagonista".

[0119] Un "compuesto S₁P₁" o "agonista S₁P₁" o "activador S₁P₁" o "inhibidor S₁P₁" o "antagonista S₁P₁" ya que los términos se usan en el presente documento se refieren a compuestos que interactúan de alguna manera con el receptor de SIP de subtipo 1. Pueden ser agonistas o activadores, o pueden ser antagonistas o inhibidores. Un "compuesto S₁P₁" de la invención puede ser selectivo para la acción sobre el subtipo 1 de la familia de receptores S₁P; p. ej., un compuesto de la invención puede actuar a una concentración menor en el subtipo 1 de la familia de receptores S₁P que en otros subtipos de la familia de receptores SIP; más específicamente, un "compuesto S₁P₁" de la invención puede actuar selectivamente sobre los receptores del subtipo 1 en comparación con su acción sobre los receptores del subtipo 3 o "S₁P₃".

[0120] En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son agonistas ortostáticos. En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención son agonistas alostéricos. Los agonistas de los receptores se pueden clasificar como ortostáticos o alostéricos. Un agonista ortostático se une a un sitio en el receptor que se superpone significativamente con la unión del ligando natural y replica las interacciones clave del ligando natural con el receptor. Un agonista ortostático activará el receptor mediante un mecanismo molecular similar al del ligando natural, será competitivo para el ligando natural y será antagonizado competitivamente por agentes farmacológicos que son antagonistas competitivos para el ligando natural. Un agonista alostérico se une a un sitio en el receptor que realiza

algunas interacciones significativas que no se solapan parcial o totalmente con el ligando natural. Los agonistas alostéricos son verdaderos agonistas y no potenciadores alostéricos. En consecuencia, activan la señalización del receptor solo y sin necesidad de una concentración submáxima del ligando natural. Los agonistas alostéricos pueden identificarse cuando un antagonista que se sabe que es competitivo para el ligando ortostérico muestra un antagonismo no competitivo. El sitio agonista alostérico también puede ser mapeado por mutagénesis del receptor. La introducción de mutaciones de un solo punto en los receptores que retienen la activación del receptor por el agonista alostérico, al tiempo que disminuye o elimina la señalización inducida por el agonista ortostérico o viceversa, proporciona evidencia formal de las diferencias en las interacciones de unión. Los agonistas ortostéricos pueden desestabilizar la estructura y conformación de GPCR, mientras que los agonistas alostéricos pueden estabilizar o desestabilizar la estructura y conformación de GPCR. Los agonistas alostéricos, en virtud de sus diferentes interacciones con el receptor, pueden ser farmacéuticamente útiles porque el sitio alostérico puede conferir oportunidades adicionales para la potencia y selectividad del agonista dentro de una familia relacionada de subtipos de receptores que comparten un ligando ortostérico similar. Además, el sitio alostérico puede requerir propiedades físicas y químicas muy diferentes de un agonista en comparación con el ligando ortostérico. Estas propiedades quimiofísicas, que incluyen hidrofobicidad, aromaticidad, distribución de carga y solubilidad, también pueden proporcionar ventajas en la generación de agonistas de diversos perfiles farmacocinéticos, de biodisponibilidad oral, de distribución y de metabolismo que facilitan el desarrollo de sustancias farmacéuticas eficaces.

[0121] "Sustancialmente" como se usa el término en el presente documento significa completamente o casi completamente; p. ej., una composición que está "sustancialmente libre" de un componente no tiene ninguno de los componentes o contiene una cantidad traza tal que ninguna propiedad funcional relevante de la composición no se ve afectada por la presencia de la cantidad traza, o un compuesto es "sustancialmente puro" es que solo hay rastros insignificantes de impurezas presentes.

[0122] Sustancialmente enantioméricamente puro significa un nivel de enriquecimiento enantiomérico de un enantiómero con respecto al otro enantiómero de al menos 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9%.

[0123] "Tratamiento" o "tratar" dentro del significado en el presente documento se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno.

[0124] La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa para describir el uso de un compuesto de la invención en el suministro de la terapia para un paciente que sufre de un trastorno o malcondition mediada por un receptor de esfingosina-1-fosfato de subtipo 1 se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que es efectivo para unirse como agonista o como antagonista a un receptor S_1P_1 en los tejidos del individuo, en donde el S_1P_1 está implicado en el trastorno, en donde dicha unión se produce en un grado suficiente para producir una terapia terapéutica beneficiosa efecto sobre el paciente. De manera similar, como se usa en el presente documento, una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" 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 afección, o se detiene o ralentiza la progresión o empeoramiento de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado actuando como un agonista de la actividad del subtipo 1 del receptor de esfingosina-1-fosfato (S_1P_1). Una cantidad terapéuticamente efectiva es también aquella en donde los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan los efectos tóxicos o perjudiciales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de una malcondición mediado por la activación de S_1P_1 , una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de S_1P_1 de la invención es una cantidad suficiente para controlar la malcondición, mitigar el progreso de la malcondición o aliviar los síntomas de la malcondición. Los ejemplos de malcondiciones que pueden tratarse de este modo incluyen esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

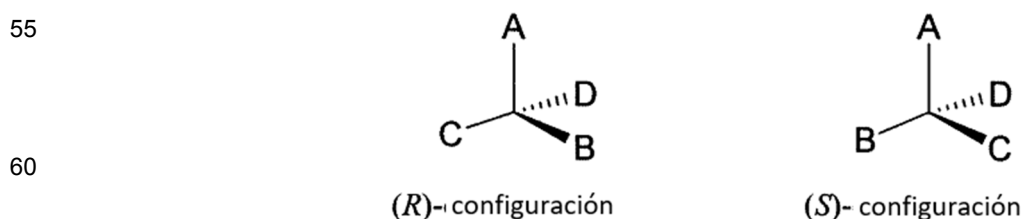
[0125] Las enfermedades, trastornos y afecciones que pueden tratarse con compuestos de la invención incluyen el rechazo de órganos o tejidos trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante; síndromes autoinmunes, incluida la artritis reumatoide; el síndrome de dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; influenza; cáncer; eritematoso sistémico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I y II; uveítis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielitis alérgica; vasculopatía crónica por aloinjerto; enfermedades autoinmunes posinfecciosas, incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel; manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente; psoriasis; dermatitis atópica; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eccematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo penfigoide ampolloso; epidermolisis ampollosa; urticaria; angioedema; vasculitis eritema; eosinofilia cutánea; acné; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; Úlcera de Mooren; queratitis ulcerosa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad obstructiva reversible de la vía aérea; asma bronquial; asma alérgica asma intrínseca; asma extrínseca; polvo de asma; asma crónica o inveterada; asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias; bronquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales

asociadas con quemaduras térmicas; enfermedades celiacas; proctitis gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; Enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón gordo; miocarditis; infarto cardiaco; arteriosclerosis; síndrome de aortitis; caquexia debido a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; miositis múltiple; Síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; Enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; sarcoidosis pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermat; miositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nodosa; Corea de Huntington; Corea de Sydenham; miocardosis; esclerodermia; granuloma de Wegener; Síndrome de Sjogren; adiposis fascitis eosinofílica; lesiones de encía, periodonto, hueso alveolar, sustancia ossea dentis; alopecia de patrón masculino o alopecia senilis; distrofia muscular; pioderma; Síndrome de Sezary; insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión por isquemia-reperusión de órganos que se produce tras la preservación; choque de endotoxina; colitis pseudomembranosa; colitis causada por drogas o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; malignidad de origen linfocítico; linfocítico agudo o crónico; leucemias; linfoma; psoriasis; lesión pulmonar inflamatoria, enfisema pulmonar; cataracta; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrización vítrea; enfermedad inflamatoria del ojo; quemadura alcalina corneal; dermatitis eritema; dermatitis balosa, dermatitis de cemento; gingivitis; periodontitis; septicemia; pancreatitis; carcinogénesis; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; falla hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de inicio tardío; insuficiencia hepática "aguda sobre crónica". Las enfermedades y afecciones particularmente preferidas que pueden tratarse con compuestos de la invención comprenden el grupo que consiste en el rechazo de órganos o tejidos trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, escleritis múltiple, miastenia gravis; alergias al polen; diabetes tipo I; prevención de psoriasis; Enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; influenza; enfermedades autoinmunes posinfecciosas, incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; y metástasis de carcinoma.

[0126] Además, los compuestos de Fórmula I-R o I-S también son útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunosupresores, para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con un sistema inmunitario activado y seleccionados de la lista como se mencionó anteriormente. Según una realización preferida de la invención, dicho agente inmunosupresor se selecciona del grupo que comprende o que consiste en ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, tacrolimus (FK506), azatiopireno, leflunomida, 15-desoxiespergualina u otros fármacos inmunosupresores.

[0127] Se refiere a todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas de una estructura, a menos que se indique específicamente una forma estereoquímica o isomérica particular. Los compuestos usados en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos asimétricos, como se desprende de las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Se pueden sintetizar tanto mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales, de modo que estén sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, y todas estas están dentro del alcance de ciertas realizaciones de la invención.

[0128] Los isómeros resultantes de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superponibles que se denominan "enantiómeros". Los enantiómeros individuales de un compuesto puro son ópticamente activos, es decir, son capaces de girar el plano de luz polarizada plana. Los enantiómeros individuales se designan de acuerdo con el sistema *Cahn-Ingold-Prelog*. Una vez que se determina la clasificación de prioridad de los cuatro grupos, la molécula se orienta de modo que el grupo de clasificación más baja se aleje del espectador. Luego, si el orden de rango descendente de los otros grupos avanza en sentido horario, la molécula se designa (*R*) y si el rango descendente de los otros grupos avanza en sentido antihorario, la molécula se designa (*S*). En los ejemplos, la clasificación de *Cahn-Ingold-Prelog* es $A > B > C > D$. El átomo de clasificación más baja, D, está orientado lejos del espectador.

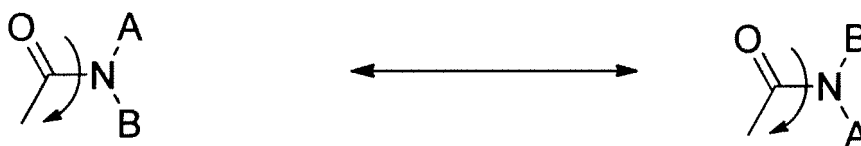


[0129] "Isómero óptico aislado" significa un compuesto que se ha purificado sustancialmente del isómero óptico correspondiente de la misma fórmula. Preferiblemente, el isómero aislado es al menos aproximadamente 80%, más

preferiblemente al menos 90% puro, incluso más preferiblemente al menos 98% puro, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 99% puro, en peso.

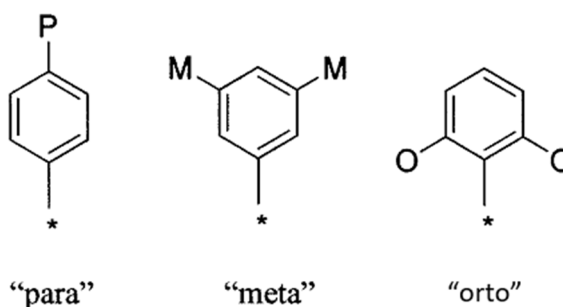
Isomerismo rotacional

[0130] Se entiende que debido a las propiedades químicas (es decir, la resonancia que otorga cierto carácter de doble enlace al enlace CN) de rotación restringida alrededor del enlace amida (como se ilustra a continuación) es posible observar especies de rotadores separadas e incluso, en algunas circunstancias, para aislar tales especies, ejemplo que se muestra a continuación. Se entiende además que ciertos elementos estructurales, incluidos el volumen estérico o los sustituyentes en el nitrógeno de la amida, pueden mejorar la estabilidad de un rotámero en la medida en que un compuesto puede aislarse y existir indefinidamente como un único rotámero estable. Por lo tanto, la presente invención incluye cualquier posible rotámero estable de los compuestos de la invención que son biológicamente activos en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección para la cual un compuesto de la invención puede ser efectiva como se describe en este documento.



Regioisomerismo

[0131] Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una disposición espacial particular de sustituyentes en los anillos aromáticos, que está relacionada con la relación de actividad de estructura demostrada por la clase de compuesto. A menudo, dicha disposición de sustitución se denota mediante un sistema de numeración; sin embargo, los sistemas de numeración a menudo no son consistentes entre los diferentes sistemas de anillo. En los sistemas aromáticos de seis miembros, las disposiciones espaciales se especifican mediante la nomenclatura común "para" para la sustitución 1,4, "meta" para la sustitución 1,3 y "orto" para la sustitución 1,2 como se muestra a continuación.



[0132] Todas las estructuras incluidas en una reivindicación son "químicamente factibles", lo que significa que la estructura representada por cualquier combinación o subcombinación de sustituyentes opcionales destinados a ser recitados por la reivindicación es físicamente capaz de existir con al menos algo de estabilidad como puede estar determinado por las leyes de la química estructural y por la experimentación. Las estructuras que no son químicamente factibles no están dentro de un conjunto de compuestos reivindicado.

[0133] En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico como se define en el presente documento en donde uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por uno o más enlaces a un átomo que no es de hidrógeno tal como, pero no limitado a, un halógeno (es decir, F, Cl, Br e I); un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos aralquilo, grupos oxo (carbonilo), grupos carboxilo que incluyen ácidos carboxílicos, carboxilatos y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas y enaminas; y otros heteroátomos en varios otros grupos. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes que pueden unirse a un átomo de carbono sustituido (u otro) incluyen F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, CF₃, R', O, S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂NHC(O)R', (CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR') COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R', o C(=NOR')R' en donde R' puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono, y en donde el resto basado en carbono puede sustituirse más.

[0134] Los grupos sustituidos de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno, así como otros grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno están reemplazados por

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

[0135] Grupos de anillo sustituidos, tales como grupos arilo, heterocíclico y heteroarilo sustituidos también incluyen anillos y sistemas de anillos fusionados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno está reemplazado con un enlace a un átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos arilo, heterocíclico y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y alquino como se define en el presente documento, que pueden ellos mismos ser sustituidos adicionalmente.

[0136] El término "heteroátomos" como se utiliza aquí se refiere a átomos distintos de carbono y distintos de hidrógeno, capaces de formar enlaces covalentes con el carbono, y no está limitado de otra manera. Los heteroátomos típicos son N, O y S. Cuando se hace referencia al azufre, se entiende que el azufre puede estar en cualquiera de los estados de oxidación en los que se encuentra, lo que incluye los sulfóxidos (R-S(O)-R') y sulfonas (R-S(O)₂-R'), a menos que se especifique el estado de oxidación; así, el término "sulfona" abarca solo la forma sulfona de azufre; el término "sulfuro" abarca solo la forma de sulfuro de sulfuro (R-S-R'). Cuando se utilizan frases como "heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, NH, NR' y S" o "[variable] es O, S...", se entiende que abarcan todo el sulfuro, sulfóxido y estados de oxidación de sulfona de azufre.

[0137] Los grupos alquilo incluyen cadena lineal y grupos alquilo ramificados y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono (C₁₋₂₀ alquilo), y típicamente de 1 a 12 carbonos (C₁₋₁₂ alquilo) o, en algunas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono (C₁₋₈ alquilo) o, en algunas realizaciones, de 1 a 4 átomos de carbono (C₁₋₄ alquilo) o, en algunas realizaciones, de 1 a 3 átomos de carbono (C₁₋₃ alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero sin limitación, grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero sin limitación, grupos isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, p. ej., grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno. El grupo "n-hidroxilo C₁₋₄ alquilo" representa un C₁₋₄ alquilo sustituido con un grupo hidroxilo terminal.

[0138] Los grupos cicloalquilo son grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5, 3 a 6 o 3 a 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero no limitado a, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, canfenilo, isocanfenilo y carenilo, y anillos fusionados tales como, pero sin limitación, decalinilo y similares. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se definió anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero sin limitación, grupos ciclohexilo disustituidos 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 o 2,6 o grupos norbornilo o cicloheptilo mono, di o trisustituidos, que pueden estar sustituidos con, p. ej., grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno.

[0139] Los términos "carbocíclico" y "carbociclo" denotan una estructura de anillo en donde los átomos del anillo son carbono. En algunas realizaciones, el carbociclo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono en el anillo es 4, 5, 6 o 7. A menos que se indique específicamente lo contrario, el anillo carbocíclico se puede sustituir con tantos como N sustituyentes en donde N es el tamaño del anillo carbocíclico con, p. ej., grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno.

[0140] Grupos (cicloalquil)alquilo, cicloalquilalquilo también denotado, son grupos alquilo tal como se define anteriormente en donde un hidrógeno enlace o carbono del grupo alquilo está sustituido con un enlace a un grupo cicloalquilo como se define anteriormente.

[0141] Los grupos alqueno incluyen cadena lineal y ramificada y grupos alquilo cíclicos como se define anteriormente, excepto que al existe menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Así, los grupos alqueno tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y típicamente de 2 a 12 carbonos o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, vinilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo entre otros.

[0142] El término "cicloalqueno", solo o en combinación significa un grupo alqueno cíclico en donde al menos un doble enlace está presente en la estructura de anillo. Los grupos cicloalqueno incluyen grupos cicloalquilo que tienen

al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes. Así, p. ej., los grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, grupos ciclohexeno, ciclopenteno y ciclohexadieno.

[0143] Los grupos (cicloalqueno)alquilo son grupos alquilo como se define anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo es reemplazado con un enlace a un grupo cicloalqueno como se ha definido anteriormente.

[0144] Los grupos alquino incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto que existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquino tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y típicamente de 2 a 12 carbonos o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ y $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$, entre otros.

[0145] Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Por lo tanto, los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos fenilo, azuleno, heptaleno, bifenilo, indaceno, fluoreno, fenantreno, trifenileno, pireno, naftaleno, criseno, bifenileno, antraceno y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos en las porciones de anillo de los grupos. La frase "grupos arilo" incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (p. ej., indano, tetrahidronaftilo y similares), y también incluye grupos arilo sustituidos que tienen otros grupos, que incluyen pero no se limitan a alquilo, grupos halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o alcoxi, unidos a uno de los átomos del anillo. Los grupos arilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero sin limitación, grupos fenilo o naftilo 2-, 3-, 4-, 5- o 6 sustituidos, que pueden estar sustituidos con grupos incluidos, entre otros, los enumerados anteriormente.

[0146] Los grupos aralquilo son grupos alquilo como se definieron anteriormente en los cuales un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo arilo como se define encima. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo y feniletilo y grupos alquilo (cicloalquilaril) fusionados tales como 4-etilo-indano. El resto arilo o el resto alquilo o ambos están opcionalmente sustituidos con otros grupos, que incluyen pero no se limitan a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o alcoxi. El grupo aralqueno son grupos alqueno como se definieron anteriormente en los cuales un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo arilo como se definió anteriormente.

[0147] Los grupos heterociclilo incluyen compuestos aromáticos y no aromáticos con anillos (anillos heterocíclicos) que contienen 3 o más miembros de anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitados a, N, O, S, o P. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 20 miembros del anillo, mientras que otros grupos tienen de 3 a 15 miembros del anillo. Al menos un anillo contiene un heteroátomo, pero cada anillo en un sistema policíclico no necesita contener un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo de dioxolano y un sistema de anillo de benzodioxolano (sistema de anillo de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo dentro del significado aquí. Un grupo heterociclilo designado como C₂-heterociclilo puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos y así sucesivamente. Asimismo, un C₄-heterociclilo puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, y así sucesivamente. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma para igualar el número total de átomos del anillo. Un anillo heterocíclico saturado se refiere a un anillo heterocíclico que no contiene átomos de carbono insaturados.

[0148] La frase "grupo heterociclilo" incluye especies de anillos fusionados que incluyen aquellos que tienen grupos aromáticos y no aromáticos fusionados. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos que contienen un heteroátomo tal como, pero sin limitación, quinuclidilo y también incluye grupos heterociclilo que tienen sustituyentes, que incluyen pero no se limitan a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o alcoxi, unidos a uno de los miembros del anillo. Un grupo heterociclilo como se define en el presente documento puede ser un grupo heteroarilo o un grupo cíclico parcial o completamente saturado que incluye al menos un heteroátomo en el anillo. Los grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a grupos pirrolidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, dioxolano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazopiridinilo, tianaftaleno, purinilo, xantilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, incluidos, entre otros, anillos que contienen al menos un heteroátomo que son mono, di, tri, tetra, penta, hexa o sustituidos con sustituyentes tales como aquellos enumerados anteriormente, que incluyen pero no se limitan a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio y alcoxi.

[0149] Los grupos heteroarilo son compuestos de anillos aromáticos que contienen 5 o más miembros de anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitados a, N, O, y S. Un grupo heteroarilo designado como C₂-heteroarilo puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, etc. Asimismo, un C₄-heteroarilo puede ser un anillo

de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, y así sucesivamente. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma para igualar el número total de átomos del anillo. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los términos "heteroarilo" y "grupos heteroarilo" incluyen compuestos de anillo fusionados tales como en los que al menos un anillo, pero no necesariamente todos los anillos, son aromáticos, incluyendo tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo y 2,3-dihidroindolilo. El término también incluye grupos heteroarilo que tienen otros grupos unidos a uno de los miembros del anillo, que incluyen pero no se limitan a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o alcoxi. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos tales como los enumerados anteriormente.

[0150] Ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, 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, benzhidrido, 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), benzimidazolilo (1-benzimidazolilo, 2-benzimidazolilo, 4-benzimidazolilo, 5-benzimidazolilo, 6-benzimidazolilo, 7-benzimidazolilo, 8-benzimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), 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]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo), y similares.

[0151] Grupos heterociclilalquilo son grupos alquilo como se han definido anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o de carbono de un alquilo grupo es reemplazado con un enlace a un grupo heterociclilo como se definió anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, furano-2-ilmetilo, furano-3-ilmetilo, piridina-2-ilmetilo (α -picolilo), piridina-3-ilmetilo (β -picolilo), piridina-4-ilo metilo (γ -picolilo), tetrahydrofurano-2-ilo etilo e indol-2-ilo propilo. Los grupos heterociclilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heterociclilo, el resto alquilo o ambos.

[0152] Los grupos heteroarilalquilo son grupos alquilo como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo heteroarilo como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heteroarilo, el resto alquilo o ambos.

[0153] Por un "sistema de anillo" como se usa el término en el presente documento se entiende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que pueden estar sustituidos con grupos que no son anillos o con otros sistemas de anillos, o ambos, que pueden ser completamente saturado, parcialmente insaturado, completamente insaturado o aromático, y cuando el sistema de anillos incluye más de un solo anillo, los anillos pueden fusionarse, formar puentes o espirocíclicos. Por "espirocíclico" se entiende la clase de estructuras en las que dos anillos están fusionados en un solo átomo de carbono tetraédrico, como es bien conocido en la técnica.

[0154] Un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo que incluye un anillo insaturado que posee electrones $4n + 2 \pi$, o una forma parcialmente reducida (hidrogenada) del mismo. El anillo aromático o parcialmente aromático puede incluir anillos fusionados, puenteados o espiro adicionales que no son aromáticos o parcialmente aromáticos. Por ejemplo, el naftaleno y el tetrahydronaftaleno son ambos un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" en el sentido de la presente memoria. Además, p. ej., un benzo-[2,2,2]-bicyclooctano es también un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" dentro del significado aquí, que contiene un anillo de fenilo fusionado a un sistema bicíclico puenteado. Un anillo completamente saturado no tiene dobles enlaces en el mismo, y es carbocíclico o heterocíclico dependiendo de la presencia de heteroátomos dentro del significado

aquí.

[0155] El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, que incluye un grupo cicloalquilo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificado incluyen pero no se limitan a isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi cíclico incluyen, pero sin limitación, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

[0156] Los términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren, respectivamente, a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y a un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el resto alquilo. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a fenoxi, naftiloxi y benciloxi.

[0157] Un grupo "acilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en donde el grupo está unido a través del átomo de carbono carbonilo. El átomo de carbono de carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede ser parte de un grupo alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o similares. En el caso especial en donde el átomo de carbono de carbonilo está unido a un hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo como 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 dentro del significado aquí. Un grupo acrililo es un ejemplo de un grupo acilo. Un grupo acilo también puede incluir heteroátomos dentro del significado aquí. Un grupo de grupo nicotinoilo (piridilo-3-carbonilo) es un ejemplo de un grupo acilo dentro del significado aquí. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoílo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinamoilo y acrililo y similares. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono de carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina grupo "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

[0158] El término "amina" incluye aminas primarias, secundarias, y terciarias que tienen, p. ej., la fórmula $N(\text{grupo})_3$ en donde cada grupo puede ser independientemente H o no H, tal como alquilo, arilo, y similares. Las aminas incluyen, pero sin limitación, RNH_2 , p. ej., alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas; R_2NH en donde cada R se selecciona independientemente, tales como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterocicloaminas y similares; y R_3N en donde cada R es independientemente seleccionado, tal como triarilaminas, dialquiloarilaminas, alquilodiarilaminas, triarilaminas, y similares. El término "amina" también incluye iones de amonio como se usa en el presente documento.

[0159] Un grupo "amino" es un sustituyente de la forma $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, $-NR_3^+$, en donde cada R se selecciona independientemente, y formas protonadas de cada uno. En consecuencia, cualquier compuesto sustituido con un grupo amino puede verse como una amina.

[0160] Un ion "amonio" incluye el ion amonio no sustituido NH_4^+ , pero a menos que se especifique lo contrario, sino que también incluye cualesquiera formas protonadas o cuaternizadas de aminas. Por lo tanto, el hidrocloreto de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son iones de amonio y aminas, en el sentido del presente documento.

[0161] El término "amida" (o "amido") incluye grupos C- y N-amida, es decir, grupos $-C(O)N R'R''$ y $-NR'C(O)R''$, respectivamente. El R' y R'' de la C-amida puede unirse para formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno. Los grupos amida, por tanto, incluyen, pero no se limitan a grupos carbamoilo ($-C(O)NH_2$) y los grupos de formamida ($-NHC(O)H$). Un grupo "carboxamido" es un grupo de la fórmula $C(O)NR_2$, en donde R puede ser H, alquilo, arilo, etc.

[0162] El término "uretano" (o "carbamilo") incluye grupos N- y O-uretano, es decir, grupos $-NRC(O)OR$ y $-OC(O)NR_2$, respectivamente.

[0163] El término "sulfonamida" (o "sulfonamido") incluye grupos S- y N-sulfonamida, es decir, grupos $-SO_2NR_2$ y $-NRSO_2R$, respectivamente. Grupos sulfonamida, por tanto, incluyen, pero no se limitan a grupos sulfamoílo ($-SO_2NH_2$).

[0164] El término "amidina" o "amidino" incluye grupos de la fórmula $-C(NR)NR_2$. Típicamente, un grupo amidino es $-C(NH)NH_2$.

[0165] El término "guanidina" o "guanidino" incluye grupos de la fórmula $-NRC(NR)NR_2$. Típicamente, un grupo guanidino es $-NHC(NH)NH_2$.

[0166] "Halo", "halógeno" y "haluro" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

[0167] Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene", "compuesto de" son términos abiertos tal como se usan en el presente documento, y no excluyen la existencia de elementos o componentes adicionales. En un elemento de reclamo, el uso de las formas "que comprende", "que incluye", "que tiene" o "compuesto de" significa que cualquier elemento que esté compuesto, tenido, incluido o compuesto no es necesariamente el único elemento abarcado por el sujeto de la cláusula que contiene esa palabra.

[0168] Una "sal" tal como es bien conocido en la técnica incluye un compuesto orgánico tal como un ácido carboxílico,

un ácido sulfónico, o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, los ácidos en su forma aniónica pueden formar sales con cationes como cationes metálicos, por ejemplo sodio, potasio y similares; con sales de amonio como NH_4^+ o los cationes de varias aminas, incluidas sales de tetraalquilamonio como tetrametilamonio y sales de alquilamonio tales como sales de trometamina u otros cationes tales como trimetilsulfonio y similares. Una sal "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" es una sal formada a partir de un ion que ha sido aprobado para consumo humano y generalmente no es tóxico, tal como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "zwitterion" es una sal interna que se puede formar en una molécula que tiene al menos dos grupos ionizables, uno que forma un anión y el otro un catión, que sirven para equilibrarse entre sí. Por ejemplo, los aminoácidos como la glicina pueden existir en forma de ion híbrido. Un "zwitterion" es una sal dentro del significado aquí. 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". El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden poseer propiedades tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente divulgación, como por ejemplo utilidad en el proceso de síntesis, purificación o formulación de compuestos de la divulgación.

[0169] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, hidródico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos incluyen fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandelico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactarico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente inaceptables incluyen, p. ej., percloratos y tetrafluoroboratos.

[0170] Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de adición de base de compuestos de la invención incluyen, p. ej., sales metálicas, incluyendo metal alcalino, metal alcalinotérreo y sales de metales de transición tales como, p. ej., calcio, magnesio, potasio, sales de zinc y sodio. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas hechas de aminas básicas tales como, p. ej., *N,N'*-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente inaceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Aunque las sales farmacéuticamente inaceptables no son generalmente útiles como medicamentos, tales sales pueden ser útiles, p. ej., como intermedios en la síntesis de compuestos, por ejemplo en su purificación por recristalización. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, p. ej., el ácido o base apropiada con el compuesto. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas, véase, p. ej., Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs (1986), Int J. Pharm., 33, 201-217.

[0171] Los ejemplos no limitantes de sales potenciales de esta invención incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato, citrato, glicolato, fumarato, malato, tartrato, mesilato, esilato, cinamato, isetionato, sulfato, fosfato, difosfato, nitrato, bromhidrato, yoduro, succinato, formiato, acetato, dicloroacetato, lactato, *p*-toluenosulfonato, pamitato, pidolato, pamoato, salicilato, 4-aminosalicilato, benzoato, 4-acetamido benzoato, aspartato, glicolato, adipato, alginato, ascorbato, besilato, alcanfor, canforsulfonato, camsilato, caprato, caproato, ciclamato, laurilsulfato, edisilato, gentisato, galactarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, oxoglutarato, hipurato, lactobionato, malonato, maleato, mandalato, napsilato, napadisilato, oxalato, oleato, sebacato, estearato, succinato, tiocianato, undecilenato y xinafoato.

[0172] Un "hidrato" es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Como el término se usa en el presente documento, un "hidrato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución de agua, aunque puede hidratarse, no es un hidrato como el término se usa en el presente documento.

[0173] Un "homólogo" de un compuesto de la invención es un compuesto que tiene uno o más átomos del compuesto sustituido por un isótopo del átomo de tales. Por ejemplo, los homólogos incluyen compuestos con deuterio en lugar de algunos átomos de hidrógeno del compuesto, como los compuestos de la invención en los que los grupos metilo del resto isopropoxi de las fórmulas IR e IS están deuterados total o parcialmente (p. ej., $(\text{D}_3\text{C})_2\text{C-O-}$). Las sustituciones isotópicas que pueden realizarse en la formación de homólogos de la descripción incluyen átomos no radiactivos (estables) como el deuterio y el carbono 13, así como átomos radiactivos (inestables) como el tritio, el carbono 14, el yodo 123, el yodo 125, etc.

[0174] Un "solvato" es una composición similar, excepto que un solvente diferente al agua reemplaza al agua. Por ejemplo, el metanol o el etanol pueden formar un "alcoholato", que puede ser nuevamente estequiométrico o no estequiométrico. Como el término se usa en el presente documento, un "solvato" se refiere a una forma sólida, es

decir, un compuesto en solución en un disolvente, aunque puede estar solvatado, no es un solvato ya que el término se usa en el presente documento.

5 **[0175]** Un "profármaco" como es bien conocido en la técnica es una sustancia que puede administrarse a un paciente donde la sustancia se convierte *in vivo* por la acción de productos bioquímicos dentro del cuerpo del paciente, tales como enzimas, al ingrediente farmacéutico activo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de grupos de ácido carboxílico, que pueden hidrolizarse por esterasas endógenas como se encuentran en el torrente sanguíneo de humanos y otros mamíferos.

10 **[0176]** Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* en el fármaco activo mediante transformaciones químicas o bioquímicas funciona como un profármaco. Los profármacos de los compuestos reivindicados están cubiertos por esta invención.

15 **[0177]** Algunos ejemplos de profármacos dentro del alcance de esta invención incluyen:

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

25 **[0178]** 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 sus mezclas. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua para formar hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanoles C₁₋₄ y similares. Además, los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización por evaporación de un disolvente apropiado. Dichos solventes incluyen, pero no se limitan a, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, acetatos como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de propilo e isopropilo, éteres como éter dietílico y éter etílico, alcoholes tales como metanol, etanol, 1- o 2-butanol, 1- o 2-propanol, pentanol y dimetilsulfóxido. En general, se considera que una representación del compuesto por estructura o nombre abarca el compuesto en cualquier forma (p. ej., por sí mismo, como un hidrato, solvato o de otro modo en una mezcla).

30

35 **[0179]** Además, cuando se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de este modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, las afirmaciones de que X es bromo y las afirmaciones de que X es bromo y cloro se describen completamente. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe por lo tanto en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos Markush. Así, p. ej., si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, e Y se describe como seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, las reivindicaciones para X son bromo e Y es metilo están completamente descritos.

40

45 **COMPOSICIONES Y TRATAMIENTOS DE COMBINACIÓN**

[0180] Los compuestos de S₁P₁, sus sales farmacéuticamente aceptables o ésteres hidrolizables de la presente invención se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para tratar las condiciones o trastornos biológicos observados aquí en especies de mamíferos, y más preferiblemente, en humanos. El vehículo particular empleado en estas composiciones farmacéuticas puede variar dependiendo del tipo de administración deseada (p. ej., intravenosa, oral, tópica, supositorio o parenteral).

50

[0181] En la preparación de las composiciones en formas de dosificación líquidas orales (p. ej., suspensiones, elixires y soluciones), se pueden emplear medios farmacéuticos típicos, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. De manera similar, cuando se preparan formas de dosificación sólidas orales (p. ej., polvos, tabletas y cápsulas), se pueden emplear vehículos tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares.

55

[0182] Otro aspecto de una realización de la invención proporciona composiciones de los compuestos de la invención, solos o en combinación con otro inhibidor de S₁P₁ u otro tipo de agente terapéutico, o ambos. Como se expone en el presente documento, los compuestos de la invención incluyen estereoisómeros, tautómeros, solvatos, hidratos, sales que incluyen sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales, p. ej., como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a edición, 1995. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, p. ej., cápsulas, tabletas, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

60

65

- 5 **[0183]** Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un vehículo o un diluyente. Por ejemplo, el compuesto activo generalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo que puede tener la forma de una ampolla, cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el compuesto activo se mezcla con un vehículo, o cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede adsorberse en un vehículo sólido granular, p. ej., contenido en una bolsita. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceites de maní, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o alquilo 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 vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.
- 15 **[0184]** Las formulaciones se pueden mezclar con agentes auxiliares que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos. Dichos aditivos pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, sal para influir en la presión osmótica, tampones y/o agentes colorantes, conservantes, edulcorantes o aromatizantes. Las composiciones también pueden esterilizarse si se desea.
- 20 **[0185]** La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención que inhibe la actividad enzimática de la quinasa de adhesión focal para el sitio apropiado o de acción deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o parenteral, p. ej., rectal, de depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solución oftálmica o una pomada, prefiriéndose la vía oral.
- 25 **[0186]** Para la administración parenteral, el vehículo típicamente comprenderá agua estéril, aunque también se pueden incluir otros ingredientes que ayudan a la solubilidad o sirven como conservantes. Además, también se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.
- 30 **[0187]** Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención pueden formularse usando bases hidratantes suaves como pomadas o cremas.
- 35 **[0188]** Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de gránulos o puede ser en forma de una pastilla o comprimido. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.
- 40 **[0189]** Las formas de dosificación inyectables generalmente incluyen suspensiones acuosas o suspensiones de aceite que pueden prepararse usando un dispersante o agente 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 solventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, los aceites estériles se pueden emplear como disolventes o agentes de suspensión. Preferiblemente, el aceite o ácido graso es no volátil, incluidos aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono, di o tri-glicéridos.
- 45 **[0190]** Para inyección, la formulación también puede ser un polvo adecuado para la reconstitución con una solución apropiada como se describió anteriormente. Los ejemplos de estos incluyen, pero no se limitan a, polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados o partículas. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores de pH, tensioactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección tal como por inyección en bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o en envases multidosis.
- 50 **[0191]** Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las formulaciones también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta.
- 55 **[0192]** Las composiciones contempladas por la presente invención pueden incluir, p. ej., micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación prolongada para proporcionar un efecto de almacenamiento y/o liberación prolongada. Por lo tanto, las formulaciones pueden comprimirse en gránulos o cilindros e implantarse por vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de depósito. Tales implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables, p. ej., polilactida-poliglicólido. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos).
- 60
- 65

5 [0193] Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención que inhibe la actividad enzimática de la quinasa de adhesión focal, disuelta o suspendida en un vehículo líquido, preferiblemente un vehículo acuoso, para aplicación en aerosol. El vehículo puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, p. ej., propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes como parabenos.

10 [0194] Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, acuosas preferiblemente soluciones con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxlado.

15 [0195] Las formas de dosificación se pueden administrar diariamente, o más de una vez al día, tal como dos o tres veces al día. Alternativamente, las formas de dosificación se pueden administrar con menos frecuencia que diariamente, como cada dos días o semanalmente, si un médico que lo prescribe lo recomienda.

20 [0196] Una realización de la invención también abarca profármacos de un compuesto de la invención que durante la administración se someten a conversión química mediante procesos metabólicos u otros procesos fisiológicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. La conversión por procesos metabólicos u otros procesos fisiológicos incluye, sin limitación, la transformación química enzimática (p. ej., catalizada enzimáticamente específica) y no enzimática (p. ej., inducida por ácido o base general o específica) del profármaco en la sustancia farmacológica activa. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de un compuesto de la invención que son fácilmente convertibles *in vivo* en un compuesto de la invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, p. ej., en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

25 [0197] En otra realización de la divulgación, se proporcionan métodos para preparar una composición de un compuesto descrito en la presente memoria, que incluye formular un compuesto de la invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración oral. En algunas de tales realizaciones, los métodos pueden incluir además la etapa de formular la composición en una tableta o cápsula. En otras realizaciones, el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración parenteral. En algunas de tales realizaciones, los métodos incluyen además la etapa de liofilizar la composición para formar una preparación liofilizada.

30 [0198] Los compuestos de la invención pueden usarse terapéuticamente en combinación con i) uno o más de otros inhibidores S₁P₁ y/o ii) uno o más otros tipos de inhibidores de proteína quinasa y/o uno o más otros tipos de terapéuticas agentes que puede administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada (p. ej., secuencial o no secuencialmente) o mediante inyección conjunta o por separado (p. ej., secuencial o no secuencial).

35 [0199] Por consiguiente, en otra realización, la invención proporciona combinaciones, que comprenden:

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

- 45 i) otros compuestos de la presente invención,
ii) otros medicamentos adaptados para el tratamiento de una malcondición para los que la activación de S₁P₁ se indica médicamente, por ejemplo esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

50 [0200] Las combinaciones de la invención incluyen mezclas de compuestos de (a) y (b) en una formulación única y compuestos de (a) y (b) como formulaciones separadas. Algunas combinaciones de la invención se pueden empaquetar como formulaciones separadas en un kit. En algunas realizaciones, dos o más compuestos de (b) se formulan juntos mientras que un compuesto de la invención se formula por separado.

55 [0201] Las dosis y formulaciones para los otros agentes que se emplearán, cuando corresponda, serán las establecidas en la última edición de la *Physicians' Desk Reference*.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

60 [0202] En ciertas realizaciones, la presente invención abarca compuestos biodisponibles por vía oral que específicamente agonizan S₁P₁ sin unión (S₁P₂, S₁P₃ y S₁P₄), o que tienen especificidad significativa sobre (S₁P₅), otros receptores EDG. Un agonista selectivo de S₁P₁ puede usarse para tratar enfermedades con una respuesta inmune autoinmune, hiperactiva, angiogénesis o componentes inflamatorios, pero no se limitaría a tales condiciones. Los agonistas selectivos de S₁P₁ tienen ventajas sobre las terapias actuales al aumentar la ventana terapéutica debido a la toxicidad reducida debido al compromiso de otros receptores de EDG.

65 [0203] En ciertas realizaciones, la presente invención abarca compuestos que se unen con alta afinidad y especificidad

al receptor S₁P₁ de manera agonista. Tras la ligadura del receptor S₁P₁ con el agonista, la señalización continúa a través de G_{αi}, inhibiendo la generación de AMPc por la ciclasa de adenilato.

[0204] En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para activar o agonizar (es decir, para tener un efecto agónico, para actuar como agonista) un subtipo de receptor de esfingosina-1-fosfato, tal como S₁P₁, 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 provocar la activación del receptor. El contacto puede tener lugar *in vitro*, p. ej., al llevar a cabo un ensayo para determinar la actividad de activación del receptor SIP de un compuesto de la invención que experimenta experimentación relacionada con una presentación para aprobación regulatoria.

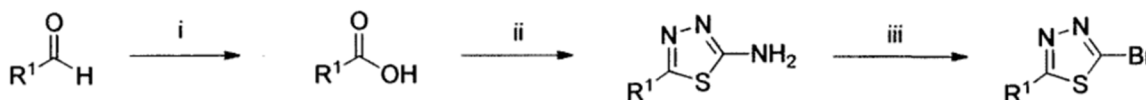
[0205] En ciertas realizaciones de la divulgación, el método para activar un receptor S₁P, tal como S₁P₁, también puede llevarse a cabo *in vivo*, es decir, dentro del cuerpo vivo de un mamífero, tal como un paciente humano o una prueba animal. El compuesto de la invención se puede suministrar al organismo vivo a través de una de las rutas descritas anteriormente, p. ej., por vía oral, o se puede proporcionar localmente dentro de los tejidos del cuerpo, por ejemplo mediante inyección de un tumor dentro del organismo. En presencia del compuesto de la invención, se produce la activación del receptor y se puede estudiar su efecto.

[0206] Una realización de la presente descripción proporciona un método de tratamiento de una malcondición en un paciente para el cual la activación de un receptor SIP, tal como S₁P₁, está médicamente indicada, en donde el paciente recibe el compuesto de la invención en una dosis, a una frecuencia y durante un tiempo para producir un efecto beneficioso en el paciente. El compuesto de la invención puede administrarse por cualquier medio adecuado, cuyos ejemplos se describen anteriormente.

PREPARACIÓN DE CIERTAS REALIZACIONES

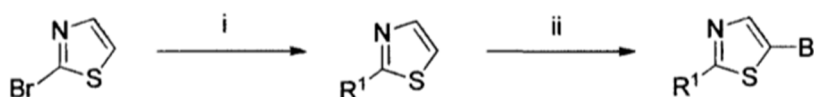
[0207]

Esquema 1:



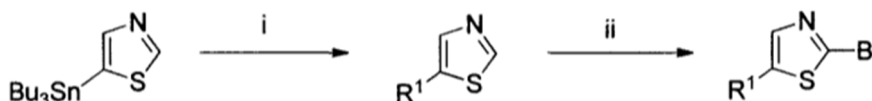
Reactivos: (i) KH₂PO₄, H₂O₂, NaClO₂, CH₃CN; (ii) H₂NNHCSNH₂, POCl₃; (III) CuBr₂, isoamilnitrito, CH₃CN.

Esquema 2:



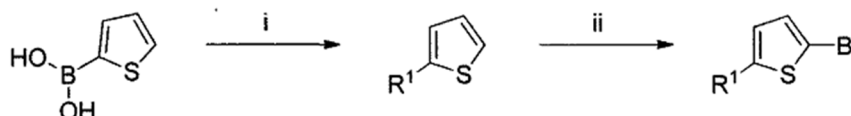
Reactivos: (i) R¹-ácido borónico, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, H₂O; (ii) NBS, DMF.

Esquema 3:



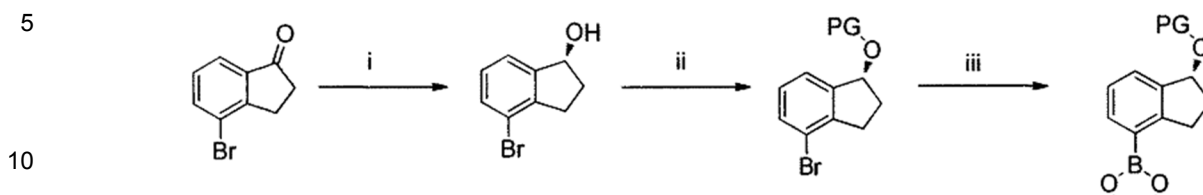
Reactivos: (i) R¹-I, Pd(PPh₃)₂C₂, THF; (ii) Br₂, AcOK, AcOH.

Esquema 4:



Reactivos: (i) R¹-Br, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, H₂O; (ii) NBS, DMF.

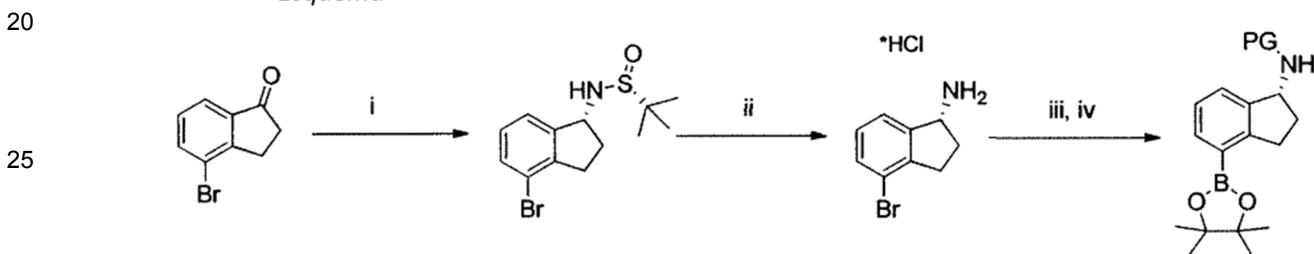
Esquema 5:



Reactivos: (i) (S)-2-metilo-CBS-oxazaborolidina, $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, tolueno, DCM; (ii) PG-Cl (donde PG es un grupo protector), p. ej., TBSCl, imidazol, DMF; (III) bis(pinacolato)diboron, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{C}_2$, KOAc, 1,4-dioxano.

15 **[0208]** El (S)-enantiómero fue preparado de la misma manera como se describe en *el Esquema 5* por el uso de (R)-2-metilo-CBS-oxazaborolidina en el paso i. El material racémico se puede preparar de manera análoga utilizando NaBH_4 como agente reductor en el Paso i.

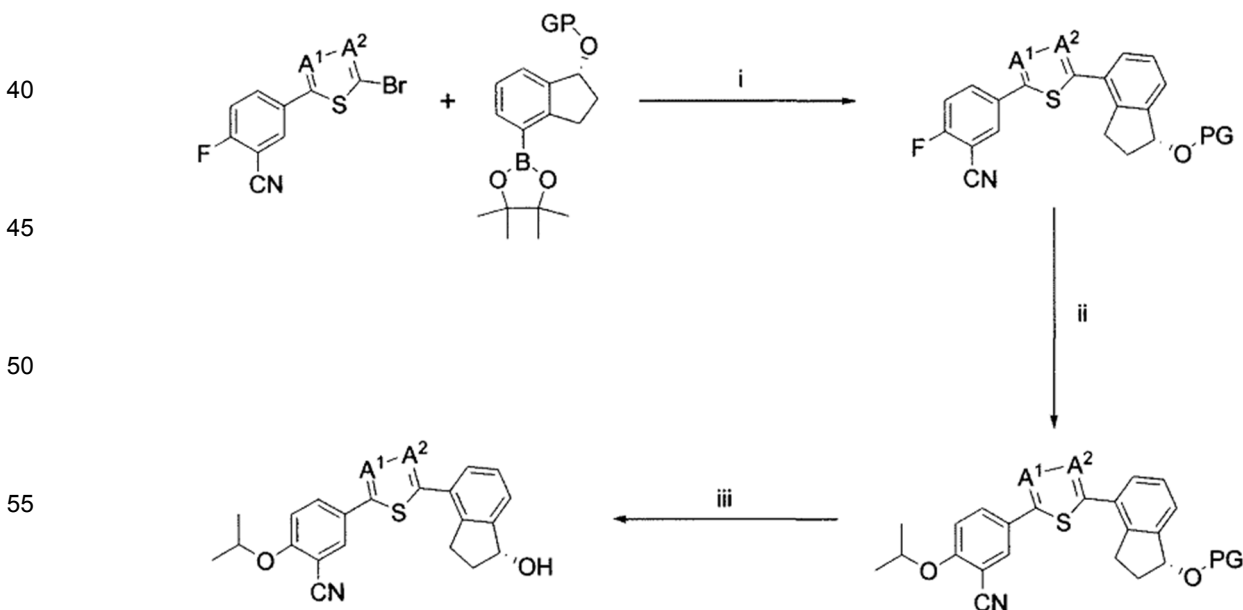
Esquema 6:



30 Reactivos: (i) (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, NaBH_4 , THF, tolueno; (ii) HCl , 1,4-dioxano; (III) PG = di-*terc*-butildicarbonato, trietilamina, DCM; (iv) bis(pinacolato)diboron, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{C}_2$, KOAc, 1,4-dioxano.

35 **[0209]** El (S)-enantiómero se preparó de la misma manera que se describe en *el Esquema 6* mediante el uso de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida en el Paso i.

Esquema 7:

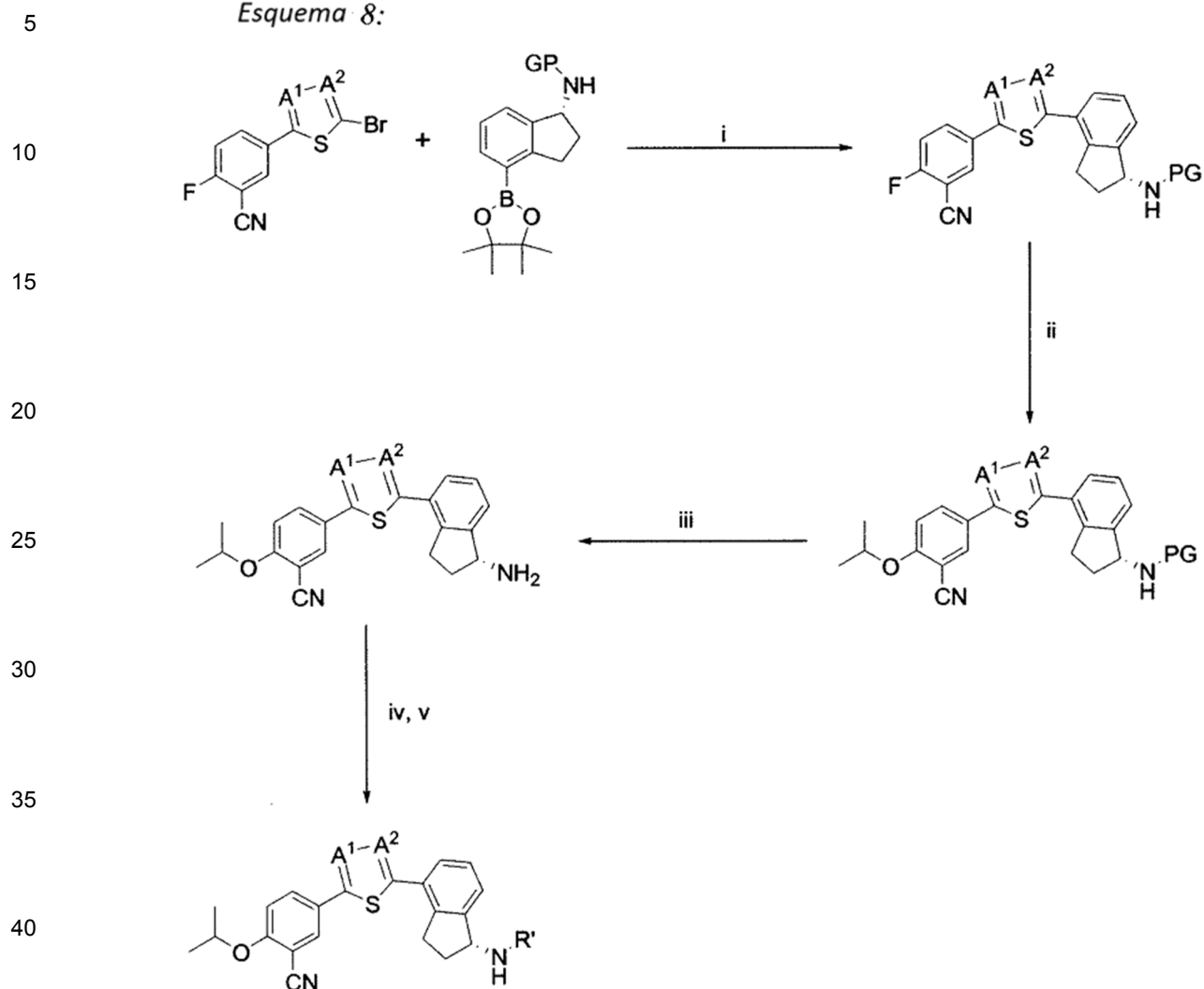


Reactivos: (i) K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) $\text{NaO}i\text{Pr}$, *i*PrOH; (III) desprotección, p. ej., TBAF, THFo HCl, 1,4-dioxano.

65 **[0210]** Los (S)-enantiómeros se prepararon de la misma manera como se describe en *el Esquema 7* por el uso de (S)-*terc*-butildimetilo((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano en el Paso i.

El indanol racémico se preparó de la misma manera usando *terc-butildimetilo* racémico ((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano en el Paso i.

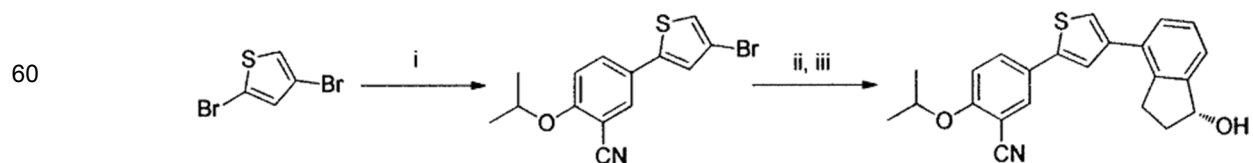
Esquema 8:



Reactivos: (i) K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) NaO^iPr , $iPrOH$; (iii) $H_2N^+Cl^-$, 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 se pueden realizar las reacciones (ix)(ad); (b) Si R^1 o R'' contiene un éster, entonces (i) hidrólisis de $NaOH$, EtOH o (ii) reducción de $NaBH_4$, MeOH puede realizarse; (c) Si R^1 o R'' contiene un ácido, entonces los acoplamiento $HN(R^7R^7)$, HOBt, EDC, DMF se pueden realizar; (d) Si R^1 o R'' contiene un alqueno activado apropiado, entonces Michael agrega $HN(R^7R^7)$, se puede realizar DMF.

[0211] Los (S)-enantiómeros se prepararon de la misma manera que se describe en el Esquema 8 por el uso de (S)-*terc-butilo* (4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo-carbamato en el Paso i.

Esquema 9:



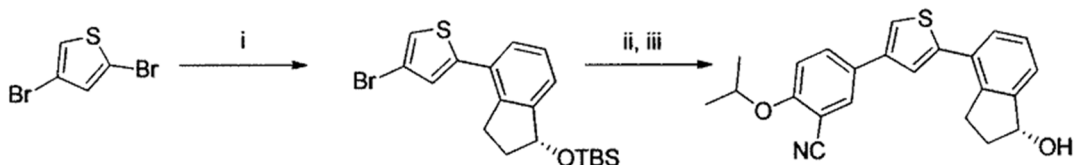
Reactivos: (i) (3-ciano-4-isopropoxifenilo)ácido borónico, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) (R)-, (S)-, o

tert-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano racémico, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, H₂O; (III) TBAF, THF.

5

Esquema 10:

10



15

Reactivos: (i) (ii) (*R*)-, (*S*)-, o *tert*-butildimetilo((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano racémico, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, H₂O (ii) (3-ciano-4-isopropoxifenilo)ácido borónico, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, H₂O; (III) TBAF, THF.

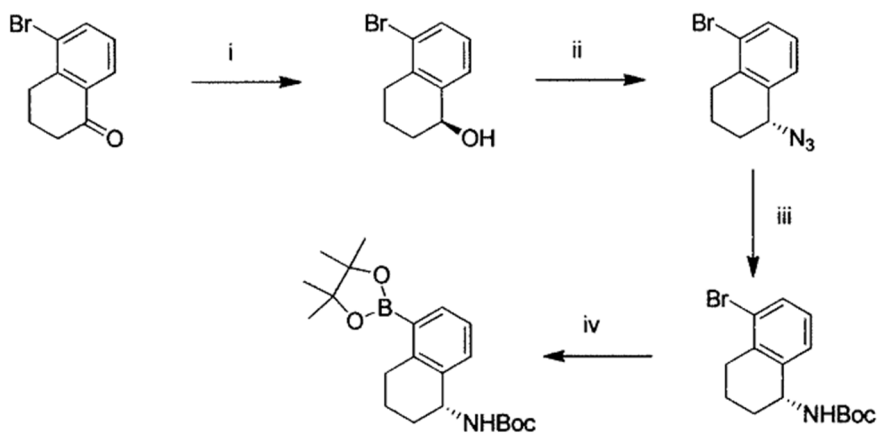
Esquema 11:

20

25

30

35



40

Reactivos: (i) (*S,S*) Catalizador Noyori (Cloro[[1*S*,2*S*)](-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonilo)amida}(*p*-cimeno)rutenio (II)), 5:1 HCO₂H/NEt₃, 30°C; (ii) DBU, DPPA, tolueno; (III) PtO₂, H₂, Boc₂O, MeOH; (iv) pinacolborano, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂, KOAc, Dioxano, 80°C.

45

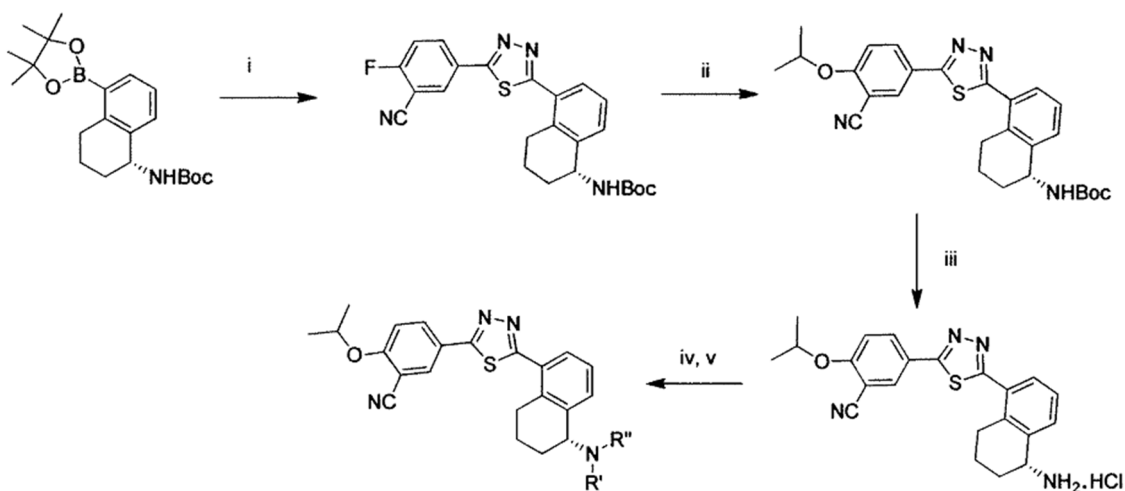
Esquema 12:

50

55

60

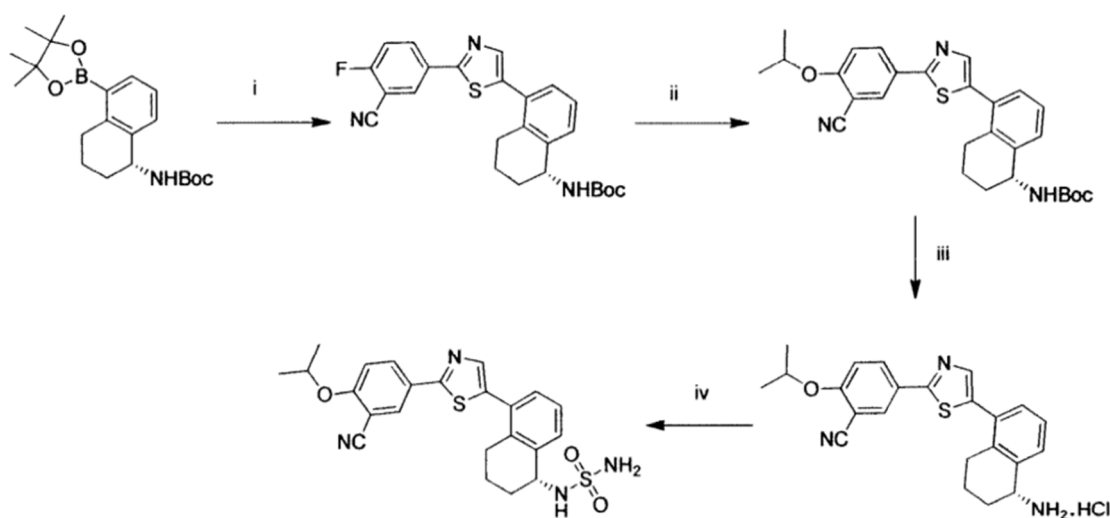
65



Reactivos: (i) 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 3:1 DME/H₂O, 90°C; (ii) NaO*i*Pr, IPA, 60°C; (iii) 4M HCl en dioxano; (iv) (a) R¹-LG o R²-LG, donde LG representa un grupo saliente, K₂CO₃, CH₃CN o (b) R¹-CO₂H o R²-CO₂H, HOBT, EDC, DMF o R¹-COCl o R²-COCl, TEA, DCM o (c) R¹-SO₂Cl o R³-SO₂Cl, TEA, DCM o (d) R²-CHO, HOAc, NaBH₄ o NaCNBH₃ o Na(OAc)₃BH, MeOH o (e) H₂NSO₂NH₂, δ, dioxano; (v) (a) Si R¹ o R² = H, entonces las reacciones (III) (a-c) se puede realizar; (b) Si R¹ o R² contiene un éster, entonces (i) hidrólisis de NaOH, EtOH o (ii) reducción de NaBH₄, MeOH puede realizarse; (c) Si R¹ o R² contiene un ácido, entonces los acoplamiento HN(R¹R²), HOBT, EDC, DMF se pueden realizar.

[0213] Se prepararon compuestos similares que contienen el (S)-enantiómero de la amina de la misma manera que se describe en el *Esquema 12* usando (S)-*tert*-butilo(5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)carbamato en el Paso I.

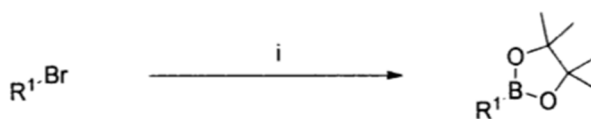
Esquema 13:



Reactivos: (i) 5-(5-bromotiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 3: 1 DME/H₂O, 90°C; (ii) NaO*i*Pr, IPA, 60°C; (iii) 4M HCl en dioxano; (iv) sulfamida, DIEA, dioxano, 100°C.

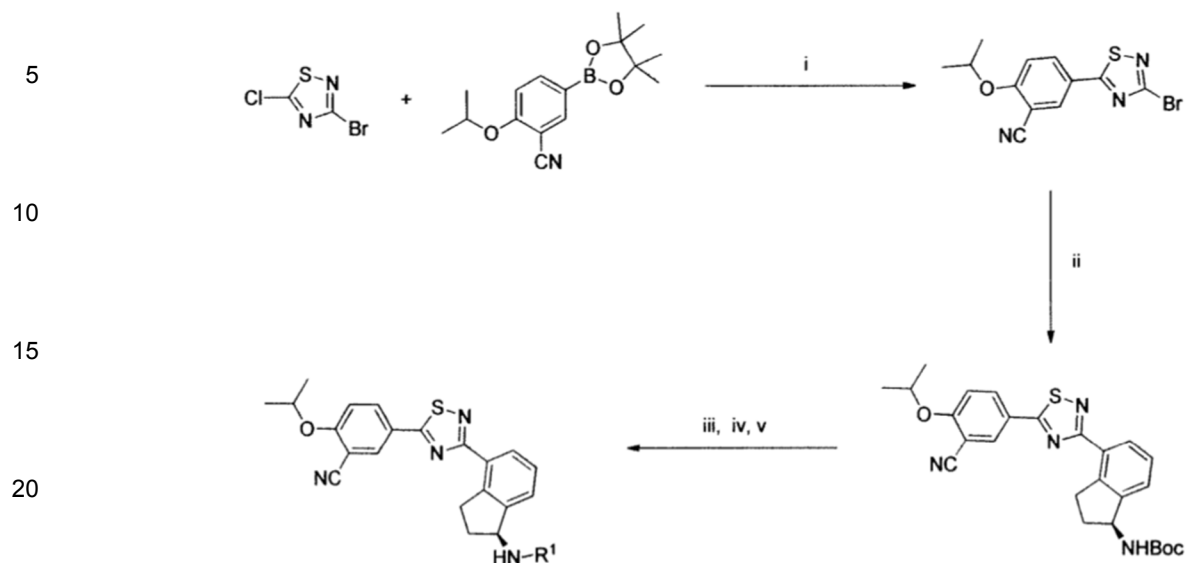
[0214] Se pueden preparar compuestos similares que contienen el (S)-enantiómero de la amina de la misma manera que se describe en el *Esquema 13* usando (S)-*tert*-butilo (5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)carbamato en Paso i.

Esquema 14:



Reactivos: (i) bis(pinacolato)diboron, PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂, KOAc, 1,4-dioxano.

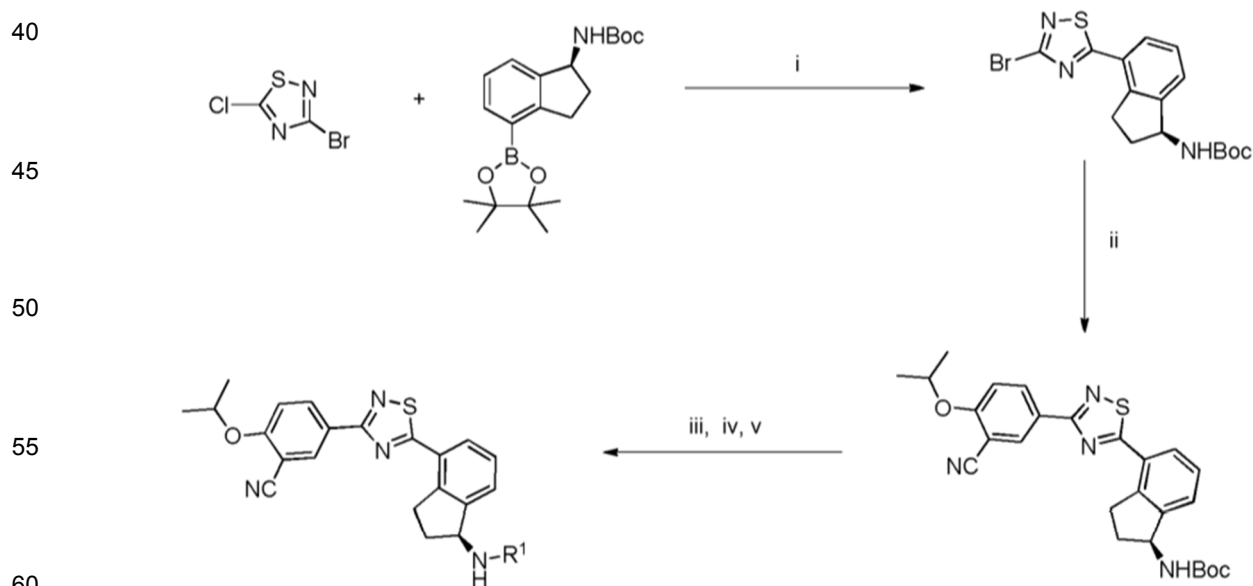
Esquema 15:



Reactivos: (i) $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$, $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$, (*S*)-*tert*-butilo (4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato, $Pd(PPh_3)_4$, DMF, H_2O (III)₄N HCl, 1,4-dioxano; (iv) (a) R^1 -LG, donde LG representa un grupo saliente, K_2CO_3 , Bu_4NI , CH_3CN o (b) R^1-CO_2H , HOBt, EDC, DMF o R^2-COCl , TEA, DCM; o (c) R^1-SO_2Cl , TEA, DCM o (d) R^1-CHO , HOAc, $NaBH_4$ o $NaCNBH_3$ o $Na(OAc)_3BH$, MeOH o (e) $R^1-OCOCl$, DIEA, DMF o (f) $HNR'R''$, CDI, TEA, DCM; (g) $H_2NSO_2NH_2$, δ , dioxano o (h) dimetiloxirano, δ , EtOH o (i) (metilsulfonilo) eteno, DIEA (v) (a) Si R^1 contiene un éster, entonces (i) hidrólisis con NaOH, EtOH o (ii) reducción con $NaBH_4$, se puede realizar MeOH; (b) Si R^1 contiene un ácido, los acoplamientos con $HNR'R''$, se pueden realizar HOBt, EDC, DMF o $HNR'R''$, HATU, DEA, DCM; (c) Si R^1 contiene un alqueno activado apropiado, entonces se pueden realizar adiciones de Michael usando $HNR'R''$, DMF.

[0215] Los (*R*)-enantiómeros se pueden preparar de la misma manera que se describe en el Esquema 15 mediante el uso de (*R*)-*tert*-butilo(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato en el Paso ii.

Esquema 16:



Reactivos: (i) $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$, $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$, 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzonitrilo, $Pd(PPh_3)_4$, DMF, H_2O (III)₄N HCl, 1,4-dioxano; (iv) (a) R^1 -LG, donde LG representa un grupo saliente, K_2CO_3 , Bu_4NI , CH_3CN o (b) R^1-CO_2H , HOBt, EDC, DMF o R^2-COCl , TEA, DCM o (c) R^1-SO_2Cl , TEA, DCM o (d) R^1-CHO , HOAc, $NaBH_4$ o $NaCNBH_3$ o $Na(OAc)_3BH$, MeOH o (e) $R^1-OCOCl$, DIEA, DMF o (f) $HNR'R''$, CDI, TEA, DCM o (g) $H_2NSO_2NH_2$, δ , dioxano o (h) dimetiloxirano, δ , EtOH o (i) (metilsulfonilo) eteno, DIEA (v) (a) Si

R¹ contiene un éster, entonces (i) hidrólisis de NaOH, EtOH o (ii) reducción de NaBH₄, MeOH puede realizarse; (b) Si R¹ contiene un ácido, entonces los acoplamientos HNR'R", HOBt, EDC, DMF o HNR'R", HATU, DEA, DCM se pueden realizar; (c) Si R' contiene un alqueno activado apropiado, entonces Michael agrega HNR'R", se puede realizar DMF.

- 5 [0216] Los (R)-enantiómeros pueden prepararse de la misma manera como se describe en el *Esquema 16* por el uso de (R)-terc-butilo (4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato en el Paso i.

EJEMPLOS

- 10 [0217] Como se usa a continuación, los números compuestos 1-261, 265-267 y 274-314 son ejemplos de referencia.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS CON UN RESTO DE INDANO

Métodos generales

15 [0218] Se obtuvieron ¹H RMN (400 MHz) y ¹³C RMN (100 MHz) en solución de deuteriocloroformo (CDCl₃), deuteriometanol (CD₃OD) o dimetilsulfóxido - D₆ (DMSO) Los espectros de RMN se procesaron usando Mestrec 5,3,0 y 6,0,1. Los picos de ¹³C RMN entre paréntesis son dos rotómeros del mismo carbono. Los espectros de masas (LCMS) se obtuvieron usando un sistema HPLC Agilent 1100/6110 equipado con una columna Thompson ODS-A, 100A, 5 μ (50 X 4,6 mm) usando agua con ácido fórmico al 0,1% como la fase móvil A, y acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico como la fase móvil B. El gradiente fue 20-100% con la fase móvil B durante 2,5 minutos y luego se mantuvo al 100% durante 2,5 minutos. El caudal fue de 1 ml/min. A menos que se indique lo contrario, los datos de LCMS proporcionados utilizan este método. Para compuestos más hidrófobos, se usó el siguiente gradiente, indicado como *Método 1*: 40-95% durante 0,5 min, mantener al 95% durante 8,5 min, luego volver al 40% durante 2 min, con un caudal de 1 ml/min. Se comprobó la pureza de los compuestos finales usando el *Método 2*: 5% durante 1 min, 5-95% durante 9 min, luego se mantuvo al 95% durante 5 min, con un caudal de 1 ml/min. *Método 3*: 20-100% durante 2,5 minutos, luego se mantuvo al 100% durante 4,5 minutos, con un caudal de 1 ml/min. El exceso enantiomérico se determinó mediante la integración de picos que se separaron en una columna Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm a una velocidad de flujo de 1 ml/min y una fase móvil isocrática. A menos que se indique lo contrario, los datos quirales proporcionados utilizan este método. Alternativamente, las separaciones quirales se realizaron en las siguientes condiciones, indicadas como *Método quiral 1*: Chiralpak AY-H, columna de 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 una velocidad de flujo de 1 ml/min y una fase móvil isocrática. La piridina, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), y tolueno utilizado en los procedimientos eran de botellas Aldrich Sure-Seal mantenido en atmósfera de nitrógeno (N₂). Todas las reacciones se agitaron magnéticamente y las temperaturas son temperaturas de reacción externas. Las cromatografías se llevaron a cabo utilizando un sistema de purificación flash Combiflash Rf (Teledyne Isco) equipado con columnas de gel de sílice Redisep (Teledyne Isco) (SiO₂). Las purificaciones HPLC preparativas se realizaron en el sistema Varian ProStar/PrepStar 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 fase móvil B durante 12 minutos, mantener al 80% durante 2 minutos, y luego volver al 10% durante 2 minutos con una velocidad de flujo de 22 ml/min. Se pueden haber empleado otros métodos similares a este. Las fracciones se recogieron usando un colector de fracciones Varian Prostar y se evaporaron usando una bomba de vacío Savant SpeedVac Plus. Se suponía que los compuestos con centros aptos para la sal eran la sal del ácido trifluoroacético (TFA). El calentamiento por microondas se realizó usando un reactor de microondas Biotage Initiator equipado con recipientes de microondas Biotage. Se utilizan las siguientes abreviaturas: acetato de etilo (EA), trietilamina (TEA), dietilamina (DEA), hidroxibenzotriazol (HOBt), clorhidrato de 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida (EDC), isopropanol (IPA), dimetilformamida (DMF), dimetilo acetamida (DMA). Norit es carbón activado.

Procedimientos experimentales

3-ciano-4-ácido fluorobenzoico

[0219]



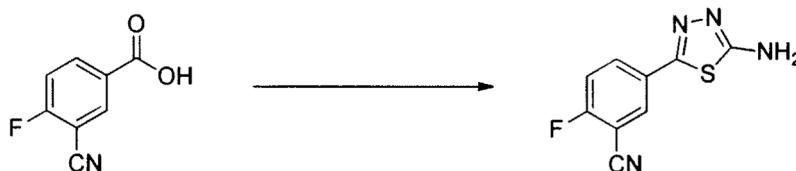
[0220] A una solución de 3-ciano-4-fluorobenzaldehído (45 g, 301 mmol) en CH₃CN (450 ml) se añadió potasio monobásico de fosfato (24 g, 176 mmol) en agua (225 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% en agua (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió clorito de sodio (60 g, 663 mmol) en agua (450 ml) gota a gota durante 2 h. La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la producción de oxígeno (4 h). Se añadió sulfito de sodio (30 g, 238 mmol) en agua (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con 2N HCl (500 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con

65

EA (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y combinar con el sólido se recogió para producir un total de 48,5 g (97%) de 3-ciano-4-ácido fluorobenzoico crudo como un blanco sólido. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₈H₄FO₂: 165,0; encontrado 166,1 [M+H]⁺, t_R = 2,54 min. ¹H RMN (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-ilo)-2-fluorobenzonitrilo (TDZ INT-1)

[0221]



[0222] A una mezcla agitada de 3-ciano-4-ácido fluorobenzoico (37,3 g, 225 mmol) y tiosemicarbazida (22,6 g, 248 se añadió mmol) POCl₃ (148 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se calentó a 85°C durante 6 horas. La solución amarilla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a un volumen del 50%. El residuo se enfrió a 0°C y se añadió agua (300 ml) gota a gota. (Atención: reacción exotérmica y violenta con desprendimiento de gas). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EA (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y antes de la filtración. El sólido recogido se dispersó en agua (270 ml), se enfrió a 0°C y se neutralizó con solución acuosa de NaOH al 50% a pH 8. El sólido resultante se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó a alto vacío para proporcionar 26 g (52%) de 5-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-1 como un sólido amarillo pálido que se usó en el siguiente experimento sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₉H₅FN₄S: 220,0; encontrado 221,1 [M+H]⁺, t_R = 2,44 min. ¹H RMN (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). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 169,82, 164,25, 161,68, 133,68, 131,65, 128,96, 117,96, 113,77, 101,59.

[0223] 5-(3,4-Dietoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-amina TDZ INT-2 se sintetizó de manera similar a 5-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-1 usando ácido 3,4-dietoxibenzoico. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₂H₁₅N₃O₂S: 265,3; encontrado 266,1. [M+H]⁺, t_R = 2,58 min. ¹H RMN (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 (qd, J = 6,8, 3,3 Hz, 6H).

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

[0224]



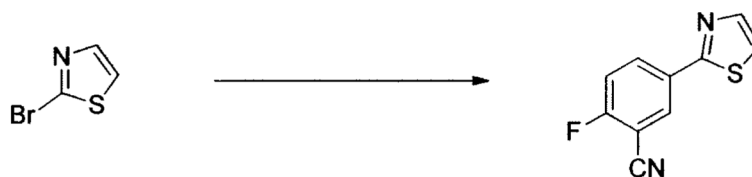
[0225] A una solución agitada de 5-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-1 (25 g, 113 mmol) y bromuro de cobre (30,4 g, 136 mmol) en CH₃CN (400 ml) se añadió nitrito de isoamilo (15,9 g, 136 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se repartió entre EA (2 x 250 ml) y 1N HCL (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se cristalizó en EA para proporcionar 23,5 g (73%) de 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-3 como un sólido amarillo pálido. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₉H₅BrFN₃S: 284,1; encontrado 285,9 [M+H]⁺, t_R = 3,27 min. ¹H RMN (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); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 168,61, 162,47, 140,32, 134,88, 133,38, 126,13, 117,88, 112,91.

[0226] 2-Bromo-5-(3,4-dietoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol TDZ INT-4 se sintetizó de manera similar a la descrita para la síntesis de 2-bromo-5-(3,4-dietoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol TDZ INT-3 usando 5-(3,4-dietoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₁₂H₁₃BrN₂O₂S: 328,0; encontrado 329,1 [M+H]⁺, t_R = 2,58 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (dq, J = 8,9, 7,0 Hz, 4H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

2-fluoro-5-(tiazol-2-ilo)benzonitrilo (THZ INT-1)

[0227]

5



10

15

[0228] Una solución de 2-bromotiazol (25 g, 153,4 mmol), (3-ciano-4-fluorofenilo)ácido borónico (25,3 g, 153,3 mmol), K_2CO_3 (63,6 g, 460 mmol) y 3: 1 DME/ H_2O (205 mL) se purgó con N_2 durante 1 h antes de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (9,2 g, 7,9 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con N_2 durante 5 min y después se calentó a $85^\circ C$ durante 7 h en atmósfera de N_2 . Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (250 ml), se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un sólido beige. El producto bruto se purificó por recristalización en EA/hexanos al 20% para proporcionar 22 g (71%) de 2-fluoro-5-(tiazol-2-ilo)benzonitrilo THZ INT-1 como un sólido amarillo pálido. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{10}H_5FN_2S$: 204,2; encontrado 205,0 $[M+H]^+$, $t_R = 3,26$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164,31, 162,22, 143,73, 132,68, 131,28, 128,34, 119,94, 116,98, 113,10.

20

5-(5-bromotiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo (THZ INT-2)

[0229]

25



30

35

[0230] A 2-fluoro-5-(tiazol-2-ilo)benzonitrilo (21,8 g, 106,7 mmol) en DMF anhidra (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_2 . La mezcla de reacción se basicó con 1 N NaOH y se lavó con EA y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para producir aceite naranja. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (20% de EA/Hexanos) para producir 21 mg (70%) de 5-(5-bromotiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT- 2 como un sólido semiblanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{10}H_4BrFN_2S$: 283,1; encontrado 284,9 $[M+H]^+$, $t_R = 3,82$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

40

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

[0231]

45



50

55

60

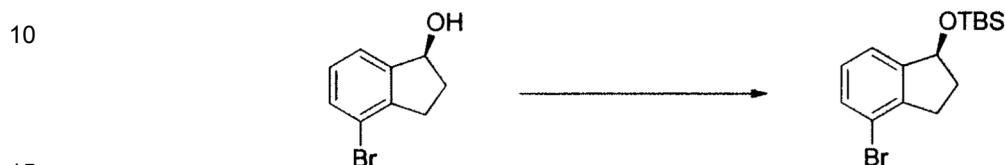
65

[0232] A un matraz de 3 bocas de 100 ml equipado con un termómetro interno y un embudo de adición se añadió (R)-(+)-2-metilo-CBS-oxazaborolidina (1,6 ml, solución 1M en tolueno) y sulfuro de borano-dimetilo (150 ul) bajo N_2 . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min después se diluyó con DCM (10 ml). Se añadió borano-sulfuro de dimetilo (6,0 ml) y la reacción se enfrió a $-20^\circ C$. Una solución de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona (2,5 g, 11,8 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción a $-20 \pm 5^\circ C$. La reacción se agitó durante 2 h después de que se completara la adición, luego se apaga 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. Se añadió MeOH (30 ml) en dos porciones y la destilación se repitió dos veces, todo el solvente se evaporó editado para dar un sólido que se purificó por cromatografía en columna de 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-indeno-1-ol como un polvo blanco IND INT-1. LCMS-ESI (m/z) calculado para C_9H_9BrO : 213,1; encontrado 196,9 $[M-OH]^+$, $t_R = 3,06$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 146,82, 143,50, 131,24, 128,58, 123,21, 120,25, 76,83, 34,69, 31,19. La HPLC quiral: (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ol se eluyó usando IPA al 10% en hexanos: $> 99,9\%$ ee, $t_R = 6,27$ min.

[0233] (*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ol IND INT-2 se preparó de manera análoga usando (*S*)-(-)-2-metilo-CBS-oxazaborolidina: 97,6 % ee, t_R para (*R*)-enantiómero = 5,83 min.

5 (*S*)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)(*tert*-butilo)dimetilsilano (IND INT-3)

[0234]



[0235] A una solución de (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ol IND INT-1 (1,56 g, 7,3 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 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 la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con EA (2 X 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 2,1 g (88%) de (*S*)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi) (*tert*-butilo) dimetilsilano IND INT-3 como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₁₅H₂₃BrOSi: 327,3; no se observó M⁺, t_R = 5,73 min (Método 2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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).

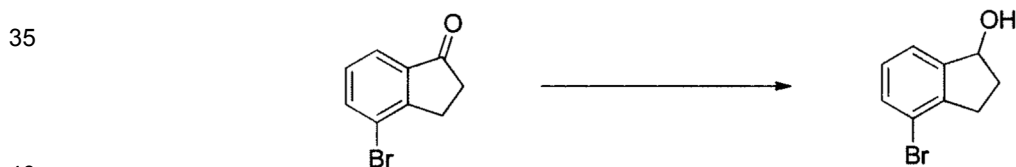
20

25

[0236] (*R*)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)(*tert*-butilo)dimetilsilano IND INT-4 se preparó de manera análoga usando (*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ol.

30 (*±*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ol (IND INT-5)

[0237]



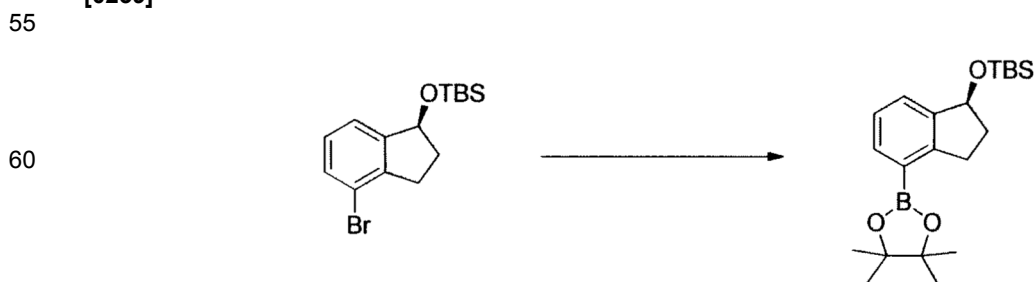
[0238] A una solución agitada de 4-bromoindanona (3 g, 14,2 mmol) en EtOH anhidro (30 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,36 g, 9,5 mmol) y gel de sílice (2 g) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 20 min y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se concentró para eliminar EtOH. La capa acuosa se extrajo con EA (3x20 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía (EA/hexano) para producir (*±*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ol IND INT-5 (2,56 g, 85%) como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₉H₉BrO: 213,07; encontrado 195,0 [M-H₂O]⁺, t_R = 3,07 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

45

50

(*S*)-*tert*-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano (IND INT-6)

[0239]



[0240] Una solución de (S)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi) (*tert*-butilo) dimetilsilano IND INT-3 (0,2 mg, 0,61 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,17 g, 0,67 mmol), y acetato de potasio (1,8 g, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 ml) se desgasificó haciendo pasar N₂ a través de la solución durante 10 min. PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ se añadió (99 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche. El disolvente se eliminó 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 sobre MgSO₄ y se filtró. El producto bruto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 26 mg (45%)(S)-*tert*-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano IND INT-6 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₁H₃₅BO₃Si: 374,4; encontrado 245,0 [MOTBS]⁺, t_R = 6,57 min (Método 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

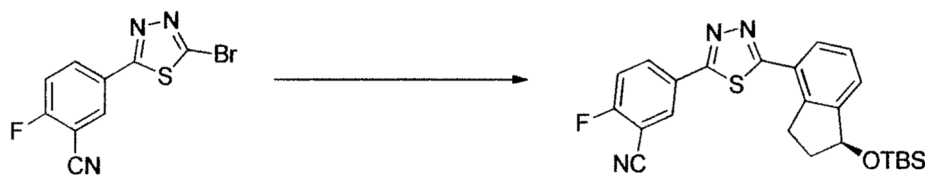
[0241] (*R*)-*tert*-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano IND INT-7 se preparó de manera análoga usando (*R*)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi) (*tert*-butilo) dimetilsilano IND INT-4. (+)-*tert*-Butildimetilo((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano racémico IND INT-8 se preparó de manera análoga a partir de IND INT-5.

Procedimiento General 1: Acoplamiento de bromuro heterocíclico a boronato de indanol

[0242] Un vial de microondas de 20 ml se cargó secuencialmente con bromuro heterocíclico (1 eq), (*R*)- (*S*)- o dioxaborolano de indanol racémico (IND INT-6, 7 o 8, 1 eq), DME: H₂O (3: 1, 0,05 M) y carbonato de potasio (3 eq). La mezcla se desgasificó burbujeando gas de N₂ a través de la solución de agitar durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,07 eq) y la mezcla se desgasificó durante 2 minutos adicionales. El vial se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 100°C hasta que se completó la reacción (40-60 min). Se añadió bromuro adicional si fuera necesario. El vial se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EA (10 x volumen), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos).

(S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo

[0243]



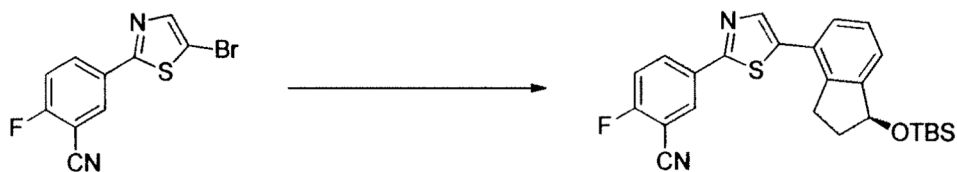
[0244] Preparado usando el *Procedimiento General 1*: Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-3 (30 mg, 0,1 mmol), (S)-*tert*-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano IND INT-6 (43,6 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio (44 mg, 0,32 mmol) y un 3: 1 mezcla de DME/H₂O (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de gas N₂ a través de la agitación solución durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ y la mezcla se desgasificó durante 2 minutos adicionales. 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 sobre MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/hexanos) para proporcionar 25 mg (44%) de (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₆FN₃OSSi: 451,15; encontrado 452,1 [M+H]⁺, t_R = 4,53 min (Método 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0245] (*R*)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo se preparó de manera análoga usando (*R*)-*tert*-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano IND INT-7.

(S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo

[0246]

5



10

15

20

[0247] Preparado usando el *Procedimiento General 1*. Una solución de 5-(5-bromotiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-2 (0,12 g, 0,42 mmol), (S)-*tert*-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano IND INT-6 (0,16 g, 0,42 mmol), carbonato de potasio (0,176 g, 1,2 mmol) y 3:1 mezcla de DME/H₂O (2 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 min antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,034 g, 0,03 mmol). La reacción de la mezcla se desgasificó con N₂ durante 2 minutos adicionales y luego se calentó en microondas a 90°C durante 1,5 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (30% EA/hexanos) para producir 0,116 g (60%) de (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₇FN₂OSSi: 450,6; encontrado 451,1 [M+H]⁺, t_R = 4,86 min (Método 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

25

[0248] Se preparó (R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo de forma análoga utilizando (R)-*tert*-butildimetilo((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano

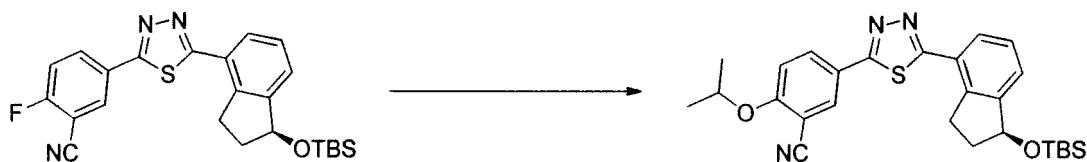
Procedimiento General 2: Desplazamiento de flúor con isopropóxido

30

[0249] A una solución agitada del derivado (R)- o (S)-fluorobenceno (1 eq) en IPA (0,02 M) se le añadió isopropóxido de sodio (1,3 eq). La reacción se agitó a 60°C bajo N₂ durante 2 h o hasta que la reacción es completa. Al enfriar, el disolvente se evaporó a sequedad y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos).

(S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo

35

[0250]

40

45

[0251] Preparado usando el *Procedimiento General 2*: A una solución de (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-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. Al enfriar, el disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos) para proporcionar (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (15 mg, 68%). LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₄N₂O₂SSi: 491,7; encontrado 492,2 [M+H]⁺, t_R = 5,17 min (Método 1).

50

[0252] (R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se preparó de manera análoga usando (R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo.

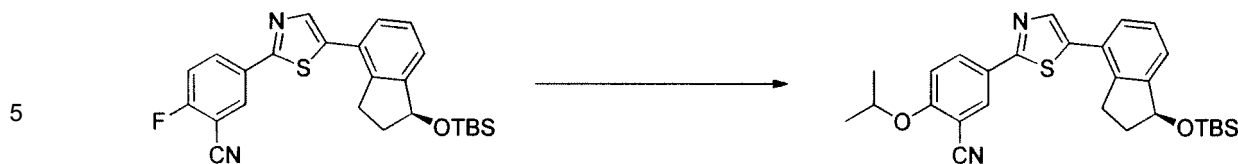
55

(S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo

60

[0253]

65



10 **[0254]** Preparado usando *Procedimiento General 2*. A una solución de (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-Se añadió isopropóxido de sodio (21,1 mg, 0,25 mmol) de fluorobenzonitrilo (116 mg, 0,25 mmol) en IPA (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. Al enfriar, el disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos) para proporcionar 151 mg (88%) de (S)-5-(5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxi-benzonitrilo LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₄N₂O₂SSi: 490,7, encontrado 491,1 [M+H]⁺, t_R = 6,81 min (Método 1).

15 **[0255]** (R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se preparó de forma análoga moda usando (R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo.

20 *Procedimiento General 3: La desprotección de sililo protegido indanoles*

25 **[0256]** A una solución agitada de indanol protegido por (R)- o (S)-sililo (1 eq) en THF anhidro (0,06 M) se añadió 1 M de tetrabutilamonio fluoruro (5 eq) en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N₂. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (10 volúmenes), y se lavó a fondo con NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos).

30 **[0257]** Los compuestos 1-3 y 69-70 se prepararon usando una secuencia de *procedimientos generales 1-3*.

(S)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 1)

35 **[0258]**



40 **[0259]** A una solución agitada de (S)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-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 la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ salmuera y, y se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 8 mg (81%) de (S)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 1 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂H₁₉N₃O₂S: 377,1; encontrado 378,1 [M+H]⁺, t_R = 3,67 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

50 **[0260]** (R)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 2 fue preparado de manera análoga usando (R)-5-(5-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

55 (S)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 70)

60 **[0261]**



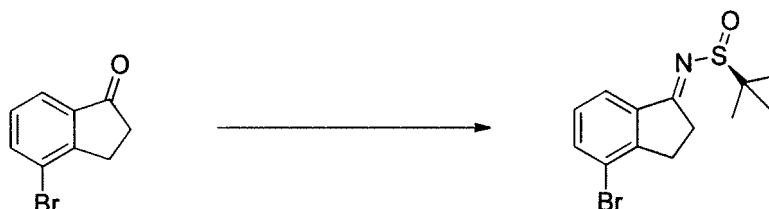
65

[0262] Preparado usando *Procedimiento General 3*. A una solución de (*S*)-5-(5-(1-(*tert*-butildimetilsililo)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo crudo (0,11 g, 0,22 mmol) en THF anhidro (3 ml), se añadió solución de 1,0 M de TBAF (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 por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 35 mg (41%) de (*S*)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 70 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z): calculado para: C₂₂H₂₀N₂O₂S: 376,4; encontrado 377,1 [M+H]⁺, t_R = 3,66 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14-7,89 (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 (hept, 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, 6 H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se eluyó usando IPA al 15% en hexanos: 100% ee; t_R = 24,19 min.

[0263] Se preparó (*R*)-5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxi benzonitrilo 69 de manera análoga usando (*R*)-5-(5-(1-(*tert*-butildimetilsililo)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo: 97% ee, t_R para (*R*)-enantiómero = 47,32 min.

(*SE*)-*N*-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (IND INT-9)

[0264]

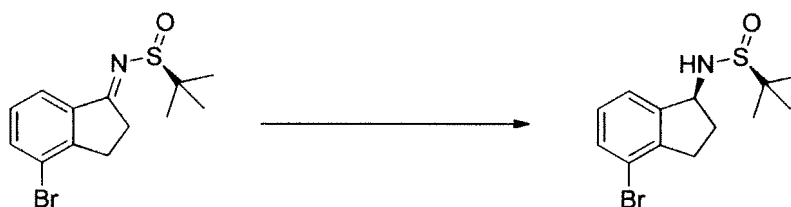


[0265] Se cargó un matraz 2L RB secado al horno con (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31,5 g, 260 mmol), tetraetóxido de titanio (81 g, 355 mmol) y tolueno anhidro (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona (50,0 g, 236 mmol) en tolueno anhidro durante 90 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 h y luego durante la noche a 70°C. El (*S,E*)-*N*-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-9 bruto se usó en el siguiente experimento sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado C₁₃H₁₈BrNOS: 315,0; encontrado 316,0 [M+H]⁺, t_R = 3,65 min.

[0266] (*R,E*)-*N*-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-10 se preparó de manera análoga usando (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

(*S*)-*N*-((*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (IND INT-11)

[0267]



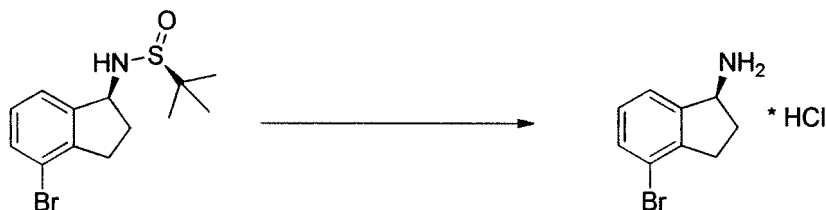
[0268] A una suspensión agitada de (*S,E*)-*N*-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-9 en tolueno (250 ml) bajo N₂ se añadió THF anhidro (250 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se añadió borohidruro de sodio (26,8 g, 710 mmol) en cuatro porciones durante 30 minutos (temperatura interna mantenida por debajo de -65°C). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de calentarse a temperatura ambiente durante 1 h y continuó agitándose durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar las sales de Ti. El filtrado se trató con EA (500 ml), tartrato de sodio y potasio saturado (200 ml) y salmuera (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se obtuvo por concentración a sequedad y dio 46 g (61%) de (*S*)-*N*-((*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-11 como un sólido blanquecino que se usó en el siguiente experimento sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado C₁₃H₁₆BrNOS: 313,0; encontrado 314,0 [M+H]⁺, t_R = 3,84 min.

[0269] (*R*)-*N*-((*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-12 se preparó de

manera análoga utilizando (*R,E*)-*N*-(4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-10. Clorhidrato de

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

[0270]



[0271] A una suspensión agitada de (*S*)-*N*-((*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-11 (46 g, 145 mol) en MeOH (100 ml) Se añadió 4*N* HCl en dioxano (109 ml) y la suspensión amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción cruda 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 minutos. La suspensión se enfrió a 0°C y el sólido se filtró para producir 25 g de (69%) (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-hidrocloruro de amina IND INT-13 que se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₉H₁₀BrN: 211,09; encontrado 197,0[M-NH₂]⁺, *t_R* = 1,76 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 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); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 144,12, 141,60, 131,71, 129,02, 124,54, 119,29, 55,30, 31,52, 29,10.

[0272] El clorhidrato de (*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-amina IND INT-14 se preparó de manera análoga usando (*R*)-*N*-((*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida IND INT-12.

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

[0273]

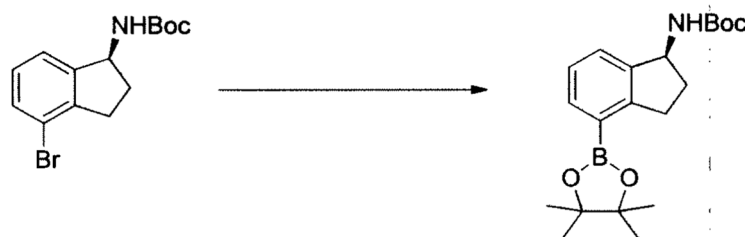


[0274] A clorhidrato de (*S*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-amina crudo IND INT-13 (16,6 g, 66 mmol) en DCM (140 mL) a 0°C se añadió trietilamina (14,8 g, 146 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (16,0 g, 73 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y el producto se purificó por cristalización a partir de 10% de EA/hexanos para permitirse 14 g de (70%) (*S*)-*tert*-butilo 4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato IND INT-15 como un sólido blanquecino. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₁₄H₁₈BrNO₂: 312,2; encontrado 197,0 [M-NH₂Boc]⁺, *t_R* = 3,94 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 155,99, 146,13, 143,83, 131,35, 129,02, 123,41, 120,64, 80,10, 57,21, 33,71, 31,82, 28,86; La HPLC quiral: (*S*)-*tert*-butilo 4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato se eluyó usando IPA al 2% en hexanos: > 99,9% ee, *t_R* = 11,08 min.

[0275] (*R*)-*tert*-butilo 4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato IND INT-16 se preparó de manera análoga a partir de clorhidrato de (*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-amina IND INT-14: > 99,9% ee *t_R* para el enantiómero (*R*) = 9,98 min.

(*S*)-*tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato (IND INT-17)

[0276]



[0277] Una solución de (*S*)-*tert*-butilo 4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilcarbamato de IND INT-15 (13,1 g, 42 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (11,7 g, 46 mmol) y acetato de potasio (12,3 mg, 125 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (100 ml) se desgasificó haciendo pasar N₂ a través de la solución durante 30 min antes de la adición de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6,8 g, 8,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 8 h. El disolvente se eliminó 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 sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 13 g (87%) de (*S*)-*tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilcarbamato IND INT-17 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₀H₃₀BNO₄: 359,2; encontrado 382,2 [M + Na]⁺, t_R = 4,26 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 7,3 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

[0278] (*R*)-*tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilcarbamato de IND INT-18 se preparó de manera análoga usando (*R*)-*tert*-butilo 4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilcarbamato IND INT-16.

Procedimiento General 4: Acoplamiento de bromuros heterocíclicos a amina de indano.

[0279] Se cargó secuencialmente un matraz de presión de reacción con el bromuro heterocíclico (1 eq), (*R*) o (*S*)-amina indoneprotegida (1 eq), DME: H₂O (3: 1, 0,07 M) y carbonato de potasio (3 eq). La mezcla se desgasificó por burbujeo de gas N₂ a través de la solución de agitar durante 20 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,07 eq) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales. El matraz de reacción se cerró 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 volumen) y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos) o se usó en el siguiente experimento sin purificación.

(*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato

[0280]



[0281] Preparado usando el *Procedimiento General 4*. Una suspensión de 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo TDZ INT-3 (1,5 g, 5,3 mmol), (*S*)-*tert*-butilo (4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato IND INT-17 (1,9 g, 5,3 mmol) y carbonato de potasio (2,2 g, 16 mmol) en DME: H₂O (3:1, 70 ml) se desgasificó con N₂ durante 20 min antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,43 g, 0,3 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min adicionales y la suspensión se calentó bajo N₂ a 85°C durante 12 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar 2,3 g (100%) de (*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato crudo como un sólido marrón claro que se usó en el siguiente experimento sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₁FN₄O₂S: 436,1; encontrado 459,1 [M+Na]⁺, t_R = 4,19 min.

[0282] (*R*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato se preparó de manera análoga usando (*R*)-*tert*-butilo (4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato IND INT-18.

(*S*)-*tert*-butilo (4-(2-(3-ciano-4-fluorofenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato

[0283]

5



10

15

20

[0284] Preparado usando el *Procedimiento General 4*. Una solución de 5-(5-bromotiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-2 (2,0 g, 7,0 mmol), (*S*)-*tert*-butilo (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato IND INT-17 (2,5 g, 7,0 mmol), carbonato de potasio (2,9 g, 21 mmol) y una mezcla 3:1 de DME/H₂O (30 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 min antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,57 g, 0,005 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ para un 2 min adicionales y la suspensión se calentó bajo nitrógeno a 80°C durante 12 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (30% EA/hexanos) para producir 3,0 g (83%) de (*S*)-*tert*-butilo (4-(2-(3-ciano-4-fluorofenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₂FN₃O₂S: 435,5; encontrado 436,1 [M+H]⁺, t_R = 4,14 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (dq, J = 12,9, 8,5 Hz, 1H), 1,48 (s, 9 H).

(*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato

25

[0285]

30



35

40

[0286] Preparado usando el *Procedimiento General 2*. A una solución de (*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato (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. Al enfriar, la mezcla se concentró al 50% del volumen y la suspensión se enfrió a 0°C. El sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar 1,14 g (42%) de (*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato como un sólido blanquecino. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₈N₄O₃S: 476,2; encontrado 477,2 (M + H). t_R = 4,12 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 - 8,4 (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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

45

[0287] (*R*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato se preparó de manera análoga usando (*R*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato.

50

(*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato

[0288]

55



60

65

[0289] Preparado usando el *Procedimiento General 2*. A una solución de (*S*)-*tert*-butilo (4-(2-(3-ciano-4-fluorofenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato (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. Al enfriar, la mezcla se concentró al 50% del volumen y la suspensión se enfrió a 0°C. El sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar 2,66 g (98%) de (*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₇H₂₉N₃O₃S: 475,1; encontrado 476,2 (M + H). t_R = 4,30 min. ¹H RMN (400 MHz,

CDCl_3 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).

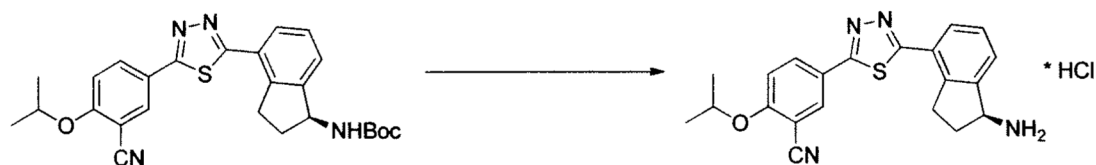
Procedimiento General 5: Preparación de aminas de indano heterocíclicas

[0290] A una suspensión agitada de la amina de indano protegida por (*R*)- o (*S*)-Boc (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,2 M) se añadió 4N HCl en 1,4-dioxano (10 eq) y la mezcla se calentó a 55°C hasta completar 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 como sal de hidrocloreto.

[0291] Los compuestos 4 - 6 y 71 - 72 se prepararon mediante el uso secuencial de los *procedimientos generales* 4, 2 y 5.

Clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 4)

[0292]

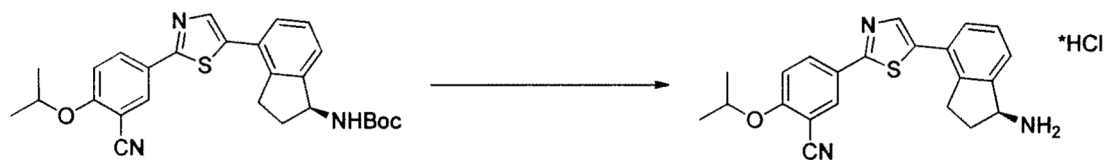


[0293] Preparado usando el *Procedimiento General 5*. A una solución agitada de (*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato (1,1 g, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió solución de 4N HCl en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 2,5 h. Al enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar 980 mg (96%) de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 como un sólido blanquecino. LCMS-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$, 376,1; encontrado 377,1 ($M + H$). $t_R = 2,35$ min. ^1H RMN (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). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) 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. HPLC quiral: (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato 4 se eluyó usando 30% de EtOH en hexanos más 0,1% de DEA: 99,0% ee, $t_R = 34,2$ min.

[0294] (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2 clorhidrato de isopropoxibenzonitrilo 5 fue preparado de manera análoga usando (*R*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato: > 99,9% ee, $t_R = 28,8$ min.

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

[0295]



[0296] Preparado utilizando el *Procedimiento General 5*. A una solución agitada de (*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato (1,0 g, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió solución de 4N HCl en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 2,5 h. Tras enfriar a 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 g (100%) de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato 71. LCMS-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$: 375,1; encontrado 376,2 ($M + H$). $t_R = 2,45$ min. ^1H RMN (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). ^{13}C RMN (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: clorhidrato de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-

indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se eluyó en EtOH al 8%/hexanos: > 99,9% ee, t_R = 67,15 min (Método quiral 1).

5 **[0297]** El clorhidrato de (*R*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 se preparó de manera análoga usando (*R*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato: 99,0% ee, t_R para el enantiómero (*R*) = 62,18 min.

Procedimiento General 6. Preparación de amidas de indano mediante acoplamiento ácido

10 **[0298]** Al ácido apropiado (1 eq) en DMF (0,05 M) se le añadió HOBt (1,3 eq) y EDC (1,3 eq). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 0,5 h o hasta que el ácido se activó completamente. La amina de indano (*R*) o (*S*) (1 eq) se añadió en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción cruda se sometió a purificación por HPLC preparativa. Los productos que contienen cadenas laterales de amina protegidas con Boc se trataron adicionalmente con 4N HCl en 1,4-dioxano y se calentaron a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró para proporcionar los productos deseados como las sales de hidrocloreuro.

15 **[0299]** Los compuestos 7 - 13, 49, 73, 74, 77 - 86 fueron preparados usando el *Procedimiento General 6*.

20 (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 7)

[0300]



35 **[0301]** Preparado 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 minutos antes de la adición de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 en DMF (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda fue HPLC preparativa para producir 10 mg (50%) de (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-hidroxiacetamida 7 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₂₃H₂₂N₄O₃S: 434,1; encontrado 435,1 [M+H]⁺, t_R = 3,11 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

45 **[0302]** (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-hidroxiacetamida 8 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 73)

50 **[0303]**



60 **[0304]** Preparado 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 minutos antes de la adición de clorhidrato de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se sometió a HPLC preparativa para producir 5 mg (58%) de ((*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-hidroxiacetamida 73 como un sólido blanco LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₂₄H₂₃N₃O₃S: 433,2; encontrado 434,1 [M+H]⁺, t_R = 3,11 min.

65

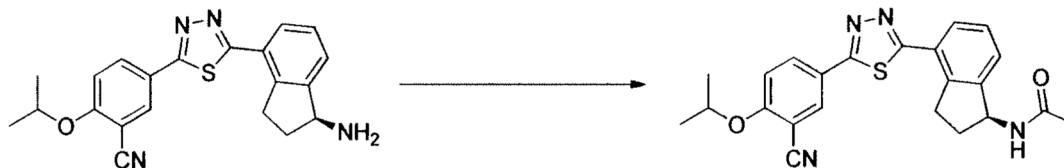
Procedimiento General 7. Preparación de amidas de indano a través de cloruros de ácido

[0305] a una solución agitada de clorhidrato de amina (*R*- o *S*-)indano (1 eq) en DCM anhidro (0,03 M) se añadió trietilamina (3 eq) seguido del cloruro de ácido apropiado (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa.

[0306] Los compuestos 14, 15, 75, 76, 87, y 88 se prepararon usando el *Procedimiento General 7*.

(S)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)acetamida (Compuesto 14)

[0307]

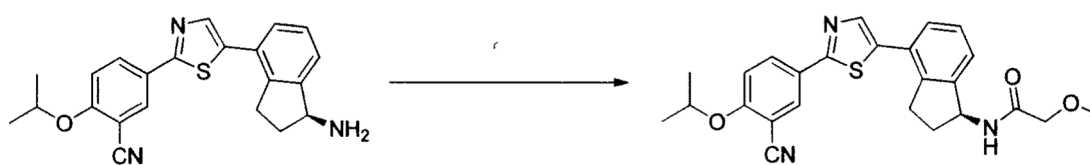


[0308] Preparado usando el *Procedimiento General 7*: A una solución agitada de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (15 mg, 0,03 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se añadió trietilamina (11 mg, 0,1 mmol) seguido de cloruro de acetilo (4,2 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)acetamida 14. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para: C₂₃H₂₂N₄O₂S: 418,2; encontrado 419,3 [M+H]⁺, *t_R* = 3,34 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (q, *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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

[0309] (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)acetamida 15 se preparó de manera análoga usando (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo hidrocloreto 5.

(S)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-metoxiacetamida (Compuesto 76)

[0310]



[0311] Preparado usando el *Procedimiento General 7*: A una solución agitada de clorhidrato de (*S*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-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 la noche. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-metoxiacetamida 76. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para: C₂₅H₂₅N₃O₃S: 447,2; encontrado 448,1 [M+H]⁺, *t_R* = 3,70 min.

Procedimiento General 8. Preparación de carbamatos de indano

[0312] A una solución agitada de amina de (*R*- o *S*-)indano (1 eq) en DCM (0,03M) se le añadió TEA (3 eq) y el cloruro de carbono apropiado (1,5 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló por precipitación con agua o HPLC preparativa.

[0313] Los compuestos 16, 68, 89 y 90 se prepararon usando el *Procedimiento General 8*.

(S)-metilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato (Compuesto 16)

[0314]

5

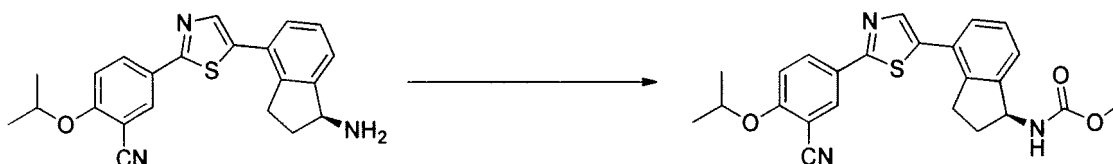


10 **[0315]** Preparado usando el *Procedimiento General 8*. a una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzenitrilo 4 (15 mg, 0,03 mmol) y TEA (11 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloroformiato de metilo (10 mg, 0,1). 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 12 mg (92%) de (S)-metilo (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato 16 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃S: 434,1; encontrado 435,3 [M+H]⁺, t_R = 3,69 min.

(S)-metilo (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato (Compuesto 90)

20 **[0316]**

25



30 **[0317]** Preparado usando el *Procedimiento General 8*. A una solución agitada de clorhidrato de (S)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzenitrilo 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)-metilo (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato 90 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₃N₃O₃S: 433,2; encontrado 434,1 [M+H]⁺, t_R = 3,86 min.

35 *Procedimiento General 9. Alquilación de aminas de indano*

40 **[0318]** A una solución de la amina (R)- o (S)-indano en CH₃CN (0,2 M) se le añadió K₂CO₃ (3 eq) y el haluro de alquilo apropiado (1,2 eq). En algunos casos se utilizó TEA (3 eq) y DMF (0,1 M). La mezcla se calentó a 80-95°C hasta que se consumió el material de partida o prevaleció la di-alkilación de la amina. Si es necesario, se agrega haluro de alquilo adicional para conducir la reacción. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos inorgánicos y se concentró, se resuspendió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró, luego se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) o HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado. Los alcoholes protegidos con TBS se desprotegeron usando 4N HCl.

45 **[0319]** Los compuestos 17-20 y 91-95 se prepararon usando el *Procedimiento General 9*.

(R)-5-(5-(1-((2-(terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzenitrilo

50 **[0320]**

55



60 **[0321]** Preparado usando el *Procedimiento General 9*. A una suspensión de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzenitrilo clorhidrato 5 (50 mg, 0,12 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se añadió TEA (36,7 mg, 0,36 mmol) y (2-bromoetoxi)(terc-butilo)dimetilsilano (34,6 mg, 0,14 mmol). La solución se agitó a 95°C. Después de 16 h, se añadió más (2-bromoetoxi)(terc-butilo)dimetilsilano (34,6 mg, 0,14 mmol) y el calentamiento continuó durante 12 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EA (2 x 5 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-(terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzenitrilo. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₂₉H₃₈N₄O₂SSi: 534,3; encontrado 535,3 [M+H]⁺, t_R =

65

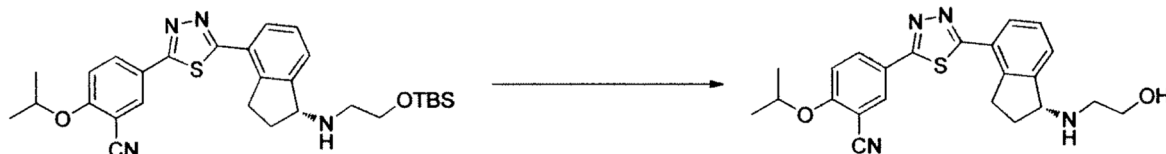
3,08

min.

[0322] (S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se preparó de forma análoga usando clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 4.

(R)-5-(5-(1-((2-hidroxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 17)

[0323]

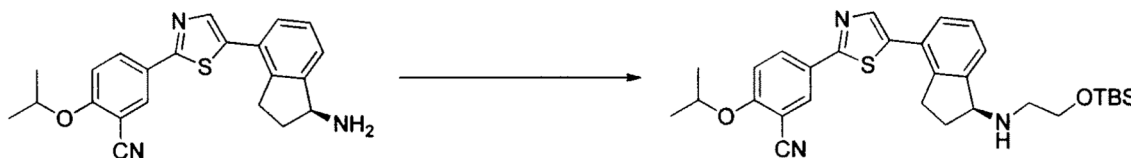


[0324] A (R)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (10 mg, 0,018 mmol), en 1,4-dioxano (1,5 ml) se añadió 4N HCl en dioxanos (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar 7 mg (90%) de (R)-5-(5-(1-(2-hidroxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 17. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₂₃H₂₄N₄O₂S: 420,2; encontrado 421,2 [M+H]⁺, t_R = 2,38 min. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0325] (S)-5-(5-(1-(2-hidroxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxi-benzonitrilo 18 se preparó de manera análoga usando (S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

(S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo

[0326]



[0327] Preparado usando el *Procedimiento General* 9. A una suspensión de clorhidrato de (S)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 (25 mg, 0,06 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se añadió TEA (7,3 mg, 0,36 mmol) y (2-bromoethoxi) (*tert*-butilo) 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 se secó. La concentración y purificación por cromatografía en columna (EA/hexanos) dio 29 mg (90%) de (S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo como un sólido gris oscuro. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₃₀H₃₉N₃O₂ SSi: 533,3; encontrado 534,3 [M+H]⁺, t_R = 3,22 min.

[0328] (R)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se preparó de manera análoga usando (R)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-hidrocloruro de isopropoxibenzonitrilo 72.

(S)-5-(5-(1-(2-hidroxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 92)

[0329]

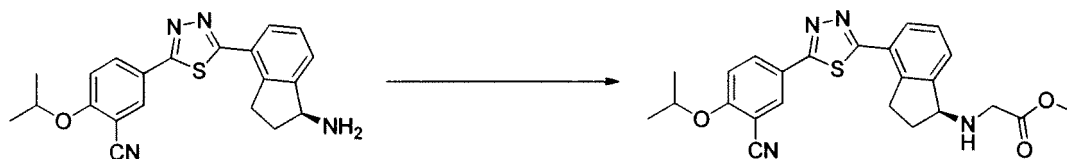


[0330] A una solución de (S)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (10 mg, 0,018 mmol) en éter (1 ml) se añadió 2N HCl en éter (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6 mg (80%) de (S)-5-(5-(1-((2-hidroxietilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 92. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₂₄H₂₅N₃O₂S: 419,2; encontrado 420,2 [M+H]⁺, t_R = 2,43 min.

[0331] (R)-5-(5-(1-((2-hidroxietilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 91 fue preparado de manera análoga usando (R)-5-(5-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

(S)-metilo 2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato

[0332]

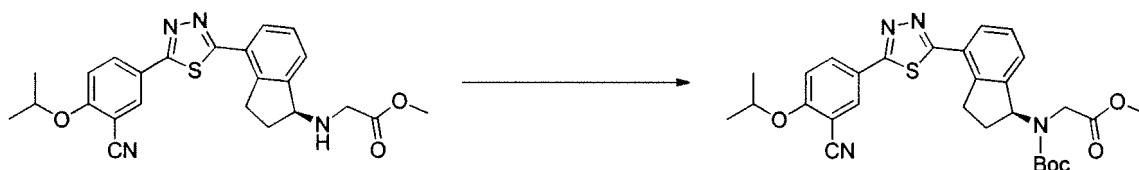


[0333] Preparado usando el *Procedimiento General 9*. A una suspensión de clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (150 mg, 0,36 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió K₂CO₃ (150,9 mg, 1,09 mmol) y metilo 2-bromoacetato (67 mg, 0,43 mmol). La suspensión se agitó a 80°C. Después de 6 h se añadió más 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 volvió a suspender 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)-metilo 2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃S: 448,2; encontrado 449,1 [M+H]⁺, t_R = 2,48 min.

[0334] (R)-metilo 2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(S)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato

[0335]



[0336] A una solución de (S)-metilo 2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato (146 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 ml) se añadió dicarbonato 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 NaHCO₃, agua, y salmuera. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/hexanos) para proporcionar 118 mg (66%) de (S)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato como un sólido blanco LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₂N₄O₅S: 548,2; no se encontró M⁺, t_R = 4,19 min.

[0337] (R)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato de forma análoga se preparó usando (R)-metilo 2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato.

(S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético

[0338]

5



10

15

[0339] A una solución agitada de (S)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato (120 mg, 0,21 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió solución 6N de hidróxido de sodio (180 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con 1N HCl. La mezcla se extrajo con EA (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar 108 mg (92%) de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético como un sólido blanco que se utilizó en los próximos experimentos sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₀N₄O₅S: 534,2; encontrado M⁺, t_R = 3,81 min.

20

[0340] (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético se preparó de manera análoga usando (*R*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato.

25

(*S*)-metilo 2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato (Compuesto 99)

[0341]

25

30



35

40

45

[0342] Preparado usando el *Procedimiento General* 9. A una suspensión de clorhidrato de (S)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 (150 mg, 0,36 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió K₂CO₃ (150,9 mg, 1,09 mmol) y metilo 2-bromoacetato (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 volvió a suspender 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)-metilo 2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₅N₃O₃S: 447,2; encontrado 448,2 [M+H]⁺, t_R = 2,57 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

50

[0343] (*R*)-metilo 2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato se preparó de forma análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 72.

55

(*S*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato

[0344]

55

60



65

[0345] A una solución de (S)-metilo 2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato (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 NaHCO₃, agua, salmuera y después se secó. La concentración del filtrado dio 90 mg (96%) de (S)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo)

(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₀H₃₃N₃O₅S: 547,21; no se encontró M⁺, t_R = 4,42 min.

[0346] (R)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato se preparó de manera análoga usando (R)-metilo 2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato.

(S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético

[0347]



[0348] A una solución agitada de (S)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato (120 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió hidróxido de sodio 6N (180 ml) 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 1N HCl. La mezcla se extrajo con EA (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar 110 mg (94%) de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético como un sólido blanco que se utilizó en los siguientes experimentos sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₁N₃O₅S: 533,2; encontrado 534,2 [M+H]⁺, t_R = 3,92 min.

[0349] (R)-2-((*tert*-butoxicarbonilo)(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético se preparó de manera análoga usando (R)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato. *Procedimiento General 10*.

Preparación de aminoamidas de indano

[0350] Al aminoácido (R) o (S)-indano protegido con Boc (1 equivalente) en DMF (2 M) se añadió HOBt (1,35 eq) y EDC (1,35 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió la amina apropiada (1,1 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La amida de amino protegida por Boc se precipitó fuera del agua o se extrajo con EA y se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó por recristalización o HPLC preparativa. El sólido resultante se calentó en 4M HCl/dioxano a 50°C hasta que se completó la reacción. El producto se precipitó como la sal de clorhidrato mediante la adición de éter dietílico.

[0351] Los compuestos 21 - 25, 39, y 98, 100 - 108 fueron preparados usando el *Procedimiento General 10*.

Corhidrato de (S)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 21)

[0352]

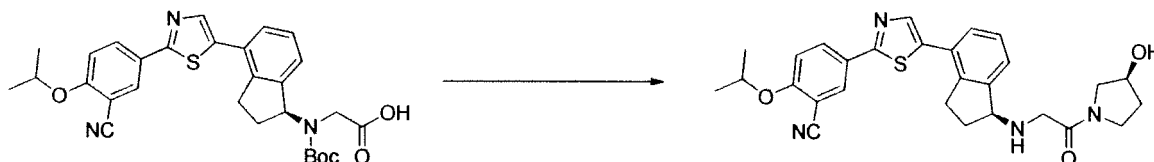


[0353] Preparado usando el *Procedimiento General 10*. A (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético (25 mg, 0,04 mmol) se añadió HOBt (9,4 mg, 0,07 mmol) y EDC (13,3 mg, 0,07 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió dimetilamina (2,3 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción cruda se purificó por purificación HPLC preparativa para proporcionar la amidoamida producto de Boc como un sólido blanco. Este material se trató con 4N HCl 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-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)-N,N-dimetilacetamida 21. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₇N₅O₂S: 461,2; encontrado 462,1 [M+H]⁺, t_R = 3,90 min.

[0354] Clorhidrato de (*R*)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)-*N,N*-dimetilacetamida 22 se preparó de manera análoga usando (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético.

5-5-((*S*)-1-((2-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)-2-oxoetilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 104)

[0355]



[0356] Preparado usando el *Procedimiento General 10*. A (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido 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 anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió (*S*)-pirrolidina-3-ol (2,3 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción cruda se purificó por purificación HPLC preparativa para proporcionar la amidoamida producto Boc como un sólido blanco. Este material se trató con 4N HCl 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-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)-2-oxoetilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 104. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₂₈H₃₀N₄O₃S: 502,2; encontrado 503,2 [M+H]⁺, *t_R* = 3,77 min.

[0357] Clorhidrato de 5-5-((*R*)-1-((2-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)-2-oxoetilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 102 se preparó de manera análoga usando (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético.

(*R*)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético (Compuesto 27)

[0358]

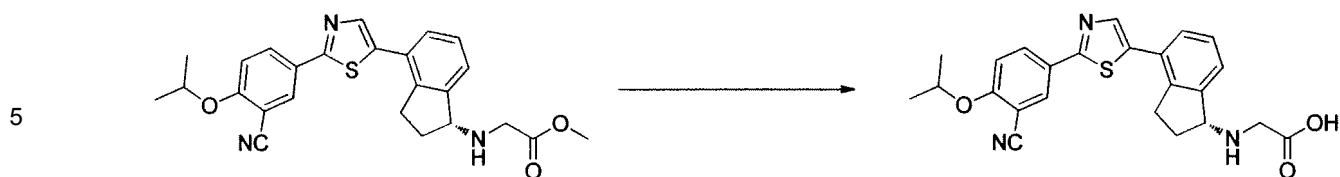


[0359] A una solución agitada de (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético (20 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió 4N HCl en 1,4-dioxano (0,2 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h antes de concentrarse y tritarse con éter para proporcionar 13 mg de (*R*)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético como un sólido amarillo-verde. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃S: 434,14, encontrado 435,2 [M+H]⁺, *t_R* = 2,51 min.

[0360] (*S*)-2-((4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético 26 se preparó de manera similar usando (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético.

(*R*)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético (Compuesto 96)

[0361]



10 **[0362]** A (R)-metilo 2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato (100 mg, 0,22 mmol) en etanol se añadió 2N NaOH (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 1N HCl. El sólido resultante se filtró y se secó para dar 60 mg (63%) de (R)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético 96 como un sólido amarillo verdoso. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₃N₃O₃S: 433,1; encontrado 434,2[M + 1]⁺, t_R = 2,61 min.

15 **[0363]** (S)-2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)ácido acético 97 se preparó de manera análoga usando (S)-metilo 2-((4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)amino)acetato.

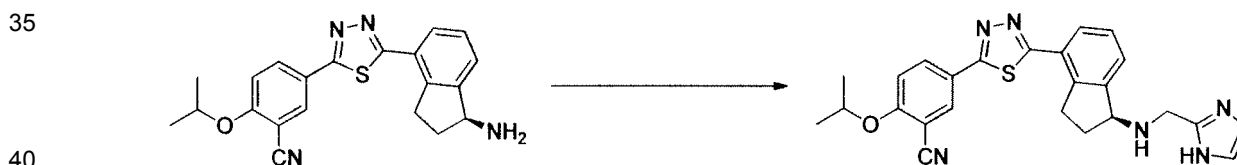
20 *Procedimiento General 11. Aminaciones reductoras de aminas de indano.*

25 **[0364]** A una solución de la amina primaria (u opcionalmente sustituida) (R) o (S)-indano (1 eq) en MeOH (0,01 M) se le añadió ácido acético (0,01 eq) y el aldehído apropiado (1,1 eq). La reacción se agitó a 25-50°C hasta que se completó la formación de imina (2-18 h). Se añadió borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio (10 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reducción (2-8 h). El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre NaHCO₃ y EA. La capa orgánica se recogió, se secó y se purificó por HPLC preparativa.

[0365] Los compuestos 28 - 30, 109 y 110 se prepararon usando el *Procedimiento General 11*.

30 (S)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 28)

[0366]



45 **[0367]** Preparado usando el *Procedimiento General 11*. A clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-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 la adición de NaBH₄ (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-ilo)metilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 28 como un sólido medio blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₄N₆OS: 456,2; encontrado 457,2 [M+H]⁺, t_R = 2,38 min.

50

55 **[0368]** (R)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 29 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(R)-5-(5-(1-(((1H-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 109)

[0369]



[0370] Preparado usando el *Procedimiento General 11*. A clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-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 la adición de NaBH₄ (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-ilo)metilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 109. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₅N₅O₂: 455,2; encontrado 456,2 [M+H]⁺, t_R = 2,53 min.

[0371] (*S*)-5-(5-(1-((1H-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 110 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71.

(*S*)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo (Compuesto 31)

[0372]

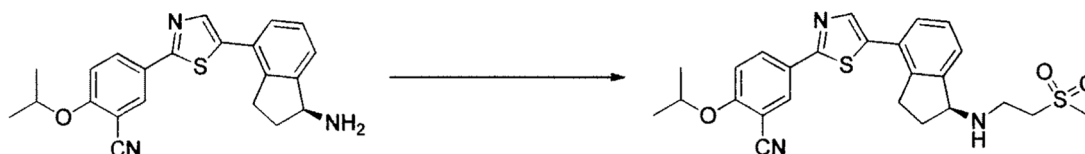


[0373] A una solución agitada de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (25 mg, 0,06 mmol) y DIEA (32 mg, 0,24 mmol) en DMA (1 mL) se añadió (metilsulfonilo)eteno (20 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 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-(metilsulfonilo)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo 31 como un sólido medio blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₆N₄O₃S₂: 482,1; encontrado 483,1 [M+H]⁺, t_R = 2,49 min.

[0374] (*R*)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo 32 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(*S*)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)benzonitrilo (Compuesto 221)

[0375]



[0376] A una solución agitada de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato 71 (60 mg, 0,15 mmol) y DIEA (32 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió (metilsulfonilo)eteno (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 (2 x 5 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 5 ml) y luego se secó. La reacción cruda se purificó mediante una columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para producir 44 mg (61%) de (*S*)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino))-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)benzonitrilo 221 como líquido marrón. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃S₂: 481,1; encontrado 482,1 [M+H]⁺, t_R = 2,49 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 a 8,8 (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).

[0377] (*R*)-2-isopropoxi-5-(5-(1-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)benzonitrilo 220 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 72.

Procedimiento General 12. Preparación de sulfonamidas de indano mediante cloruro de sulfonilo

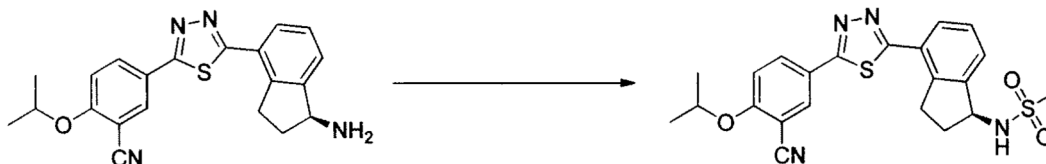
[0378] A una solución agitada de amina (*R*- o (*S*)-indano (1 eq) en DCM (0,08M) se le añadió TEA (3 eq) y el cloruro de sulfonilo apropiado (1,5 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto puro se aisló después de la purificación por HPLC preparativa.

5 [0379] Los compuestos 33-36 y 111-120 se prepararon usando el *Procedimiento General 12*.

(*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)metanosulfonamida (Compuesto 33)

10 [0380]

15



20

[0381] Preparado usando el *Procedimiento General 12*. A una solución agitada de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 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-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)metanosulfonamida 33 como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_3S_2$: 454,1; encontrado 455,1 [$M+H$]⁺, t_R = 3,48 min.

25

[0382] (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)metanosulfonamida 34 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

30

(*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)metanosulfonamida (Compuesto 111)

[0383]

35



40

[0384] Se preparó usando el *Procedimiento General 12*. Clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 (60 mg, 0,15 mmol) y TEA (0,06 ml, 0,4 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió metano cloruro de sulfonilo (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 cloruro de amonio acuoso y salmuera. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 39 mg (58%) de (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)metanosulfonamida 111 como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_3S_2$: 453,1; encontrado 454,1 [$M+H$]⁺, t_R = 3,64 min.

45

[0385] Se preparó (*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)metanosulfonamida 112 de manera análoga utilizando clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71.

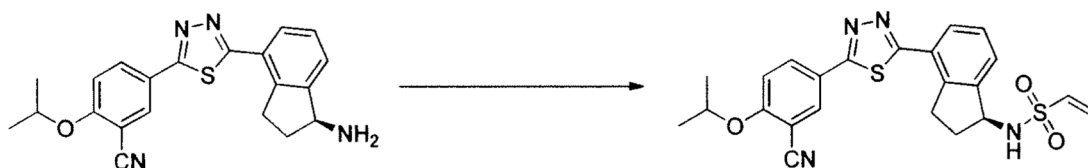
50

(*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)etanosulfonamida

55

[0386]

60



65

[0387] A una solución agitada de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-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 inactivó mediante la adición de NaHCO₃. El producto se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 30 mg (66%) de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)etanosulfonamida como un sólido amarillo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃S₂: 466,1; encontrado 467,1 [M+H]⁺, t_R = 3,63 min.

[0388] (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)etanosulfonamida se preparó de forma análoga usando clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)etanosulfonamida

[0389]



[0390] A (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato 72 (0,5 g, 1,3 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (0,88 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 la noche. Durante este tiempo, se añadieron reactivos adicionales TEA (0,2 ml) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,15 ml) para conducir la reacción hasta su finalización. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (EA/hexanos) para proporcionar 378 mg de (R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)etanosulfonamida como polvo amarillo fino. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₃N₃O₃S₂: 465,12; encontrado 466,1 [M+H]⁺, t_R = 3,82 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0391] (S)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)etano sulfonamida se preparó de forma análoga utilizando clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71.

Procedimiento General 13. Preparación de sulfonamidas de indano por adición de Michael

[0392] A una solución agitada de vinilsulfonamida de (R)- o (S)-indano (1 eq) en DMF (0,1 M) se le añadió la amina apropiada (10 eq). La reacción se agitó a 80°C durante 18 h. El producto se purificó por HPLC preparativa.

[0393] Los compuestos 37-38 y 121-153 se prepararon usando el *Procedimiento General 13*.

N-((S)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)etanosulfonamida (Compuesto 37)

[0394]

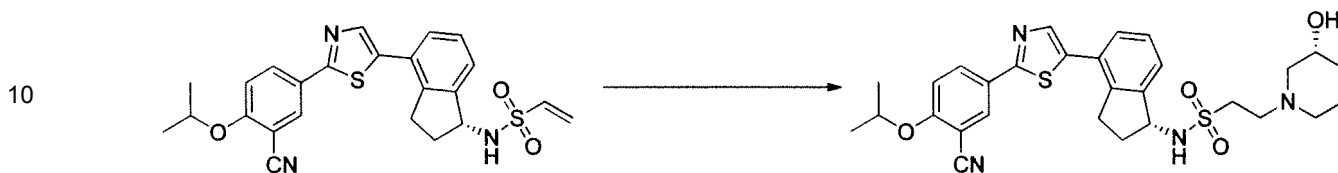


[0395] Preparado usando el *Procedimiento General 13*. A una solución de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)etanosulfonamida (40 mg, 0,5 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió (R)-pirrolidina-3-ol (18,7 mg, 0,21 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 18 h. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar 30 mg (56%) de N-((S)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)etanosulfonamida 37 como un sólido blanquecino. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₇H₃₁N₅O₄S₂: 553,2; encontrado 554,2 [M+H]⁺, t_R = 2,52 min.

[0396] N-((R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)etanosulfonamida 38 se preparó de manera análoga usando (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)etanosulfonamida.

N-((*R*)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-((*R*)-3-hidroxipiperidina-1-ilo)etanosulfonamida (Compuesto 143)

5 [0397]



15 [0398] Preparado usando *Procedimiento General 13*. A una solución de (*R*)-*N*-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)etanosulfonamida (10 mg, 0,02 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió (*R*)-piperidina-3-ol hidrocloreuro (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-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-((*R*)-3-hidroxipiperidina-1-ilo)etanosulfonamida 143. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₄N₄O₄S₂: 566,2; encontrado 567,2 [M+H]⁺, t_R = 2,62 min.

20

[0399] *N*-((*S*)-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-((*R*)-3-hidroxipiperidina-1-ilo)etanosulfonamida 141 se preparó de manera análoga usando (*S*)-*N*-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)etanosulfonamida.

25

Procedimiento General 14. Preparación de ésteres de sulfonamida de indano

[0400] A una solución agitada de amina (*R*)- o (*S*)-indano (1 eq) en DCM (0,2 M) se le añadió cloruro de sulfonilo (1,5 eq) a temperatura ambiente. Para ésteres de cloruro de sulfonilo menos reactivos o impedidos, se añadió DIEA (2-3 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción bruta se repartió entre DCM y NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

30

[0401] Los compuestos 154 a 157 se prepararon usando el *Procedimiento General 14*.

(*S*)-2-(*N*-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato

35

[0402]

40



[0403] Preparado usando el *Procedimiento General 14*: A una solución agitada de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (177 g, 0,47 mmol) y DIEA (182 mg, 1,4 mmol) en DCM (8 ml) se añadió etilo-2-(clorosulfonilo)acetato recién preparado (131 mg, 0,7 mmol). Después de 45 min, la reacción en bruto se repartió entre DCM y NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por columna de cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 75 mg (30%) de (*S*)-2-(*N*-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato como un sólido amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₆N₄O₅S₂: 526,1; encontrado 527,1 [M+H]⁺, t_R = 3,71 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

50

55

60

[0404] (*R*)-etilo 2-(*N*-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato se preparó de forma análoga usando (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 5.

(*S*)-metilo 2-(*N*-4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato (Compuesto 155)

65

[0405]



15 **[0406]** Preparado usando el *Procedimiento General 14*: A una solución de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71 (20 mg, 0,04 mmol) en DCM (1 ml) se añadió metilo-2-(clorosulfonyl)acetato (10 mg, 0,04 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada. NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 11,2 mg (41%) de (S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato 155 como un aceite marrón anaranjado. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₅N₃O₅S₂: 511,1; encontrado 512,2 [M+H]⁺, t_R = 3,71 min.

20 **[0407]** (R)-metilo 2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato 154 se preparó de forma análoga usando (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 72.

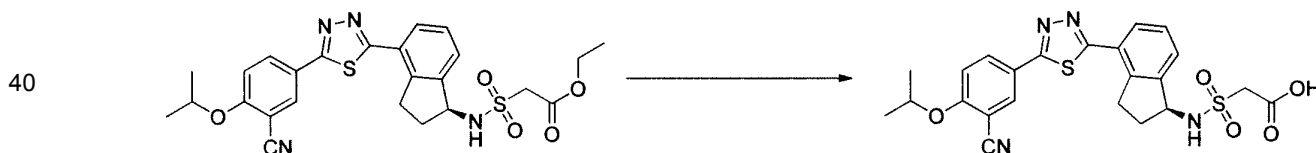
25 *Procedimiento General 15. Preparación de ácidos de sulfonamida de indano*

30 **[0408]** A una solución de éster de sulfonamida de (R)- o (S)-indano (1 eq) en 2:1 EtOH/THF se añadió 6N NaOH (5 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción cruda se concentró luego se repartió entre DCM/IPA y 1N HCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se aisló después de la purificación por HPLC preparativa.

35 **[0409]** Los compuestos **40-41** y **158-161** se prepararon usando el *Procedimiento General 15*.

(S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético (Compuesto 40)

[0410]

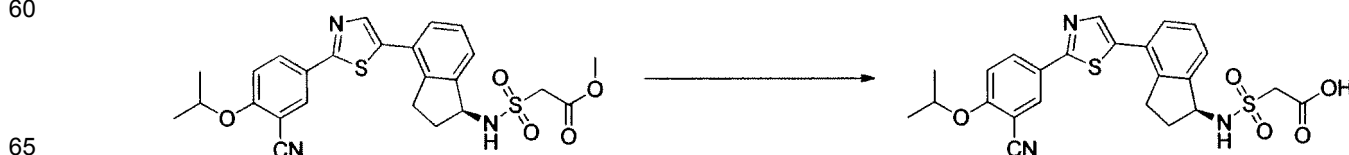


50 **[0411]** Preparado usando el *Procedimiento General 15*: A una solución agitada de (S)-etilo 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato (75 mg, 0,8 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió 6N NaOH (0,12 ml). Después de 3 h, la reacción cruda se concentró y luego se repartió entre DCM/IPA y 1N HCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 43 mg (60%) de (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético 40 como un sólido amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₂N₄O₅S₂: 498,1; encontrado 499,1 [M+H]⁺, t_R = 3,34 min.

55 **[0412]** (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético 41 se preparó de manera análoga usando (R)-etilo 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato.

(S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético (Compuesto 159)

[0413]



[0414] Preparado usando el *Procedimiento General 15*: A una solución agitada que contiene (S)-metilo 2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato (11,2 mg, 0,02 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió 6N NaOH (100 mL). Después de 1 h, la reacción cruda se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar 5 mg (45%) de (S)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético 159 como un sólido amarillo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₃N₃O₅S₂: 497,1; encontrado 498,1 [M+H]⁺, t_R = 3,44 min.

[0415] (R)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acético 158 se preparó de manera análoga usando (R)-metilo 2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato.

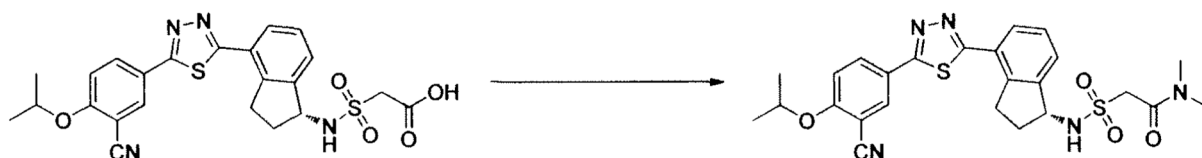
Procedimiento General 16. Preparación de amidas de sulfonamida de indano

[0416] A una solución agitada de ácido (R)- o (S)-indano sulfonamida (1 eq) en DCM (0,25 M) se le añadió HATU (3 eq) y DIEA (2 eq). Después de 30 minutos, 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.

[0417] Los compuestos 42 - 44, 162 y 163 se prepararon usando el *Procedimiento General 16*.

(R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 43)

[0418]



[0419] Preparado usando el *Procedimiento General 16*: A (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético (20 mg, 0,04 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadió HATU (45 mg, 0,12 mmol) y DIEA (10,3 mg, 0,08 mmol). Después de 30 minutos, se añadió dimetilamina (solución 2 M en THF, 200 ml, 0,4 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 14 mg (66%) de (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)-N,N-dimetilacetamida 43 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₇N₅O₄S₂: 525,2; encontrado 526,2 [M+H]⁺, t_R = 3,42 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (hept, 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 (dq, J = 13,1, 8,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 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: (R)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)-N,N-dimetilacetamida se eluyeron en 40% de IPA en hexanos, 100% ee, t_R = 22,87 min.

[0420] (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)-N,N-dimetilacetamida 42 se preparó de manera análoga usando (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético. HPLC quiral: 97,8% ee, t_R para S-enantiómero = 29,06 min.

(R)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-morfolino-2-oxoetanosulfonamida (Compuesto 162)

[0421]



[0422] Preparado usando el *Procedimiento General 16*: A (R)-2-(N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)ácido 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 ml) y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8 mg (47%) de (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-morfolino-2-oxoethanesulfonamida 162. LCMS-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.

5

Procedimiento General 17. Preparación de alcoholes de sulfonamida de indano

[0423] A una solución agitada de éster de sulfonamida de (*R*)- o (*S*)-indano (1 eq) en THF(0,06 M) se añadió borohidruro de sodio (4 eq) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75°C y se añadió metanol (10 eq) gota a gota. Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró. El producto puro se obtuvo por purificación preparativa por HPLC.

10

[0424] Los compuestos 45, 46, 164 y 165 se prepararon usando el *Procedimiento General 17*.

15 (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida (Compuesto 46)

[0425]

20



25

[0426] Preparado utilizando el *Procedimiento General 17*: a una solución agitada de (*R*)-metilo 2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato (13 mg, 0,02 mmol) en THF (0,5 mL) se añadió borohidruro de sodio (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 bruto por HPLC preparativa proporcionó 6 mg (60%) de (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida 46. LCMS-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. ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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). ¹³C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 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: (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida se eluyó en MeOH, 96,2% ee, t_R = 12,58 min (Método Quiral 2).

30

35

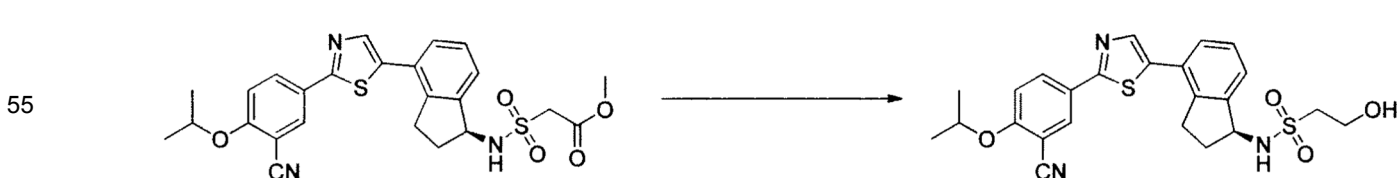
40

[0427] (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida 45 se preparó de manera análoga usando (*S*)-metilo 2-(*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato. HPLC quiral: 97,6% ee, t_R para el enantiómero *S* = 10,99 min (Método quiral 2).

45

(*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida (Compuesto 165)

[0428]



55

[0429] Preparado usando el *Procedimiento General 17*: A una solución agitada de (*S*)-metilo 2-(*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato (20 mg, 0,04 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió borohidruro de sodio (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 proporcionó 12,2 mg (64%) de (*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida 165. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_4S_2$: 483,1; encontrado 484,2 [$M+H$]⁺, t_R = 3,45 min.

65

[0430] (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)-2-hidroxiitanosulfonamida 164 se preparó de manera análoga usando (*R*)-metilo 2-(*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato.

5

Procedimiento General 18. Preparación de sulfonas de indano

[0431] A una solución agitada de amina (*R*)- o (*S*)-indano (1 eq) en 1,4-dioxano (0,06 M) se le añadió sulfamida (5 eq) 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.

10

[0432] Los compuestos 47, 48, 166 y 167 se prepararon usando el *Procedimiento General 18*.

(*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamida (Compuesto 47)

15

[0433]

20



25

[0434] Preparado usando el *Procedimiento General 18*: A clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 4 (25 mg, 0,06 mmol) en dioxano (1 ml) se le 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-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamida 47. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{21}H_{21}N_5O_3S_2$: 455,1; encontrado 456,1 [$M+H$]⁺, *t_R* = 3,33 min. ¹H RMN (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 (dq, *J* = 12,7, 8,8 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). ¹³C RMN (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: (*S*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamida se eluyó en MeOH: 98,6% ee, *t_R* = 7,63 min (Método quiral 2).

30

35

40

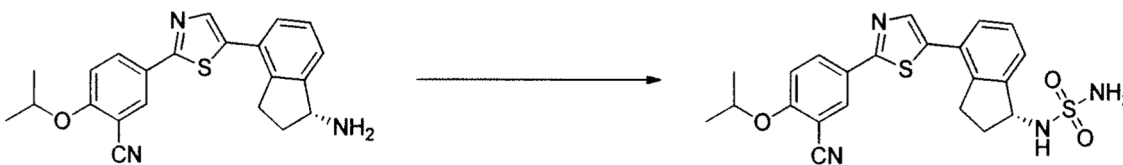
[0435] (*R*)-*N*-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamida 48 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo. HPLC quiral: 98% ee, *t_R* para *R*-enantiómero = 9,10 min (Método quiral 2).

(*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamida (Compuesto 166)

45

[0436]

50



55

[0437] Preparado usando el *Procedimiento General 18*: Clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-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 sucesivamente con NH₄Cl 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-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamida 166. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_3S_2$: 454,1; encontrado 455,4 [$M+H$]⁺, *t_R* = 3,46 min. ¹H RMN (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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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: (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)sulfamida se eluyó en 50 % de etanol en hexanos, 99,0% ee, *t_R* = 40,47 min.

60

65

[0438] (S)-N-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamida 167 se preparó de manera análoga usando (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71. HPLC quiral: 99,1% ee, t_R para S- enantiómero = 27,67 min.

5

Procedimiento General 19. Preparación de ureas de indano

[0439] A una solución agitada de CDI (1,7 eq) en DCM (0,16 M) se le añadió la suspensión agitada de amina (R)- o (S)-indano (1 eq) y Et₃N (3 eq) en DCM (0,16 M) y la mezcla se agitó durante 2 h o hasta que se consumió toda la amina de indano. Si es necesario, se agregó CDI adicional. Esta solución se añadió a la amina apropiada 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.

10

[0440] Los compuestos 50-67 y 168-205 se prepararon usando el *Procedimiento General 19*.

15

(R)-N-((R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 56)

20

20



25

[0442] Preparado usando el *Procedimiento General 19*: A un CDI ((13,4 mg, 0,08 mmol) en DCM (0,5 mL) se le añadió una suspensión de clorhidrato de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 5 (20,0 mg, 0,04 mmol) y Et₃N (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 acetidina-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 bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 15 mg de (62%) de (R)-N-((R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida 56. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₂N₆O₂S: 516,2; encontrado 517,2 [M+H]⁺, t_R = 2,43min. ¹H RMN (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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

30

35

40

45

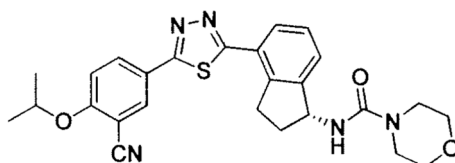
[0443] (S)-N-((R)-4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida 57 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (S)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

(R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)morfolina-4-carboxamida (compuesto 58)

50

[0444]

55



[0445] Se preparó usando el *Procedimiento General 19*. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₇N₅O₃S: 489,2; encontrado 490,2 [M+H]⁺, t_R = 3,54 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 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.

60

65

(*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 172)

[0446]

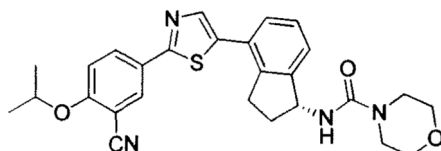


[0447] se preparó usando el *Procedimiento General 19*: A CDI (117 mg, 0,72 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una suspensión de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 72 (150 mg, 0,36 mmol), Et₃N (145 mg, 1,44 mmol) y DCM (1 ml) y la mezcla 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 bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 110 mg de (78%) de (*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)pirrolidina-1-carboxamida 172. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₂₇H₂₈N₄O₂S: 472,1; encontrado 473,2 [M+H]⁺, *t*_R = 3,79 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 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 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (hept, *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); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 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.

[0448] (*S*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)pirrolidina-1-carboxamida 173 se preparó de manera análoga usando clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 71.

(*R*)-*N*-(4-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)morfolina-4-carboxamida (Compuesto 186)

[0449]



[0450] Se preparó usando el *Procedimiento General 19*. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₂₇H₂₈N₄O₃S: 488,2; encontrado 489,2 [M+H]⁺, *t*_R = 3,54 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 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 aminas de indano a partir de indanoles

[0451] A un matraz que contenía el indanol (1 eq) en DCM (0,14M) a 0°C se añadió SOCl₂ (2 eq). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se colocó a alto vacío durante 2 h. El cloruro bruto resultante se disolvió en DMA (0,02 M). Se añadieron la amina (3 eq), DIEA (3 eq) y, en algunos casos, NaBr (3 eq) y las reacciones resultantes se agitaron a 55-60°C durante la noche y se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía en columna.

[0452] Los compuestos 206 a 219, y fueron preparados usando el *Procedimiento General 20*.

5-(5-(1-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 207)

[0453]



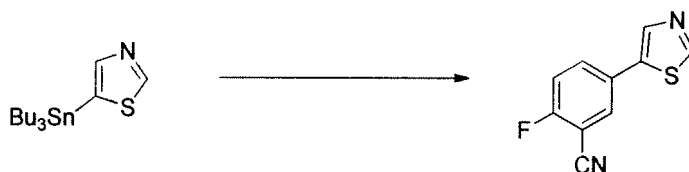
[0454] Se preparó usando el Procedimiento General 20: A una solución agitada de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)thiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (20 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de tionilo (12,6 mg, 0,106 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el cloruro bruto se redisolvió en acetamida de dimetilo (1 ml). Se añadieron etilamina de diisopropilo (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 la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 mL) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 11 mg (46%) de 5-(5-(1-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)thiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 208. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₅N₃O₂S: 431,1; encontrado 432,1 [M+H]⁺, t_R = 6,48 min (Método 2).

2-fluoro-5-(thiazol-5-ilo)benzonitrilo (THZ INT-3)

[0455]

20

25



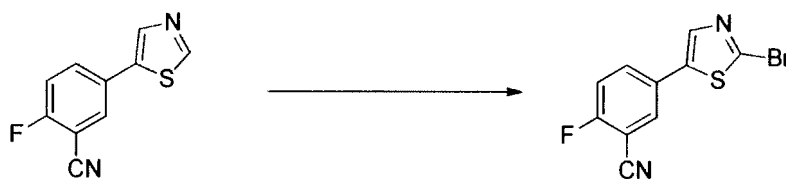
[0456] A 5-(tributilestanil)thiazol (1,00 g, 2,7 mmol) en THF(10 ml) se añadió 2-fluoro-5-yodobenzonitrilo (0,791 g, 3,2 mmol). La solución se desgasificó con N₂ y bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro de Pd(Ph)₂Cl₂ (0,187 g, 0,27 mmol) se añadió. La solución se desgasificó adicionalmente durante cinco minutos antes de calentar a 85°C durante 2 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ y se lavó con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (10% EA/Hexanos) para proporcionar 0,450 g (82%) de 2-fluoro-5-(thiazol-5-ilo)benzonitrilo THZ INT-3 como un sólido de color tostado. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₀H₅FN₂S: 204,2; encontrado 205,0 [M+H]⁺, t_R = 3,00 min.

5-(2-bromotiazol-5-ilo)-2-fluorobenzonitrilo (THZ INT-4)

[0457]

40

45



[0458] A una solución agitada de 2-fluoro-5-(thiazol-5-ilo)benzonitrilo THZ INT-3 (0,429 g, 2,1 mmol) en ácido acético (10,5 ml) se añadió acetato de potasio (0,412 g, 4,2 mmol). Se añadió bromo (0,647 ml, 12,6 mmol) gota a gota durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se basificó con 1 N NaOH y se lavó con EA y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (20% EA/Hexanos) para producir 0,10 g (30%) de 5-(2-bromotiazol-5-ilo)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-4. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₀H₄BrFN₂S: 283,1; encontrado 284,9 [M+H]⁺, t_R = 3,33 min.

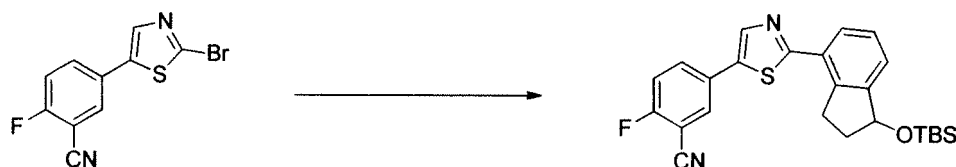
55

5-(2-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)thiazol-5-ilo)-2-fluorobenzonitrilo

[0459]

60

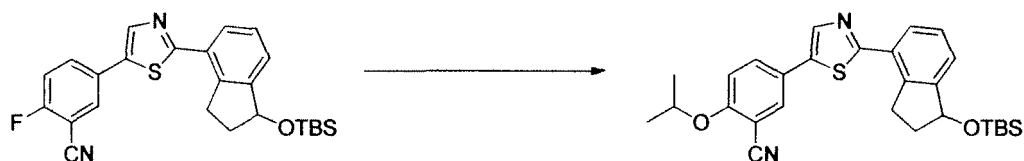
65



[0460] Preparado usando el *Procedimiento General 1*. A 5-(2-bromotiazol-5-ilo)-2-fluorobenzonitrilo THZ INT-4 (0,100 g, 0,35 mmol), *tert*-butildimetilo (4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo) silano IND INT- 8 (0,143 g, 0,38 mmol) y carbonato de sodio (0,112 g, 1,1 mmol) en dioxano (1,8 ml) y H₂O (0,2 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,041 g, 0,035 mmol). La solución se desgasificó con N₂ y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 6 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se lavó con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (30% EA/Hexanos) para producir 0,05 g (32%) de 5-(2-(1-(*tert*-butildimetilsililo)xi)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₇FN₂OSSi: 450,6; encontrado 451,1 [M+H]⁺, t_R = 4,84 min (Método 3).

5-(2-(1-(*tert*-butildimetilsililo)xi)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxi-benzonitrilo

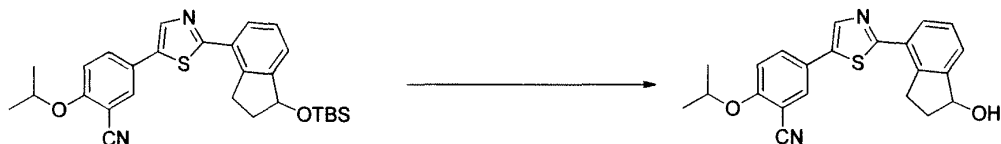
[0461]



[0462] Preparado usando el *Procedimiento General 2*. a una solución de 5-(2-(1-(*tert*-butildimetilsililo)xi)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-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 enfriar, el disolvente se eliminó bajo una corriente de N₂ y la mezcla de reacción en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₄N₂O₂SSi: 490,7, t_R = 5,06 min (Método 3).

5-(2-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 222)

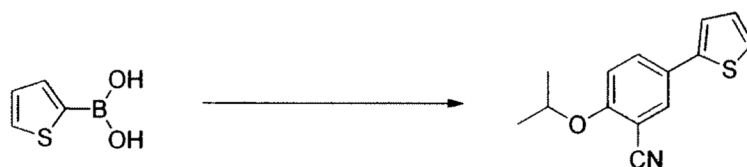
[0463]



[0464] Preparado usando el *Procedimiento General 3*. A 5-(2-(1-(*tert*-butildimetilsililo)xi)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo crudo (0,043 g, 0,095 mmol) se añadió 4*N* HCl 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 N₂ y la mezcla se disolvió en MeOH (1,0 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 0,02 g (43%) de 5-(2-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)tiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 222. LCMS-ESI (m/z): calculado para: C₂₂H₂₀N₂O₂S: 376,5; encontrado 377,1 [M+H]⁺, t_R = 3,31 min.

2-isopropoxi-5-(tiofeno-2-ilo)benzonitrilo (THIO INT-1)

[0465]



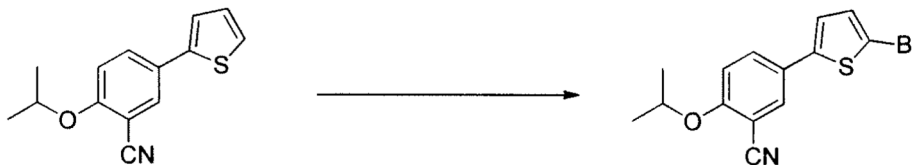
[0466] Se cargó un vial de microondas con 5 bromo-2-isopropoxibenzonitrilo (200 mg, 0,83 mmol), tiofeno-2-ácido ilborónico (106,5 mg, 0,83 mmol), carbonato de potasio (345,3 mg, 2,49 mmol) y 3:1 mezcla de dimetileileno glicol/H₂O (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de gas N₂ a través de la solución se agitó durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (20,4 mg, 0,02 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 minutos adicionales. El vial se sometió a irradiación de microondas a 100°C durante 30 min. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 165 mg (82%) de 2-isopropoxi-5-(tiofeno-2-ilo)benzonitrilo THIO INT-1 como aceite incoloro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₄H₁₃NOS: 243,1; encontrado 266,0[M+Na]⁺, t_R = 3,90 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,28 a 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-bromotiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (THIO INT-2)

[0467]

5

10



[0468] A una solución de 2-isopropoxi-5-(tiofeno-2-ilo)benzonitrilo THIO INT-1 (160 mg, 0,66 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se añadió N-bromosuccinimida recién cristalizada (118 mg, 0,66 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h (*los tiempos de reacción más largos y el uso de exceso de NBS causaron dibromación*). La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó por columna de gel de sílice (EA/hexanos) para proporcionar 126 mg (60%) de 5-(5-bromotiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-2 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₄H₁₂BrNOS: 320,9; no M⁺, t_R = 4,26 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

5-(5-(1-(terc-butildimetilsililo)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo

[0469]

30



[0470] Preparado a partir de 5-(5-bromotiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-2 y (+)-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi) (terc-butilo)dimetilsilano IND INT 8 usando *Procedimiento General 1*. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₅NO₂SSi: 489,2; no se encontró M⁺, t_R = 8,10 min (Método 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 223)

[0471]

50



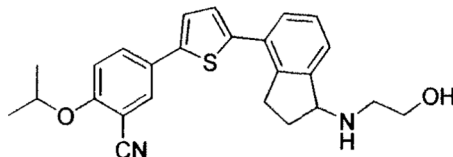
[0472] a una solución agitada de 5-(5-(1-(terc-butildimetilsililo)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (80 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió solución de 4N HCl en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 26 mg (40%) de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 223 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₁NO₂S: 375,1; encontrado 398,1 [M+Na]⁺, t_R = 3,96 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (q, 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). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 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.

5-(5-(1-(2-hidroxietilamino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 224)

[0473]

5

10



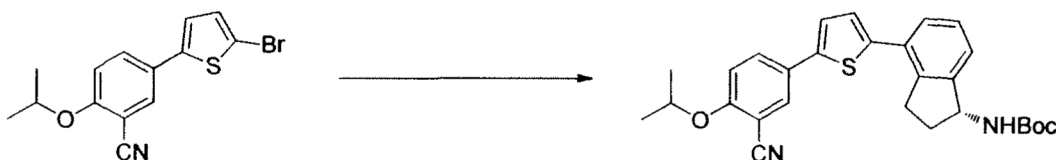
[0474] Preparado usando *Procedimiento General 20* a partir de 5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo y etanolamina. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{26}N_2O_2S$: 418,2; encontrado 419,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,73$ min.

(R)-terc-butilo 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiofeno-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilcarbamato

[0475]

20

25



[0476] Un vial de microondas de 20 ml se cargó con (R)-terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilcarbamato IND INT-18 (44 mg, 0,12 mmol), 5-(5-bromotiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-2 (40 mg, 0,12 mmol), carbonato de potasio (51 mg, 0,37 mmol) y una mezcla 3:1 de glicol dimetiletileno/ H_2O (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de gas N_2 a través de la solución se agitó durante 10 min. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (10,1 mg, 0,008 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 minutos adicionales. El vial se sometió a irradiación de microondas a $100^\circ C$ durante 30 min. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El producto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 15 mg (51%) de (R)-terc-butilo 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiofeno-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilcarbamato como un sólido blanquecino. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_3S$: 474,2; no se encontró M^+ , $t_R = 4,43$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

(R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 225)

[0477]

45

50



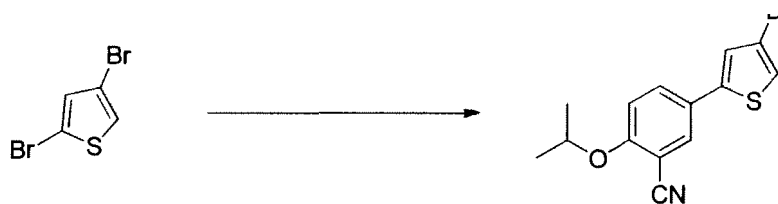
[0478] Preparado usando *Procedimiento General 5*. A una solución agitada de (R)-terc-butilo 4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiofeno-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilcarbamato (15 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió solución de 4N HCl en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó, el sólido resultante se disolvió 1:1 DMSO:MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10 mg (90%) de (R)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 225 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{23}H_{22}N_2OS$: 374,2; encontrado 358,1. $[M-NH_2]^+$, $t_R = 2,69$ min.

5-(4-bromotiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (THIO INT-3)

[0479]

65

5



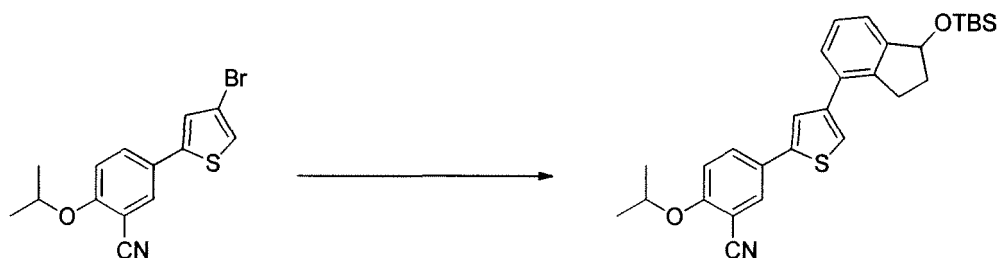
10 **[0480]** Se cargó un vial de microondas de 2 ml con 2,4-dibromotiofeno (20 mg, 0,08 mmol), (3 ciano-4-isopropoxifenilo)ácido borónico (17 mg, 0,08 mmol), carbonato de potasio (35 mg, 0,25 mmol) y 3:1 mezcla de DME/H₂O (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la solución agitada durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0,006 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 minutos adicionales. El vial se sometió a irradiación de microondas a 70°C durante 30 minutos o hasta que se consumió el material de partida. El 5-(4-bromotiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-3 se usó en el siguiente experimento sin purificación. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₄H₁₂BrNOS: 320,9; no se observó M⁺, t_R = 4,15 min.

15 5-(4-(1-((*terc*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo

20

[0481]

25



30

35

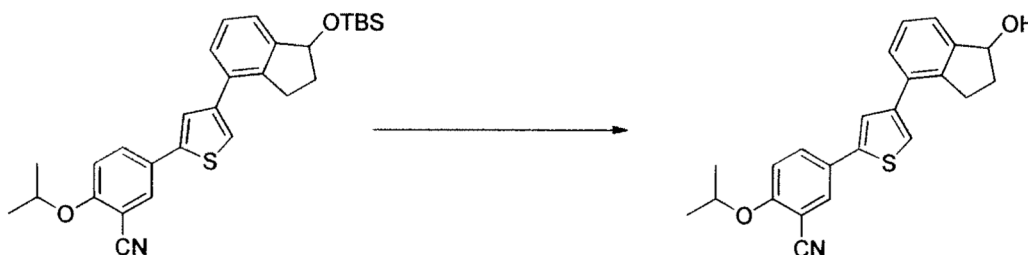
[0482] Preparado a partir de 5-(4-bromotiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-3 (0,08 mmol) y *terc*-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano IND INT-8 (31 mg, 0,08 mmol) utilizando el *Procedimiento General 1*, para obtener 12 mg (30%, para dos pasos) de 5-(4-(1-((*terc*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₅NO₂SSi: 489,2; no se encontró M⁺, t_R = 6,66 min (Método 1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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 hasta 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).

40

45 5-(4-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 226)

[0483]

45



50

55

60

[0484] Preparado usando el *Procedimiento General 3*. A una solución de 5-(4-(1-((*terc*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (17 mg, 0,03 mmol) en THF (1 ml) se añadió solución 1 M de TBAF en tetrahidrofurano (0,3 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la 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-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 226 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₁NO₂S: 375,1; encontrado 398,1[M+Na]⁺. t_R = 3,84 min; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 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.

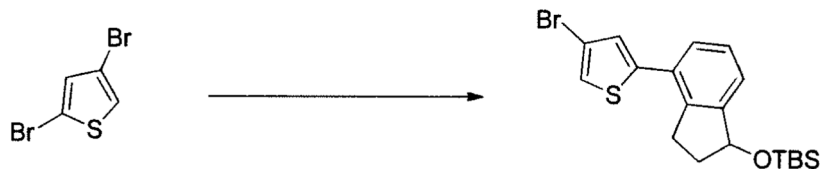
65

((4-(4-bromotiofeno-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)(terc-butilo)dimetilsilano (THIO INT-4)

[0485]

5

10

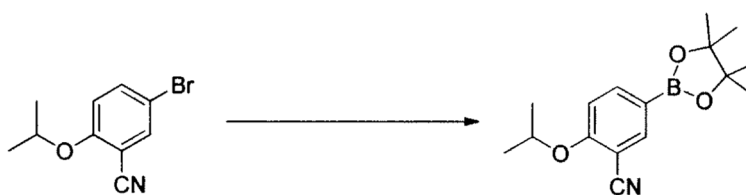


[0486] Preparado usando *Procedimiento General 1*. Se cargó un vial de microondas de 2 ml con 2,4-dibromotiofeno (15 mg, 0,06 mmol), *terc*-butildimetilo ((4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)silano IND INT-8 (23 mg, 0,06 mmol), carbonato de potasio (26 mg, 0,18 mmol) y una mezcla 3:1 de DME/H₂O (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la solución agitada durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 minutos adicionales. El vial se sometió a irradiación de microondas a 70°C durante 30 minutos o hasta que se consumió el material de partida. El ((4-(4-bromotiofeno-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi)(terc-butilo)dimetilsilano THIO INT-4 resultante se llevó al siguiente experimento sin trabajo previo y purificación LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₉H₂₅BrOSSI: 408,1; no se encontró M⁺, t_R = 6,50 min (Método 1).

2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzonitrilo

25 [0487]

30



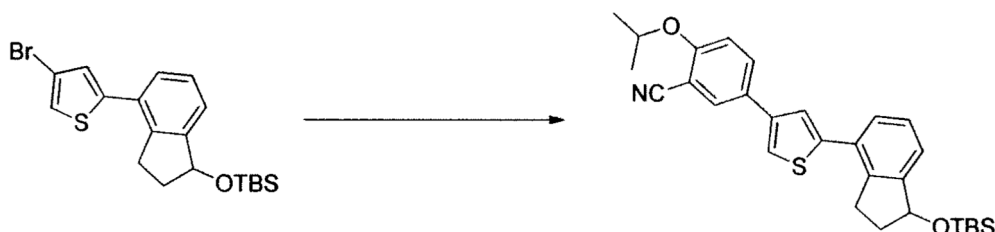
[0488] Una suspensión de 5-bromo-2-isopropoxibenzonitrilo (200 mg, 0,83 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (233,7 mg, 920 mmol), y acetato de potasio (246 mg, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (100 ml) se desgasificó haciendo pasar N₂ a través de la solución durante 30 min. PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ fue (136 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 6 h. El disolvente se eliminó 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 sobre MgSO₄, y se purificó mediante cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 40 mg (13%) de 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzonitrilo como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₆H₂₂BNO₃: 287,2; encontrado 288,2 [M+H]⁺, t_R = 4,07 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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).

5-(5-(1-((terc-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-3-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (THIO INT-5)

[0489]

50

55



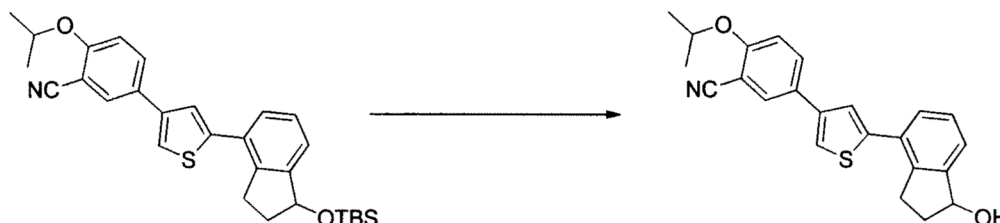
[0490] A la mezcla de reacción cruda que contiene ((4-(4-bromotiofeno-2-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)oxi) (*terc*-butilo)dimetilsilano THIO INT-4 (0,12 mmol) en 3:1 mezcla de DME/H₂O (4 ml) se añadió 2-isopropoxi 5-(1,3,2-dioxaborolano-2-ilo 4,4,5,5-tetrametilo)benzonitrilo (17,9 mg, 0,06 mmol) y la solución se desgasificó durante 2 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0,006 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 2 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hexanos) para proporcionar 12 mg (40%, en dos etapas) de 5-(4-(1-

65

((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-5. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₅NO₂Si: 489,2; no se encontró M⁺, t_R = 6,66 min (Método 1).

5-(5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-3-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 227)

[0491]



[0492] Preparado usando el *Procedimiento General 3*. A una solución de 5-(4-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)tiofeno-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo THIO INT-5 (12 mg, 0,02 mmol) en THF (1 ml) se añadió solución 1 M de TBAF en tetrahidrofurano (0,2 ml, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la 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-indeno-4-ilo)tiofeno-3-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 227 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₁NO₂S: 375,1; encontrado 398,1[M+Na]⁺. t_R = 3,85 min; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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).

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS CON UN RESTO DE TETRAHIDRONAFTALENO

Métodos generales

[0493] Se obtuvo ¹H RMN (400 MHz) y ¹³C RMN (100 MHz) en solución de deuteriocloroformo (CDCl₃) o dimetilsulfóxido - D₆ (DMSO). Los espectros de RMN se procesaron usando Mestrec 5,3,0 y 6,0,1. Los picos de ¹³C RMN entre paréntesis son dos rotómeros del mismo carbono. Los espectros de masas (LCMS) se obtuvieron usando un sistema HPLC Agilent 1100/6110 equipado con una columna Thompson ODS-A, 100A, 5 m (50 X 4,6 mm) usando agua con ácido fórmico al 0,1% como la fase móvil A, y acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico como la fase móvil B. El gradiente fue 20-100% con la fase móvil B durante 2,5 minutos y luego se mantuvo al 100% durante 2,5 minutos. El caudal fue de 1 ml/min. A menos que se indique lo contrario, los datos de LCMS proporcionados utilizan este método (*Método 1*). Se comprobó la pureza de los compuestos finales usando el *Método 2*: 5% durante 1 min, 5-95% durante 9 min, luego se mantuvo al 95% durante 5 min, con un caudal de 1 ml/min. El exceso enantiomérico se determinó mediante la integración de picos que se separaron en una columna Daicel Chiralpak AD-H, columna de 250 x 4,6 mm a un caudal de 1 ml/min y una fase móvil isocrática. La piridina, el diclorometano (DCM), el tetrahidrofurano (THF) y el tolueno utilizados en los procedimientos fueron de botellas de Aldrich Sure-Seal mantenidas bajo nitrógeno (N₂). Todas las reacciones se agitaron magnéticamente y las temperaturas son temperaturas de reacción externas. Las cromatografías se llevaron a cabo utilizando un sistema de purificación flash Combiflash Rf (Teledyne Isco) equipado con columnas de gel de sílice Redisep (Teledyne Isco) (SiO₂). Purificaciones de HPLC preparativa se realiza en el sistema Varian ProStar/PrepStar usando agua que contiene 0,05% de ácido trifluoroacético como fase móvil A, y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05% como fase móvil B. El gradiente fue 10-80% de fase móvil B durante 12 min, mantener al 80% durante 2 minutos, y luego volver al 10% durante 2 minutos con un caudal de 22 ml/min. Se pueden haber empleado otros métodos similares a este. Las fracciones se recogieron usando un colector de fracciones Varian Prostar y se evaporaron usando una bomba de vacío Savant SpeedVac Plus. Se suponía que los compuestos con centros aptos para la sal eran la sal del ácido trifluoroacético (TFA). El calentamiento por microondas se realizó usando un reactor de microondas Iniciador Biotage equipado con recipientes de microondas Biotage. Se utilizan las siguientes abreviaturas: acetato de etilo (EA), trietilamina (TEA), dietilamina (DEA), N-hidroxibenzotriazol (HOBt), clorhidrato de 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida (EDC), isopropanol (IPA), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilo acetamida (DMA), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), difenilfosforilazida (DPPA), dicarbonato de di-*tert*-butilo (BoC₂O), 1,2-dimetoxietano (DME), sodio isopropóxido (NaO*i*Pr), N,N-diisopropiletilamina (DIEA) ácido acético (AcOH).

Procedimientos experimentales

(S)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (THN INT-1)

[0494]

5



10 **[0495]** A una solución agitada de bromotetralona (5,0 g, 22,2 mmol) en 5:1 HCO₂ H/NEt₃ (50 ml) se añadió cloro
 15 **[[1S,2S)]-(*-*)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonilo)amida}(p-Cimeno)rutenio (II) (0,22 g, 0,22 mmol). Después de
 agitar durante 18 h a 30°C, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con EA, y se purificó mediante
 cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 4,79 g (95%) de (*S*)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol **THN INT-1**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₀H₁₁BrO: 227,1; encontrado 211,1[M-OH]⁺, t_R = 3,33 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,78 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 1H), 2,85 (dt, J = 17,9, 5,7 Hz, 1H), 2,67 (dt, J = 17,7, 7,0 Hz, 1H), 2,10 -1,74 (m, 4H), 1,67 (d, J = 6,2 Hz, 1H).**

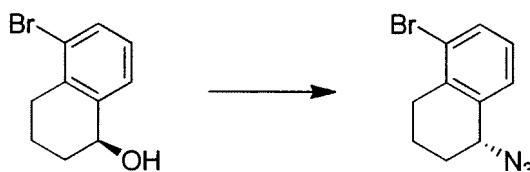
[0496] Se preparó (*R*)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol **THN INT-2** de manera análoga a partir de bromotetralona usando cloro **[[1R,2R)]-(*-*)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonilo)amida}(p-cimeno)rutenio (II).**

20

(*R*)-1-azido-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (**THN INT-3**)

[0497]

25



30

[0498] A una solución agitada de (*S*)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol **THN INT-1** (4,79 g, 21,1 mmol) en THF anhidro (55 ml) a 0°C se añadió DPPA (9,09 g, 42,2 mmol) seguido de una adición lenta y gota a gota de DBU (3,79 ml, 25,3 mmol). Después de agitar durante 2,5 h a 0°C, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se dejó bajo alto vacío durante la noche, luego se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 4,7 g (89%) de (*R*)-1-azido-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno **THN INT-3**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₀H₁₀BrN₃: 252,1; no m/z observado, t_R = 4,29 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,59 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 0,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 14,1, 8,9 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 14,5, 8,8 Hz, 1H), 2,14 -1,96 (m, 3H), 1,97 -1,82 (m, 1H).

35

40

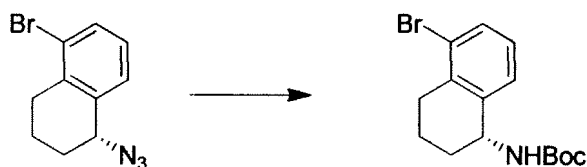
[0499] (*S*)-1-azido-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno **THN INT-4** se preparó de manera análoga a partir de (*R*)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol **THN INT-2**.

45

(*R*)-*tert*-butilo (5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)carbamato (**THN INT-5**)

[0500]

50



55

[0501] A una solución agitada de (*R*)-1-azido-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno **THN INT-3** (4,7 g, 18,6 mmol) en EA (50 ml) BoC₂O (6,1 g, 28 mmol) y PtO₂ (0,42 g, 1,9 mmol). Después de agitar durante 5 h bajo una atmósfera de H₂, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, aclarando con EA. El filtrado resultante se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 5,63 g (93%) de (*R*)-*tert*-butilo (5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)carbamato **THN INT-5**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₅H₂₀BrNO₂: 326,2; no m/z, t_R = 4,14 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 30,0, 8,4 Hz, 2H), 2,74 (qt, J = 17,8, 6,4 Hz, 2H), 2,07 -1,67 (m, 4H), 1,50 (d, J = 20,3 Hz, 9H).

60

[0502] Se preparó (*S*)-*tert*-butilo (5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)carbamato **THN INT-6** de manera análoga a partir de (*S*)-1-azido-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno **THN INT-4**.

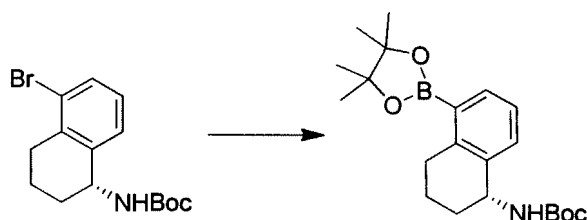
65

(*R*)-*tert*-butilo (5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)carbamato (**THN INT 7**)

[0503]

5

10



15

20

25

[0504] A una solución en agitación de (*R*)-*tert*-butilo (5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)carbamato de **THN INT-5** (1,0 g, 3,1 mmol) en dioxanos desgasificados (5 ml) se añadieron KOAc (0,90 g, 9,2 mmol) y pinacolborano (0,93 g, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente antes de la adición de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,71 g, 0,6 mmol). Después de agitar durante 16 h a 80°C, la mezcla de reacción se diluyó con EA, se filtró a través de Celite y luego se lavó con salmuera. La resultante capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 0,95 g (83%) de (*R*)-*tert*-butilo (5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)carbamato **THN INT-7**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₁H₃₂BNO₄: 373,29; no m/z, t_R = 3,66 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,3, 5,7 Hz, 1H), 4,92 - 4,69 (m, 2H), 3,10 (dt, J = 17,7, 6,0 Hz, 1H), 2,96 (dt, J = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 10,9, 8,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,67 (m, 3H), 1,49 (d, J = 15,6 Hz, 9H), 1,33 (d, J = 5,1 Hz, 12H).

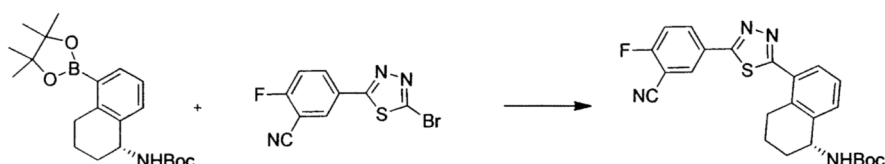
30

(*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato

[0506]

35

40



45

50

[0507] a una solución en agitación de (*R*)-*tert*-butilo (5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato **THN INT-7** (0,85 g, 2,3 mmol), 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo **TDZ INT-3** (0,65 g, 2,3 mmol) y K₂CO₃ (0,94 g, 6,8 mmol) en 3:1 DME/H₂O (32 ml, se desgasificó) en un flash sellable se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,26 g, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente, se selló y se calentó a 90°C. Después de agitar durante 18 h, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con EA y se lavó con agua para proporcionar 1,5 g de (*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₃FN₄O₂S: 450,5; encontrado 451,1 [M+H]⁺, t_R = 3,96 min.

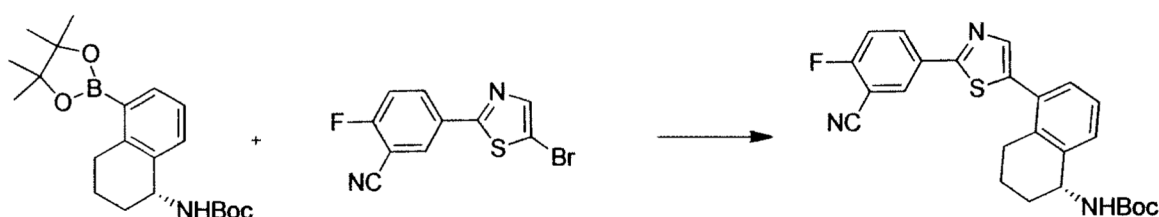
55

(*R*)-*tert*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-fluorofenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato

[0509]

60

65

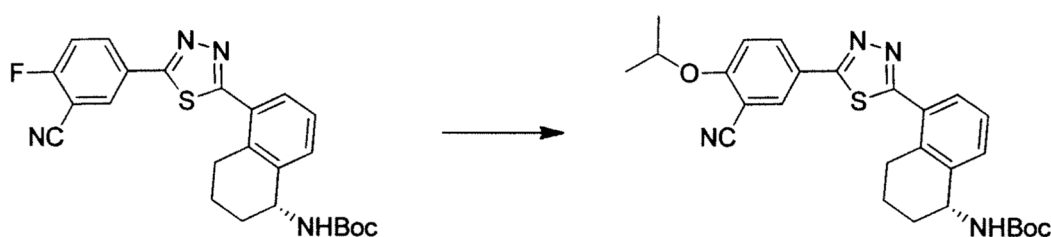


[0510] A una solución agitada de (*R*)-*terc*-butilo (5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato de **THN INT-7** (79,4 mg, 0,28 mmol), 5-(5-bromotiazol-2-ilo)-2-fluorobenzonitrilo **THZ INT-2** (60,0 mg, 0,28 mmol) y K_2CO_3 (88,2 mg, 0,63 mmol) en 3: H1 DME/2 O en un matraz de microondas se añadió Pd(PPh₃)₄ (17,1 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 90°C en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 47 mg (50%) de (*R*)-*terc*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-fluorofenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₄FN₃O₂S: 449,2; no m/z, t_R = 4,37 min.

[0511] (*S*)-*terc*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-fluorofenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato se puede preparar de forma análoga a partir de (*S*)-*terc*-butilo (5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato **THN INT-8**.

(*R*)-*terc*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato

[0512]

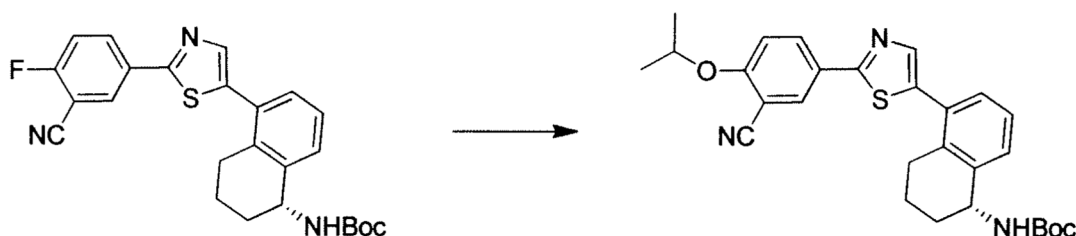


[0513] A una solución agitada de (*R*)-*terc*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato crudo (1,03 g 2,3 mmol) en IPA (25 ml) se añadió NaO*i*Pr (0,24 g, 3,0 mmol). Después de agitar durante 4 h a 60°C, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (MeOH/DCM), luego se volvió a cromatografiar (EA/hexanos) para proporcionar 0,69 g (61% en 2 etapas) (*R*)-*terc*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₇H₃₀N₄O₃S: 490,6; no m/z, t_R = 4,10 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (dt, J = 10,3, 5,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 4,75 (dq, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 17,5, 6,0 Hz, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 19,2, 6,3 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 166,83, 166,24, 161,45, 155,36, 139,02, 136,57, 133,20, 131,32, 129,94, 128,61, 126,13, 122,54, 115,41, 113,76, 103,51, 79,32, 72,36, 48,80, 29,60, 28,27, 28,04, 21,61, 19,68.

[0514] (*S*)-*terc*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-*terc*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato.

(*R*)-*terc*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato

[0515]



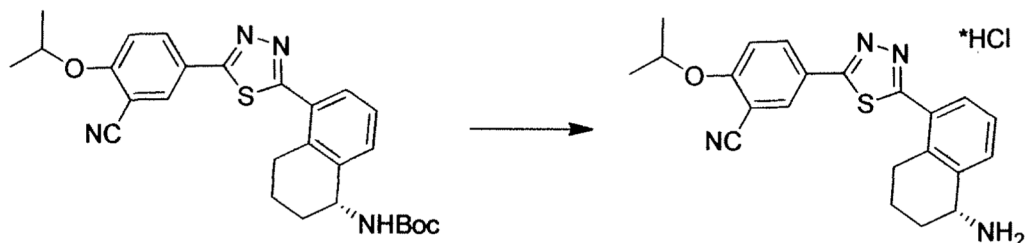
[0516] A una solución agitada de (*R*)-*terc*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-fluorofenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato (45 mg, 0,03 mmol) en IPA (2 ml) se añadió NaO*i*Pr (10,7 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 2 h a 62°C, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 44 mg (90%) (*R*) de *terc*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₁N₃O₃S: 489,6; no m/z, t_R = 4,38 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,99 - 4,78 (m, 2H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 2,90 - 2,56 (m, 2H), 1,77 (d, J = 11,4, 5,9 Hz, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (t, J = 5,4 Hz, 6H).

[0517] (*S*)-*terc*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato se

puede prepararse de manera análoga a partir de (*S*)-*tert*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-fluorofenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato.

Clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **228**)

[0518]

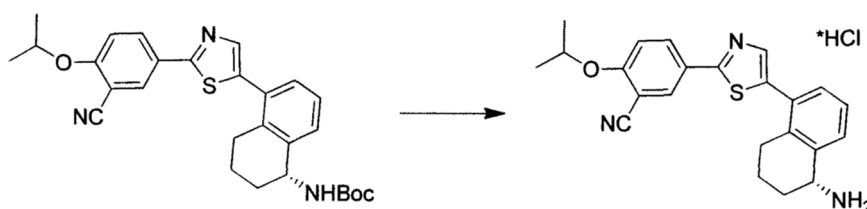


[0519] A una solución agitada de (*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato (0,77 g, 1,6 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió una solución de 4N HCl en dioxanos (1,2 ml, 4,7 mmol). Después de agitar durante 3,5 h a 50°C, el disolvente se evaporó para proporcionar 0,76 g (113%) de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228**. Una porción de **1** se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₂N₄OS: 390,5; encontrado 374,1 [MNH₃]⁺, t_R = 2,37 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 8,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,37 - 8,22 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 12,5, 5,2 Hz, 2H), 4,94 (hept, J = 5,9 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,00 (dt, J = 17,5, 5,5 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 2,18 - 1,85 (m, 3H), 1,86 - 1,69 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 166,59, 166,24, 161,28, 136,84, 134,32, 133,99, 133,23, 131,79, 130,92, 129,07, 126,54, 122,12, 115,60, 114,98, 102,31, 72,21, 47,98, 27,39, 26,55, 21,55, 17,74. HPLC quiral (AD-H): clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se eluyó usando 40% de EtOH en hexanos con 0,3% de DEA: 93,3% ee, t_R = 18,36 min.

[0520] Clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato de: 93,1% ee, t_R para(*S*)-enantiómero = 22,78 min.

Clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **230**)

[0521]



[0522] A una solución agitada de (*R*)-*tert*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato (44 mg, 0,9 mmol) en dioxano (2 ml) a una solución de 4N HCl en dioxanos (2,25 ml, 9 mmol). Después de agitar durante 2 h a 55°C, el disolvente se evaporó, el residuo se trituró con Et₂O, después se filtró y se secó para proporcionar 0,23 mg (96%) (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato **230**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₃N₃O₃: 389,5; encontrado 373,1[M-NH₃]⁺, t_R = 2,43 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 25,6, 12,0, 4,5 Hz, 3H), 4,99 - 4,83 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 2H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 2,05 - 1,84 (m, 2H), 1,85 - 1,68 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

[0523] El clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo puede prepararse de manera análoga a partir de (*S*)-*tert*-butilo (5-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)carbamato.

Procedimiento General 21. Preparación de amidas de tetrahidronaftaleno mediante cloruros ácidos

[0524] A una solución agitada de (*R*)- o (*S*)-tetrahidronaftalenolamina HCl (1 eq) en DCM se le añadió un cloruro de ácido (2 eq) o carboncloridato (2eq) y NEt₃ (2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y los compuestos finales se purificaron por HPLC preparativa.

[0525] Los compuestos **231-244** se prepararon usando el *Procedimiento General 21*.

(*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)acetamida (Compuesto **231**)

[0526]



[0527] Se preparó usando el *Procedimiento General 21*: a una agitación solución de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (20 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se añadieron cloruro de acetilo (4 ml, 0,05 mmol) y NEt_3 (20 ml, 0,15 mmol). Después de agitar durante 1 h, los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8,3 mg (41%) de (*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)acetamida **231**. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 432,5; encontrado 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 3,34$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 6,4, 5,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 4,76 (hept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,11 (dt, $J = 17,8, 6,0$ Hz, 1H), 3,03 - 2,84 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 4H), 1,94 - 1,75 (m, 3H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

[0528] (*S*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)acetamida **232** se preparó de manera análoga a partir de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

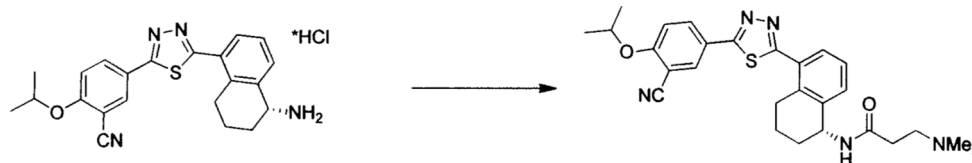
Procedimiento General 22. Preparación de amidas de tetrahidronaftaleno mediante acoplamiento de péptidos

[0529] A una solución agitada del ácido apropiado (1,5-2 eq) en DMF se añadieron HOBT (2 eq) y EDC (2 eq). Después de 10 minutos, se añadió HCl (*R*)- o (*S*)-tetrahidronaftalenolamina (1 eq) en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Los productos finales se purificaron por HPLC preparativa. Cualquier grupo protector de Boc se eliminó posteriormente usando el *Procedimiento General 29*.

[0530] Los compuestos **245-260** se prepararon usando el *Procedimiento General 22*.

(*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-3-(dimetilamino)propanamida (Compuesto **257**)

[0531]

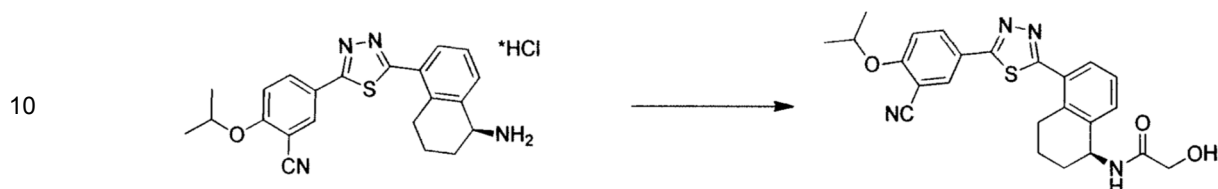


[0532] Preparado usando el *Procedimiento General 2*: A una solución agitada de ácido 3-dimetilaminopropiónico (4,5 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,25 ml) se añadieron HOBT (5,6 mg, 0,05 mmol) y EDC (7,2 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (15 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,25 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 20 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10,5 mg (62%) de (*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-3-(dimetilamino)propanamida **257**. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 489,6; encontrado 490,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 2,44$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (dt, $J = 11,5, 5,8$ Hz, 1H), 8,16 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,30 - 5,17 (m, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,47 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,16 - 2,91 (m, 2H), 2,88 (d, $J = 14,4$ Hz, 7H), 2,05 (dd, $J = 14,4, 9,4$ Hz, 1H), 1,86 (dd, $J = 7,6, 3,9$ Hz, 2H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

[0533] (*S*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-3-(dimetilamino)propanamida **256** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

(S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-hidroxiacetamida
(Compuesto **246**)

5 **[0534]**



15 **[0535]** Preparado usando el *Procedimiento General 2*: A una solución agitada de ácido glicólico (3,9 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron HOBT (8,6 mg, 0,06 mmol) y EDC (12,1 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución de (S)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato **229** (20 mg, 0,05 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 20 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 11,4 mg (54%) de (S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-hidroxiacetamida **246**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃S: 448,5; encontrado 449,1 [M+H]⁺, t_R = 3,14 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 15,4, 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 1H), 4,77 (dp, J = 12,3, 6,0 Hz, 2H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 3,23 - 3,04 (m, 1H), 2,98 (dt, J = 17,7, 6,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,89 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

25 **[0536]** (R)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-hidroxiacetamida **245** se preparó de manera análoga a partir de (S)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato **228**.

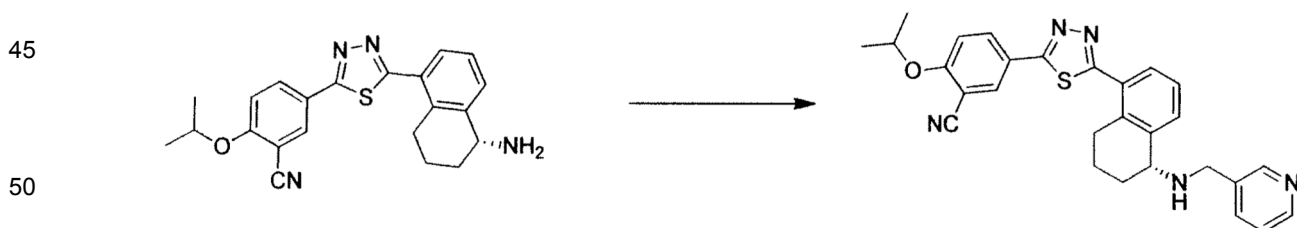
30 **Procedimiento General 23. Preparación de alquilaminas de tetrahidronaftaleno por aminación reductora**

35 **[0537]** A una solución agitada del aldehído apropiado (1,1 eq) en MeOH se le añadió amina (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno (base libre, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Luego se añadió a la mezcla AcOH (1 gota) y NaBH₄ (1,5 eq). Después de 20 minutos, las mezclas de reacción se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa.

[0538] Los compuestos **261-273** se prepararon usando el *Procedimiento General 23*.

40 (R)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((piridina-3-ilmetilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo (Compuesto **263**)

[0539]



55 **[0540]** Preparado usando el *Procedimiento General 23*: A una solución agitada de 3-piridina carboxaldehído (4,6 mg, 0,05 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió (R)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (20 mg, 0,05 mmol). Después de agitar durante 16 h, AcOH (1 gota) y NaBH₄ se añadieron (3 mg, 0,08 mmol). Después de 20 minutos adicionales de agitación, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 17,8 mg (73%) de (R)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((piridina-3-ilmetilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo **263**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₂₇N₅OS: 481,6; encontrado 374,1 [M-(piridina-3-ilmetanamina)]⁺, t_R = 2,37 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 - 8,4 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 15,7, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,64 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,11 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,04 - 2,86 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 6H).

65 **[0541]** (S)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((piridina-3-ilmetilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo **271** se preparó de manera análoga a partir de (S)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

(*R*)-5-(5-(5-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **274**)

5 [0542]



15 [0543] A una solución agitada de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (20 mg, 0,05 mmol) en CH₃CN (1 ml) se añadieron K₂CO₃ (19,4 mg, 0,14 mmol) y bromuro de 2-dimetilaminoetilo (7,0 ml, 0,05 mmol). Después de agitar durante 48 h a 50°C, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1,8 mg (8%) de (*R*)-5-(5-(5-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **274**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₃₁N₅OS: 461,6; encontrado 462,2 [M+H]⁺, t_R = 2,27 min.

20

25 [0544] (*S*)-5-(5-(5-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se puede preparar de manera similar a partir de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

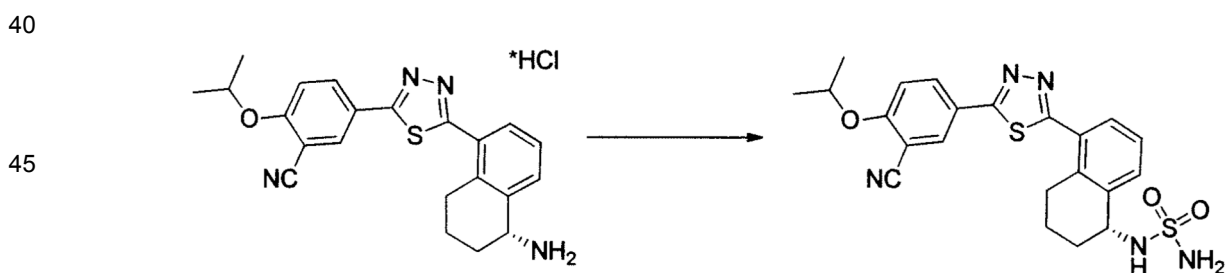
Procedimiento General 24. Preparación de tetrahidronaftalensulfamidas

30 [0545] A una solución de (*R*)- o (*S*)-tetrahidronaftaleno amina HCl (1 eq) en dioxano se añadieron sulfamida (5 eq) y DIEA (3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h. El disolvente se evaporó y la mezcla se purificó por HPLC preparativa.

[0546] Los compuestos **275-277** y **309-310** se prepararon usando el *Procedimiento General 24*.

35 (*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamida (Compuesto **275**)

[0547]



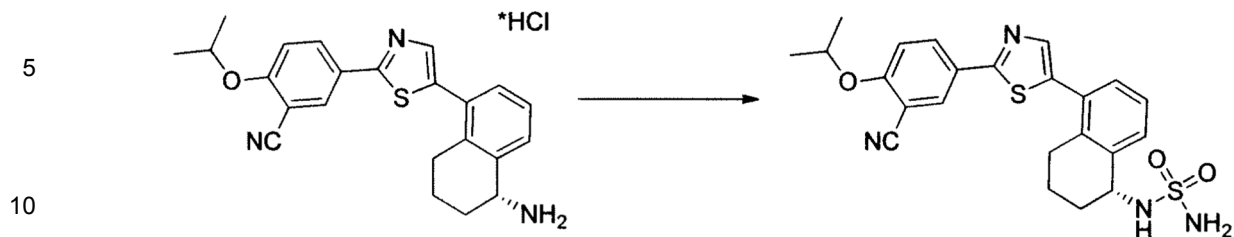
50 [0548] Preparado usando el *Procedimiento General 24*: A una solución agitada de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (25 mg, 0,06 mmol) en dioxano (0,5 ml) se añadieron sulfamida (28 mg, 0,29 mmol) y DIEA (23 mL, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 12,9 mg (46%) de (*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamida **275**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₃N₅O₃S₂: 469,6; encontrado 470,1 [M+H]⁺, t_R = 3,31 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 16,2, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,69 (m, 2H), 4,65 (d, J = 17,7 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,10 (dt, J = 17,7, 5,8 Hz, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 1H), 2,24 - 2,02 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 6H).

55

60 [0549] (*S*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamida **276** se preparó de manera análoga a partir de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

65 (*R*)-*N*-(5-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamida (Compuesto **277**)

[0550]



15 [0551] Preparado usando el *Procedimiento General 24*: A una solución agitada de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **230** (13 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1 mL) se agregaron sulfamida (14,7 mg, 0,15 mmol) y DIEA (12 mL, 0,09 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C por 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8 mg (57%) (*R*)-*N*-(5-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamida **277**. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_3S_2$: 468,6; encontrado 469,1 $[M+H]^+$, $t_R = 3,49$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21-7,99 (m, 2H), 7,72 - 7,49 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 12,1, 6,0$ Hz, 5H), 2,93 - 2,57 (m, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165,67, 160,98, 142,26, 136,89, 136,74, 136,38, 131,96, 131,87, 130,58, 130,55, 130,32, 126,54, 126,40, 115,94, 113,81, 103,60, 72,39, 52,55, 30,02, 28,15, 21,83, 19,16.

25 [0552] (*S*)-*N*-(5-(2-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)tiazol-5-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamida se puede preparar de una forma similar de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)tiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

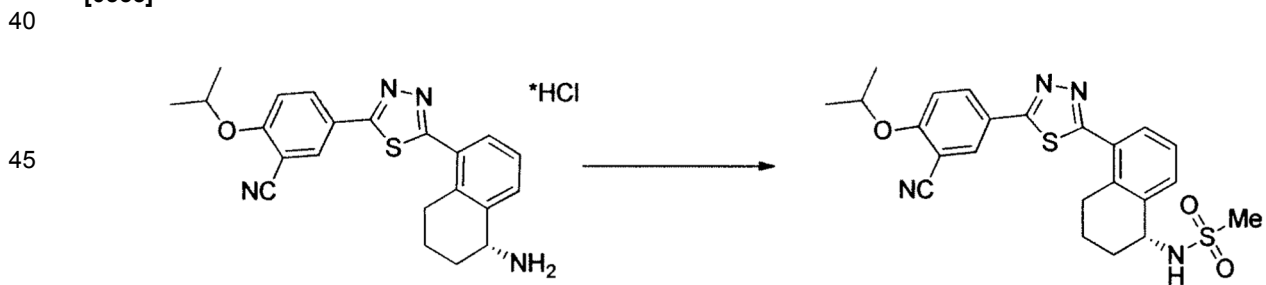
Procedimiento General 25. Preparación de sulfonamidas de tetrahidronaftaleno mediante cloruro de sulfonilo

30 [0553] A una solución de (*R*)- o (*S*)-tetrahidronaftalenolamina HCl (1 eq) en DCM (0,05 M) se añadieron TEA (3 eq) y cloruro de sulfonilo apropiado (1-2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa.

35 [0554] Los compuestos **278-286**, **313** y **TDZ THN INT-1** se prepararon usando el *Procedimiento General 25*.

(*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)metanosulfonamida (Compuesto **278**)

[0555]



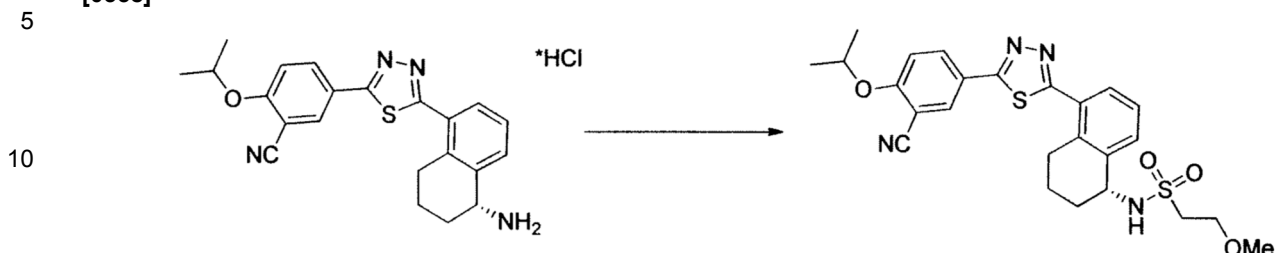
55 [0556] Preparado usando el *Procedimiento General 25*: A una solución agitada de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (20 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C se añadieron **114** TEA añadido (20 mL, 0,14 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (4,5 mL, 0,06 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 12,5 mg (53%) de (*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4 tetrahidronaftaleno-1-ilo)metanosulfonamida **278**. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_3S_2$: 468,6; encontrado 469,1 $[M+H]^+$, $t_R = 3,51$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 a 8,16 (m, 1H), 8,15 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (dt, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,76 (hept, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 4H), 2,97 (dt, $J = 18,0, 6,7$ Hz, 1H), 2,16 (ddd, $J = 17,4, 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,91 (ddd, $J = 22,2, 11,3, 6,2$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 5,3$ Hz, 6H).

60 [0557] (*S*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) la metanosulfonamida **279** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo) Clorhidrato de-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

65

(*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-metoxietanosulfonamida (Compuesto **280**)

[0558]

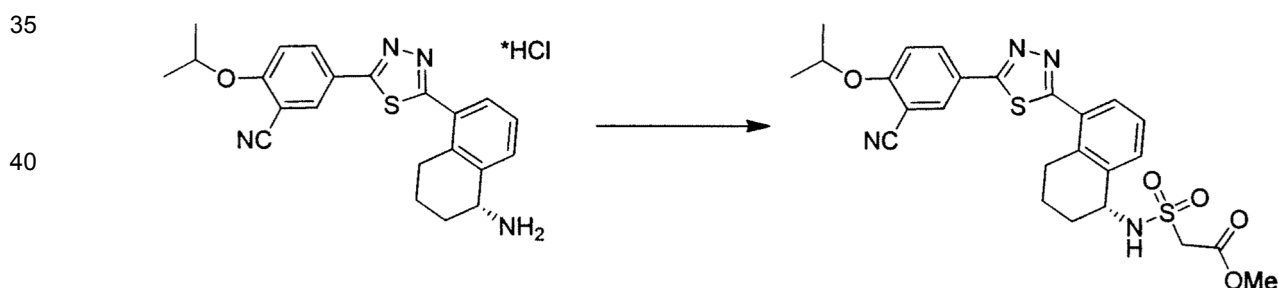


15 [0559] Preparado por el *Procedimiento General 25*. A una solución agitada de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (30 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se agregaron TEA (49 mL, 0,35 mmol) y cloruro de 2-metoxietanosulfonilo (33,4 mL, 0,21 mmol). Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía preparativa para proporcionar 8,5 mg (24%) de (*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-methoxiethanesulfonamida **280** LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₈N₄O₄S₂: 512,6; encontrado 513,1 [M+H]⁺, t_R = 3,62 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (dt, J = 16,2, 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 16,5, 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,86 - 4,70 (m, 2H), 4,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,97 - 3,75 (m, 2H), 3,48 - 3,32 (m, 5H), 3,11 (dt, J = 17,8, 6,0 Hz, 1H), 2,97 (dt, J = 17,8, 6,7 Hz, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

25 [0560] (*S*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-metoxietanosulfonamida **281** se preparó de manera análoga a partir de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

30 (*R*)-metilo 2-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)acetato (TDZ THN INT-1)

[0561]



50 [0562] Preparado usando el *Procedimiento General 25*: A una solución agitada de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (0,27 g, 0,63 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron **115** TEA (0,19 mL, 1,4 mmol) y acetato de metilo-2-(clorosulfonilo) (0,13 g, 0,76 mmol). Se añadieron TEA adicional y acetato de metilo-2-(clorosulfonilo) para conducir la reacción hasta su finalización durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre DCM y NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó por cromatografía (EA/hexanos) para dar 0,22 g (65%) de (*R*)-2-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)acetato **TDZ THN INT-1**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₆N₄O₅S₂: 526,6; encontrado 527,1 [M+H]⁺, t_R = 3,59 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 - 8,14 (m, 1H), 8,14 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,77 (dp, J = 18,2, 6,2 Hz, 2H), 4,24 - 3,99 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,10 (dt, J = 17,7, 6,0 Hz, 1H), 2,96 (dt, J = 17,7, 6,5 Hz, 1H), 2,23 - 1,98 (m, 2H), 1,99 - 1,77 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 166,74, 166,55, 164,38, 161,69, 137,15, 136,96, 133,45, 133,35, 132,04, 130,80, 129,01, 126,56, 122,62, 115,54, 113,87, 103,74, 72,53, 57,16, 53,17, 52,98, 30,12, 27,79, 21,74, 19,14.

60 [0563] (*S*)-metilo 2-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)acetato **284** se preparó de manera análoga a partir de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

Procedimiento General 26. Preparación de ácidos de sulfonamida de tetrahidronaftaleno

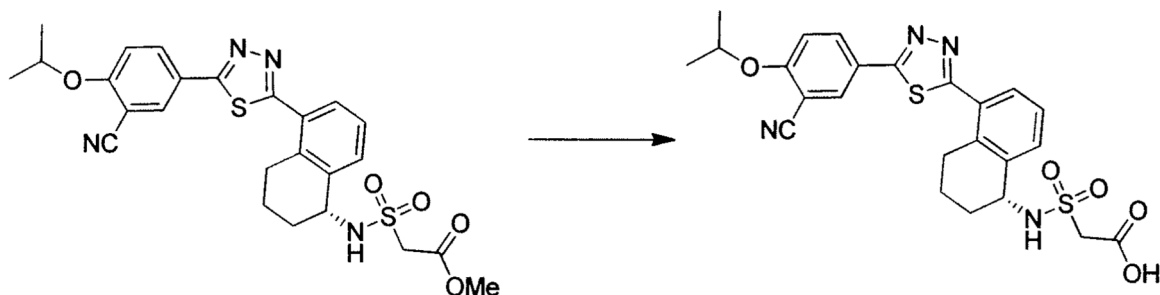
65

[0564] A una solución agitada de (*R*)- o (*S*)-indano sulfonamida éster (1 eq) en MeOH (0,2 M) se añadió 6N NaOH (2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o 50°C durante 6 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con DCM y EA. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se aisló después de la purificación por HPLC preparativa.

[0565] Los compuestos **287-288** se prepararon usando el *Procedimiento General 26*.

(*R*)-2-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético (Compuesto **287**)

[0566]



[0567] Se preparó usando el *Procedimiento General 26*: a una solución en agitación de (*R*)-2-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)acetato **TDZ THN INT-1** (0,10 g, 0,19 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió 6N NaOH (5 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con agua, se acidificó con 1N HCL y se extrajo con DCM y EA. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, para dar 0,094 g (97%) de (*R*)-2-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético **287**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₄N₄O₅S₂: 512,6; encontrado 513,1 [M+H]⁺, t_R = 3,32 min.

[0568] (*S*)-2-(*N*-(5-(5-(3-(ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético **288** se preparó de manera análoga a partir de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **284**.

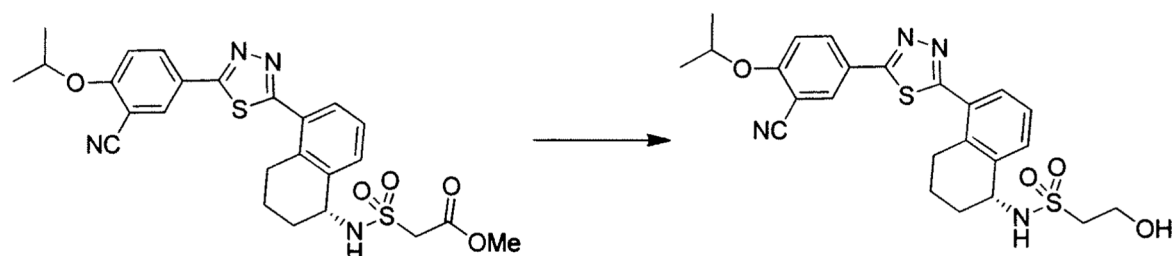
Procedimiento General 27. Preparación de alcoholes de sulfonamida de tetrahidronaftaleno

[0569] En una solución agitada de (*R*)- o (*S*)-tetrahidronaftalensulfonamida éster (1 eq) en THF(0,06 M) se añadió NaBH₄(2,5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se añadió MeOH (1 eq) gota a gota. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó por HPLC preparativa o cromatografía.

[0570] Los compuestos **289-291** y **314** se prepararon usando el *Procedimiento General 27*.

(*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-hidroxietanosulfonamida (Compuesto **289**)

[0571]



[0572] Preparado usando el *Procedimiento General 27*: A una solución agitada de (*R*)-metilo 2-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)acetato de **TDZ THN INT-1** (0,04 g, 0,08 se añadió mmol) en THF(1 ml) NaBH₄(0,07 g, 0,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se añadió MeOH (0,02 ml, 0,05 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para dar 11,4 mg (22%) de (*R*)-*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-hidroxietanosulfonamida **289**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₆N₄O₄S₂: 498,6; encontrado 499,1 [M+H]⁺, t_R = 3,29 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (dt, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d,

J = 9,0 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,85 - 4,68 (m, 2H), 4,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,29 (m, 2H), 3,09 (dt, J = 17,6, 5,9 Hz, 1H), 2,94 (dt, J = 13,7, 6,6 Hz, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,92 (ddt, J = 13,5, 10,6, 5,0 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

5 **[0573]** (S)-N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-2-hidroxiacetanosulfonamida **290** se preparó de manera análoga a partir de (S)-metilo 2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)acetato **284**. Rendimiento: 7,2 mg (38,3%). LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₆N₄O₄S₂: 498,6; encontrado 499,1 [M+H]⁺, t_R = 3,28 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,87 - 4,60 (m, 2H), 4,22 - 4,00 (m, 2H), 3,37 (td, J = 4,8, 2,2 Hz, 2H), 3,17 - 2,84 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,74 (m, 3H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

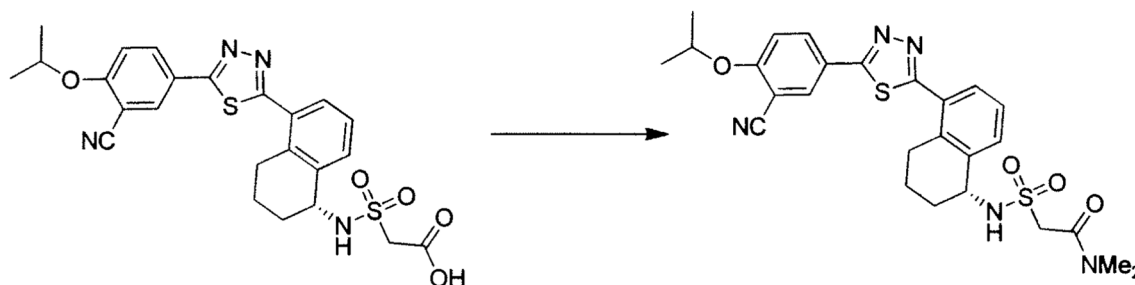
Procedimiento General 28. Preparación de amidas de sulfonamida de tetrahidronaftaleno

15 **[0574]** A una solución agitada de ácido de sulfonamida (R)- o (S)-tetrahidronaftaleno (1 eq) en DMF (0,25 M) se añadieron EDC y HOBT. Después de 5 minutos, se añadió la amina y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se diluyó con NaHCO₃ y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se purificaron por HPLC preparativa.

20 **[0575]** Los compuestos **292-295** se prepararon usando el *Procedimiento General 28*.

(R)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto **292**)

25 **[0576]**



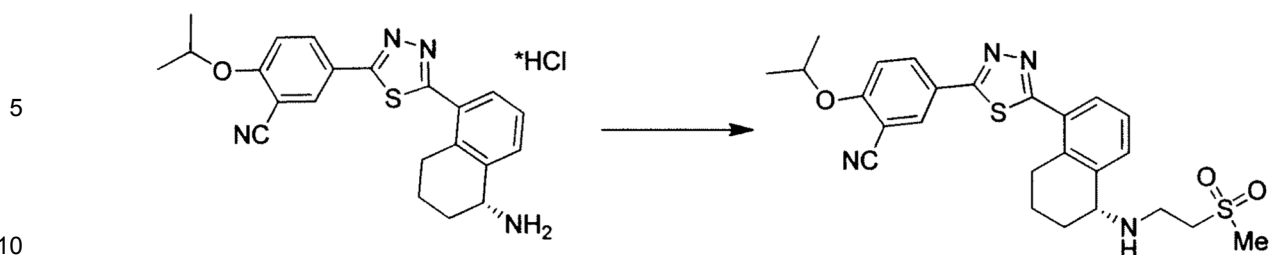
30 **[0577]** Preparado utilizando el *Procedimiento General 28*: a una solución agitada de (R)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético **287** (30 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron HOBT (12 mg, 0,09 mmol) y EDC (17 mg, 0,09 mmol). Después de 5 min, dimetilamina (solución al 40% en peso en H₂O, 66 µL, 0,6 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. Dimetilamina adicional (solución al 40% en peso en H₂O, 100 µL se añadió, 0,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 7 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por HPLC preparativa para dar 8,66 mg (27%) de (R)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)-N,N-dimetilacetamida **292**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₉N₅O₄S₂: 539,7; encontrado 540,2 [M+H]⁺, t_R = 3,40 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,92 - 4,60 (m, 2H), 4,29 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 2,97 (dd, J = 12,4, 5,5 Hz, 1H), 2,23 - 2,02 (m, 2H), 2,06 - 1,78 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

35 **[0578]** (S)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)-N,N-dimetilacetamida **293** se preparó de forma análoga (S)-2-(N-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)ácido acético **288**.

(R)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo (Compuesto **296**)

60 **[0579]**

65



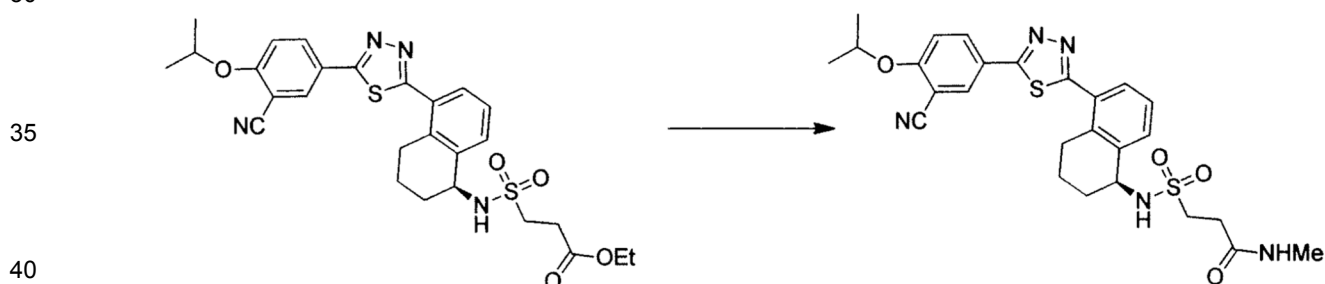
15 **[0580]** A una solución de clorhidrato de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (20 mg, 0,05 mmol) en DMA (0,5 ml) se añadieron TEA (131 ml, 0,94 mmol) y metilvinilsulfona (50 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se purificó por HPLC preparativa para dar 9,9 mg (43%) de (*R*)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-5,6,7,8 tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo **296**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₈N₄O₃S₂: 496,6; encontrado 497,1 [M+H]⁺, t_R = 2,50 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 08,22 a 08,09 (m, 2H), 7,65 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,77 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,74 - 3,51 (m, 4H), 3,16 (dt, J = 17,5,5,3 Hz, 1H), 3,10 - 2,99 (m, 4H), 2,32 - 2,09 (m, 2H), 1,95 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

20

25 **[0581]** (*S*)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzonitrilo **297** se preparó de manera análoga a partir de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **229**.

30 (*S*)-3-(*N*-(5-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)-*N*-metilpropanamida (Compuesto **298**)

35 **[0582]**



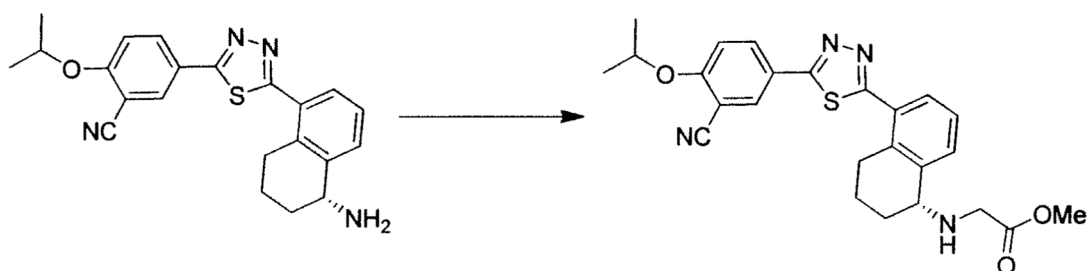
45 **[0583]** a una solución de agitación de (*S*)-etilo 3-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)propanoato **286** (20 mg, 0,04 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió metilamina (solución 2 M en MeOH, 20 µl, 0,04 mmol). Después de agitar a 70°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 6,4 mg (33%) de (*S*)-3-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)-*N*-metilpropanamida **298**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₉N₅O₄S₂: 539,7; encontrado 540,1 [M+H]⁺, t_R = 3,21 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 17,2, 9,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 3H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 3,11 (dt, J = 17,6, 6,1 Hz, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 1H), 2,85 (t, J = 5,1 Hz, 3H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,16 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 10,7, 3,4 Hz, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

50

55 **[0584]** (*R*)-3-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)-*N*-metilpropanamida se puede preparar de manera análoga a partir de (*R*)-etilo 3-(*N*-(5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)sulfamoilo)propanoato.

60 (*R*)-metilo 2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato (TDZ THN INT-2)

65 **[0585]**

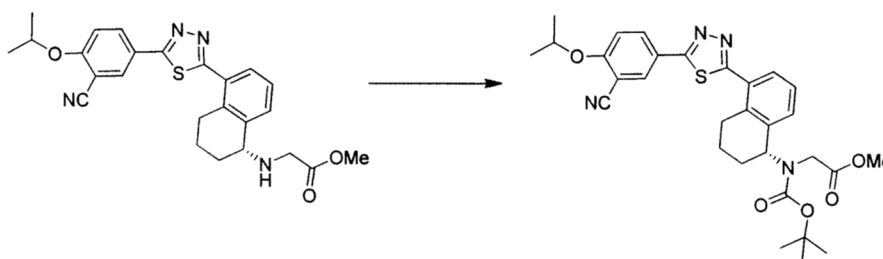


[0586] a una solución agitada de la base libre de (*R*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **228** (137 mg, 0,35 mmol) en CH₃ CN (5,0 ml) se añadieron bromoacetato de metilo (59 mL, 0,39 mmol) y K₂CO₃ (194 mg, 1,4 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla se diluyó con salmuera y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El sólido bruto resultante se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar 132 mg (82%) de (*R*)-metilo 2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-2**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₆N₄O₃S: 462,6; encontrado 463,1 [M+H]⁺, t_R = 2,48 min.

[0587] (*S*)-metilo 2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-3** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-5-(5-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (base libre) **229**.

(*R*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato (**TDZ THN INT-4**)

[0588]

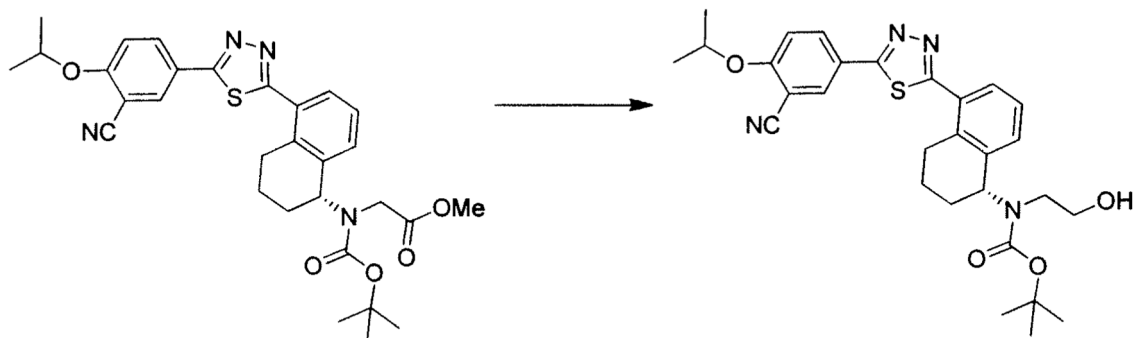


[0589] A una solución agitada de (*R*)-metilo 2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-2** (132,0 mg, 0,29 mmol) en DCM (6,0 ml) se añadieron BoC₂O (125 mg, 0,57 mmol) y TEA (120 mL, 0,86 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla se concentró. El sólido bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 100,0 mg (63%) de (*R*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-4**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₀H₃₄N₄O₅S: 562,68; no M/Z observó, t_R = 4,21 min.

[0590] (*S*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-5** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-metilo 2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-3**.

(*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)(2-hidroxi)etilo)carbamato (**TDZ THN INT-6**)

[0591]



[0592] A una solución agitada de (*R*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-4** (25 mg, 0,04 mmol) en THF(1,2 mL) a 70°C se añadió NaBH₄(4 mg, 0,11 mmol). Después de agitar durante 0,5 h, se añadió MeOH (7,7 ml, 0,19 mmol) y la mezcla se calentó durante 1,5 h adicionales. La mezcla se concentró y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6,4 mg (27%) de (*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-hidroxietilo)carbamato **TDZ THN INT-6**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₄N₄O 4 S: 534,7; encontrado 535,2 [M+H]⁺, t_R = 3,94 min.

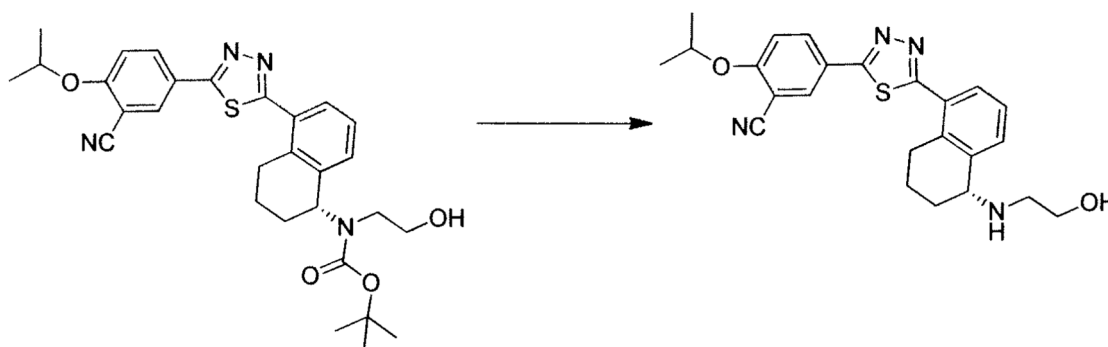
[0593] (*S*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-hidroxietilo)carbamato **TDZ THN INT-7** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-5**.

Procedimiento General 29: Desprotección de Boc de aminas de tetrahidronaftaleno

[0594] A una solución agitada de (*R*)- o (*S*)-tetrahidronaftaleno amina en MeOH o dioxano se le añadió 4N HCl/dioxanos (4-10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa.

(*R*)-5-(5-(5-((2-hidroxietilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto 299)

[0595]

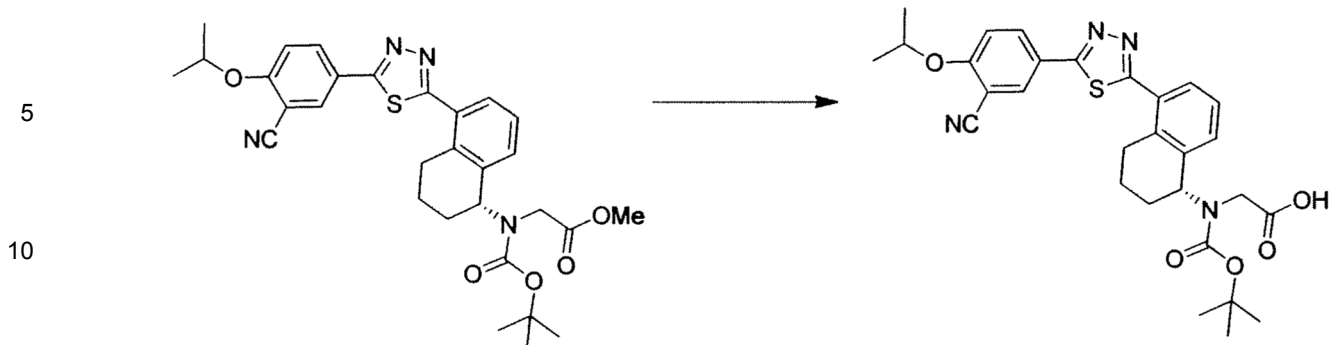


[0596] Preparado usando el *Procedimiento General 29*: A una solución agitada de (*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-hidroxietilo)carbamato **TDZ THN INT-** Se añadieron Na₆(6,4 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1 ml) 4N HCl/dioxanos (10 ml, 0,03 mmol). Después de calentar a 50°C durante 1 h, la mezcla se concentró y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6,7 mg (100%) de (*R*)-5-(5-(5-((2-hidroxietilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **299** como la sal de TFA. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₆N₄O₂S: 434,5; encontrado 435,1 [M+H]⁺, t_R = 2,39 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (d, J = 30,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,92 - 3,70 (m, 3H), 3,71 - 3,56 (m, 1H), 3,10 (d, J = 34,0 Hz, 4H), 2,23 (s, 4H), 1,45 (t, J = 8,5 Hz, 6H).

[0597] (*S*)-5-(5-(5-((2-hidroxietilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **300** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-hidroxietilo)carbamato **TDZ THN INT-7**.

(*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético (**TDZ THN INT-8**)

[0598]

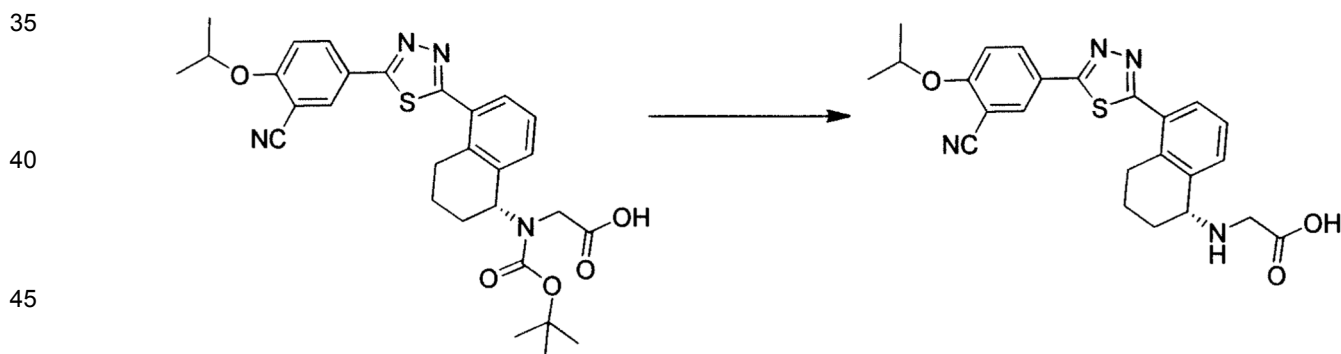


15 **[0599]** A una solución agitada de (*R*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-4**. (75 mg, 0,13 mmol) en MeOH (2 ml) se añadieron 10 gotas de NaOH 1N. La mezcla se agitó a 50°C durante 4 h, después se diluyó con H₂O y se neutralizó con 1 N HCl. La solución acuosa se extrajo con DCM y EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 77,0 mg (108%) de (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético crudo **TDZ THN INT-8** como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₂N₄O₅S: 548,7; encontrado 549,2 [M+H]⁺, t_R = 3,8 min.

25 **[0600]** (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético **TDZ THN INT-9** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-metilo 2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)acetato **TDZ THN INT-5**.

30 (*R*)-2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético (Compuesto **301**)

[0601]



50 **[0602]** Preparado usando el *Procedimiento General 29*: A una solución de (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético **TDZ THN INT-8** (15 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió 4N HCl/dioxanos (27 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10,3 mg (77%) de (*R*)-2-((5-(5-(3-ciano-4-ácido isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético **301** como la sal de HCl. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃S: 448,5; encontrado 449,2 [M+H]⁺, t_R = 2,28 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 a 8,4 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 15,4, 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,72 (dd, J = 31,2, 16,7 Hz, 2H), 3,12 (dd, J = 12,4, 5,8 Hz, 1H), 3,02 - 2,82 (m, 1H), 2,06 (dd, J = 26,7, 20,1 Hz, 3H), 1,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

60 **[0603]** (*S*)-2-((5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético **302** se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético **TDZ THN INT-9**.

Procedimiento General 30: Preparación de aminohidras de tetrahidronaftaleno

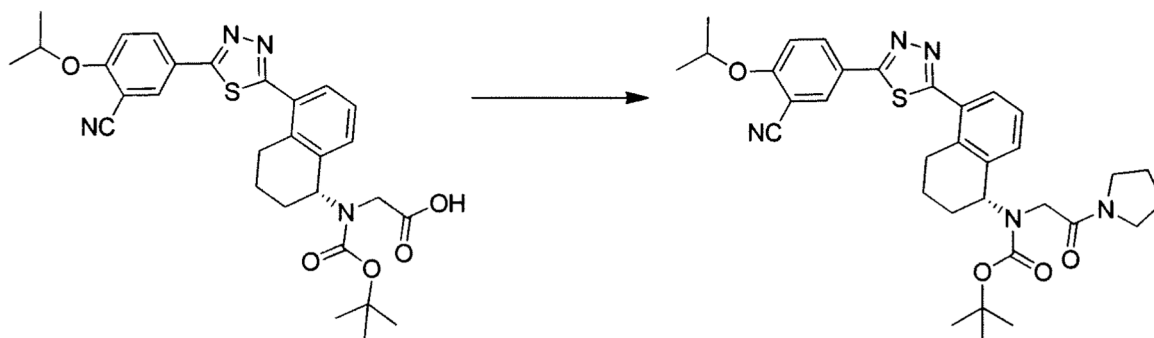
65

[0604] A los aminoácidos de (*R*) o (*S*)-tetrahidronaftaleno protegidos con boc **TDZ THN INT-8** o **TDZ THN INT-9** en DMF se les añadieron HOBT (2 eq) y EDC (2 eq). Después de 10 minutos, se añadió la amina apropiada (10 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se diluyó con NaHCO₃ y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por HPLC preparativa. El protector Boc grupo se elimina posteriormente mediante el uso del *Procedimiento General 29*.

[0605] Los compuestos **303-306** se prepararon usando el *Procedimiento General 30*, seguido por el *Procedimiento General 29*.

(*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano 4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato

[0606]

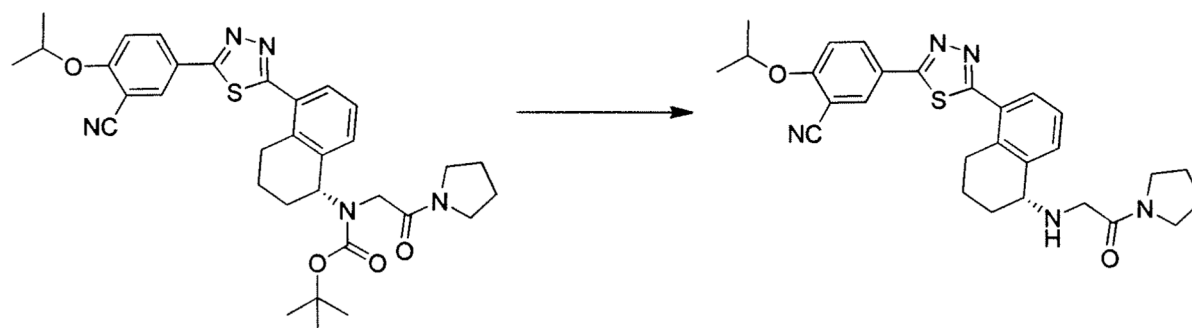


[0607] Preparado usando el *Procedimiento General 30*. A una solución agitada de (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético **TDZ THN INT-8** (25 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 mL) se agregaron HOBT (9 mg, 0,07 mmol) y EDC (13 mg, 0,07 mmol). Después de 10 minutos, se añadió pirrolidina (37 ml, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa para dar 8,7 mg (32%) de (*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₃H₃₉N₅O₄ S: 601,8; encontrado 602,3 [M+H]⁺, t_R = 4,02 min.

[0608] (*S*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato se preparó de manera análoga a partir de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonilo) (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)amino)ácido acético **TDZ THN INT-9**.

(*R*)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzotrilo (Compuesto **303**)

[0609]



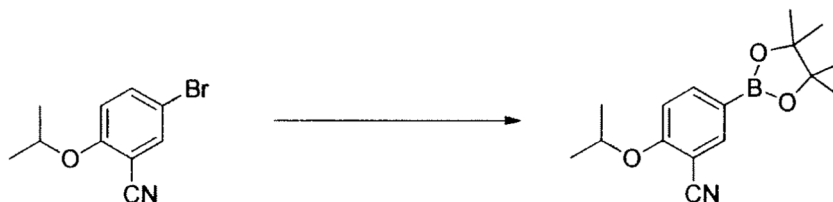
[0610] Preparado usando el *Procedimiento General 29*. Una solución de (*R*)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato (8,7 mg, 0,02 mmol) en 4N HCl/dioxanos (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 7,6 mg (81%) de (*R*)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzotrilo **303** como la sal de HCl. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₁N₅O₂S: 501,6; encontrado 502,2 [M+H]⁺, t_R = 2,52 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,78 (td, J = 12,1, 6,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,86 - 3,71

(m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 30,8$ Hz, 3H), 3,16 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 -1,67 (m, 5H), 1,57 -1,30 (m, 6H).

[0611] (S)-2-isopropoxi-5-(5-(5-((2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-5,6,7, 8-tetrahidronaftaleno-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)benzocarbonitrilo **304** se preparó de manera análoga a partir de (S)-*tert*-butilo (5-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo) (2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato.

2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzocarbonitrilo (**TDZ INT-5**)

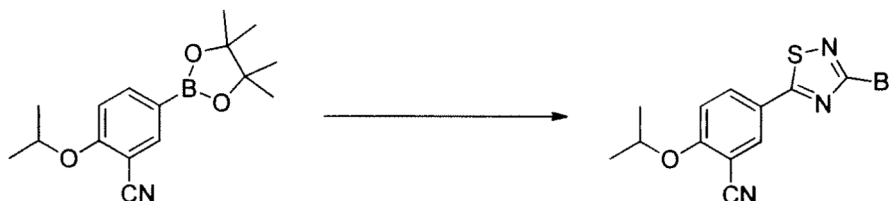
[0612]



[0613] Una solución de 5-bromo-2-isopropoxibenzocarbonitrilo (1,0 g, 4,1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,27 g, 5,0 mmol), y acetato de potasio (0,82 g, 8,3 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se desgasificó haciendo pasar N_2 a través de la solución durante 10 min antes de la adición de $PdCl_2(dppf)$. CH_2Cl_2 (198 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $120^\circ C$ durante 3 h. El matraz de reacción se enfrió y se diluyó con EA (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y luego se secó sobre $MgSO_4$. El producto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 900,0 mg (75%) de 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzocarbonitrilo **TDZ INT-5** como aceite verde claro que solidificó en un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{16}H_{22}BNO_3$: 287,2; encontrado 288,2 $[M+H]^+$, $t_R = 4,07$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

5-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzocarbonitrilo (**TDZ INT-6**)

[0614]



[0615] Una solución de 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzocarbonitrilo **TDZ INT-5** (326 mg, 1,13 mmol), 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (250 mg, 1,26 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (670 mg, 3,15 mmol) en DME/ H_2O (4:1, 5 ml) se purgó con N_2 durante 10 min antes de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (145 mg, 0,12 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con N_2 durante 5 min y después se calentó a $90^\circ C$ durante 6 h en atmósfera de N_2 . Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$. La solución se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EA/hexanos) para proporcionar 143 mg (35%) de 5-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzocarbonitrilo **TDZ INT-6** como sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{12}H_{10}BrN_3OS$: 324,2; encontrado 325,9 $[M+2]^+$, $t_R = 3,86$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26-7,91 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,77 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 1,47 (t, $J = 8,2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 187,77, 162,92, 146,21, 133,23, 122,11, 115,21, 113,91, 104,29, 72,99, 21,87.

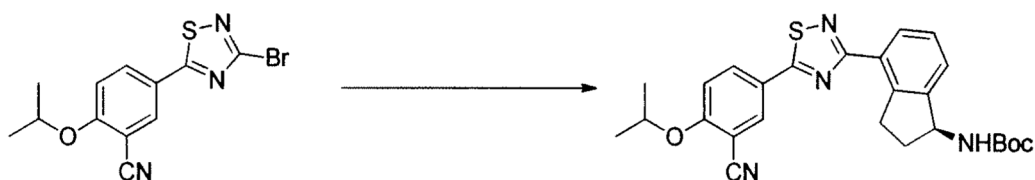
Procedimiento General 31: Acoplamiento de bromuros heterocíclicos a amina de indano

[0616] Se cargó secuencialmente un matraz de presión de reacción con el bromuro heterocíclico (1 eq), amina de indano protegida por (*R*)- o (*S*)-amina (1 eq), DME/ H_2O (3:1, 0,07 M) y carbonato de potasio (3 eq). La mezcla se desgasificó por burbujeo de gas N_2 a través de la solución de agitar durante 20 min antes de $Pd(PPh_3)_4$ (0,07 eq) se añadió y la mezcla se desgasificó durante 5 min adicionales. El matraz de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a $85^\circ C$ durante 12-24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2x volumen) y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos) o se usó en el siguiente experimento sin purificación.

[0617] Los compuestos **TDZ INT-7** y **TDZ INT-8** se prepararon usando el *Procedimiento General 31*.

(*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato (**TDZ INT-7**)

[0618]

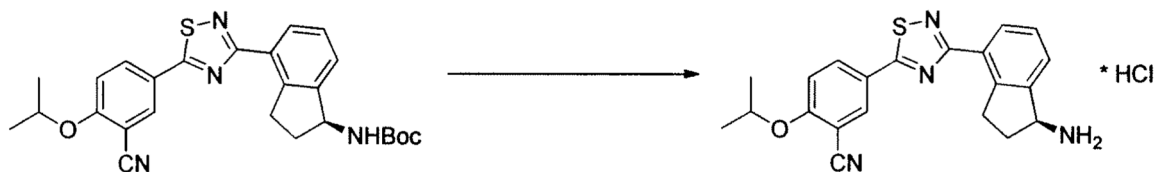


[0619] Preparado usando el *Procedimiento General 31*. Una suspensión de 5-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **TDZ INT-6** (143 mg, 0,44 mmol), (*S*)-*tert*-butilo (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato **IND INT-17** (127 mg, 0,44 mmol) y $K_3PO_{4,3H_2O}$ (235 mg, 1,1 mmol) en DMF y H_2O (4: 1, 12 ml) se desgasificó con N_2 durante 20 min antes de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0,04 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min adicionales y la suspensión se calentó bajo N_2 a $100^\circ C$ durante 5 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (50 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). El producto bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 150 mg (71%) de (*S*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato **TDZ INT-7** como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_3S$: 476,2; encontrado 499,1[M+Na]⁺, $t_R = 4,42$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,19 (m, 2H), 8,16 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,26 (dt, $J = 33,3, 16,7$ Hz, 1H), 4,77 (td, $J = 12,1, 6,0$ Hz, 2H), 3,70 - 3,51 (m, 1H), 3,37 - 3,16 (m, 1H), 2,75 - 2,51 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,49 - 1,44 (m, 6H).

[0620] (*R*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato **TDZ INT-8** se puede preparar de manera similar usando (*R*)-*tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato **IND INT-18**.

Clorhidrato de (*S*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-Indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxi benzonitrilo (Compuesto **307**)

[0621]

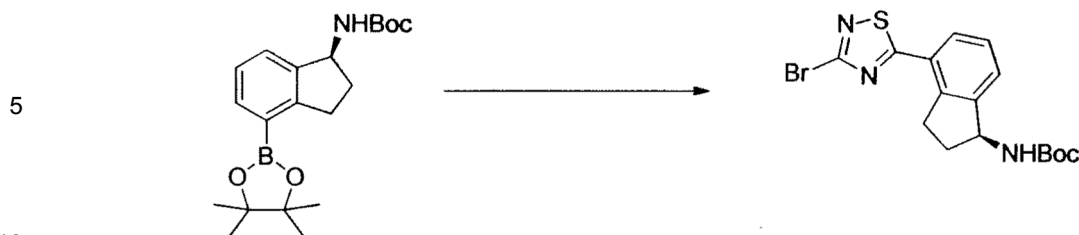


[0622] A una solución de agitación de (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato **TDZ INT-7** (150 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 4*N* HCl en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a $55^\circ C$ durante 3,5 h. Al enfriar a $0^\circ C$, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y el sólido resultante se filtró y luego se secó al aire para proporcionar 101 mg (78%) de clorhidrato de (*S*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **307** como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{27}H_{20}N_4OS$: 376,1; encontrado 360,1 (M-NH₂). $t_R = 2,49$ min. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 - 7,40 (m, 2H), 5,07 - 4,89 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,73 - 3,50 (m, 1H), 3,39 (ddd, $J = 17,5, 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 1H), 2,08 (ddd, $J = 14,3, 8,8, 6,0$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 185,18, 172,38, 161,92, 143,78, 141,15, 134,12, 133,22, 130,02, 128,81, 127,47, 127,07, 122,56, 115,54, 114,92, 102,40, 72,34, 54,53, 31,77, 30,04, 21,52.

[0623] (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2 isopropoxi benzonitrilo estar preparado de manera similar usando (*R*)-*tert*-butilo (4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato **TDZ INT-8**.

(*S*)-*tert*-butilo (4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato (TDZ INT-9)

[0624]



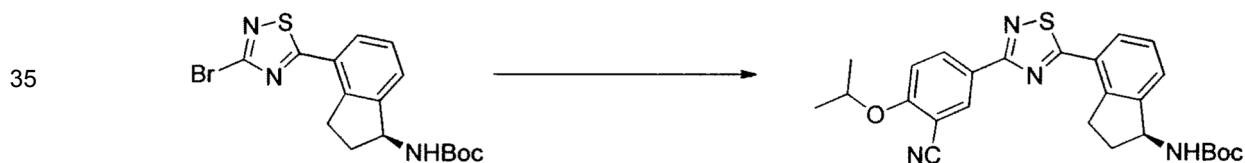
15 **[0625]** Una solución de (*S*)-*tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato **IND INT-17** (90,7 mg, 0,25 mmol), 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (50 mg, 0,25 mmol) y $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (134 mg, 0,63 mmol) en DME/ H_2O (4:1, 1 ml) se purgó con N_2 durante 10 min antes de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0,025 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con N_2 durante 5 min y después se calentó bajo irradiación de microondas a $100^\circ C$ durante 45 min. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EA/hexanos) para proporcionar 35 mg (35%) de (*S*)-*tert*-butilo (4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato **TDZ INT-9** como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{16}H_{18}BrN_3O_2S$: 396,3; no se observó M^+ , $t_R = 4,10$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 15,7, 7,8$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,27 (ddd, $J = 16,6, 9,0, 3,4$ Hz, 1H), 3,04 (dt, $J = 16,5, 8,2$ Hz, 1H), 2,72 (td, $J = 8,1, 4,2$ Hz, 1H), 2,00 - 1,74 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

20

25 **[0626]** (*R*)-*tert*-butilo (4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato se puede preparar de manera similar a partir de (*R*)-*tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilcarbamato **IND INT-18**.

(*S*)-*tert*-butilo (4-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato

30 **[0627]**



45 **[0628]** Preparado utilizando el *Procedimiento General 31*. Una suspensión de 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzonitrilo (13 mg, 0,04 mmol), (*S*)-*tert*-butilo (4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato **TDZ INT-9** (15 mg, 0,04 mmol) y $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (20 mg, 0,09 mmol) en DMF y H_2O (4:1, 1,25 ml) se desgasificó con N_2 durante 20 min antes de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (4,3 mg, 0,003 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min adicionales y la suspensión se calentó bajo irradiación de microondas a $100^\circ C$ durante 45 min. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). El producto bruto resultante se purificó por columna de gel de sílice (EA y hexanos) para proporcionar 15,0 mg (83%) de (*S*)-*tert*-butilo (4-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_3S$: 476,1; no *M/Z* observó, $t_R = 4,55$ min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 15,9, 7,9$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 3,40 (ddd, $J = 16,7, 8,9, 3,4$ Hz, 1H), 3,15 (dt, $J = 16,6, 8,2$ Hz, 1H), 2,74 (ddd, $J = 12,7, 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 1,94 (dd, $J = 12,9, 8,3$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 12,3$ Hz, 9H), 1,44 (dd, $J = 10,6, 6,1$ Hz, 6H).

50

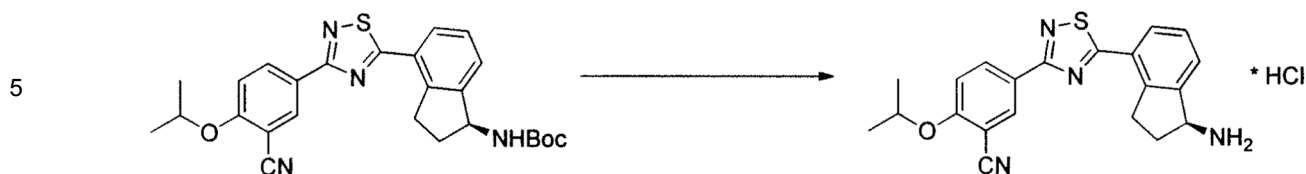
55 **[0629]** (*R*)-*tert*-butilo (4-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato se puede preparar de manera similar usando (*R*)-*tert*-butilo (4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-ilo)carbamato.

Clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2-isopropoxi benzonitrilo (Compuesto **308**)

60

[0630]

65

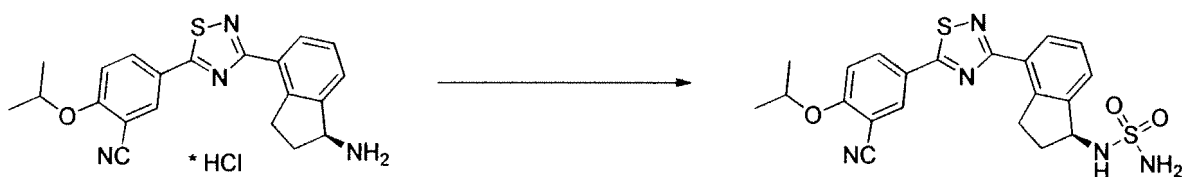


10 **[0631]** A una solución agitada de (*S*)-*tert*-butilo (4-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato (15 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió 4N HCl en 1,4-dioxano (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 3,5 h. Al enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (10 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar 10,0 mg (77%) de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 308 como un sólido blanco. LCMS-ESI (m/z) calculado para: C₂₁H₂₀N₄OS: 376,4; encontrado 377,1 [M+H]⁺. t_R = 2,48 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (dd, J = 5,7, 2,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,91 (ddd, J = 16,9, 12,2, 6,2 Hz, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 1H), 3,35 - 3,20 (m, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 1H), 2,25 - 2,07 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

20 **[0632]** Clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo puede prepararse de manera similar usando (*R*)-*tert*-butilo (4-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)carbamato.

25 (*S*)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamida (Compuesto 309)

30 **[0633]**

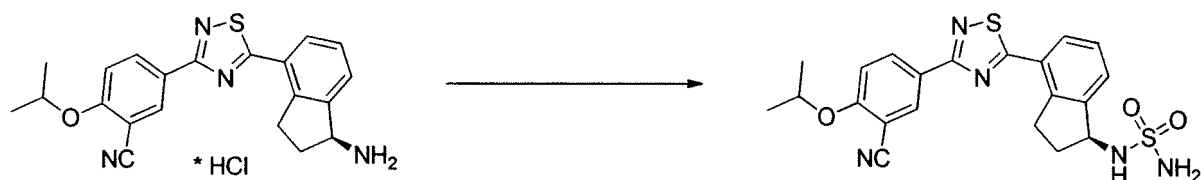


40 **[0634]** Preparado usando el *Procedimiento General 24*: A una solución de clorhidrato de (*S*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 307 (6 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió sulfamida (7 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C. Después de 16 h, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4,0 mg (66%) de (*S*)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamida 309. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₁H₂₁N₅O₃S₂: 455,1; encontrado 456,1 [M+H]⁺, t_R = 3,55 min.

45 **[0635]** (*R*)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamida se puede preparar de manera similar usando clorhidrato de (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

50 (*S*)-N-(4-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamida (Compuesto 310)

55 **[0636]**



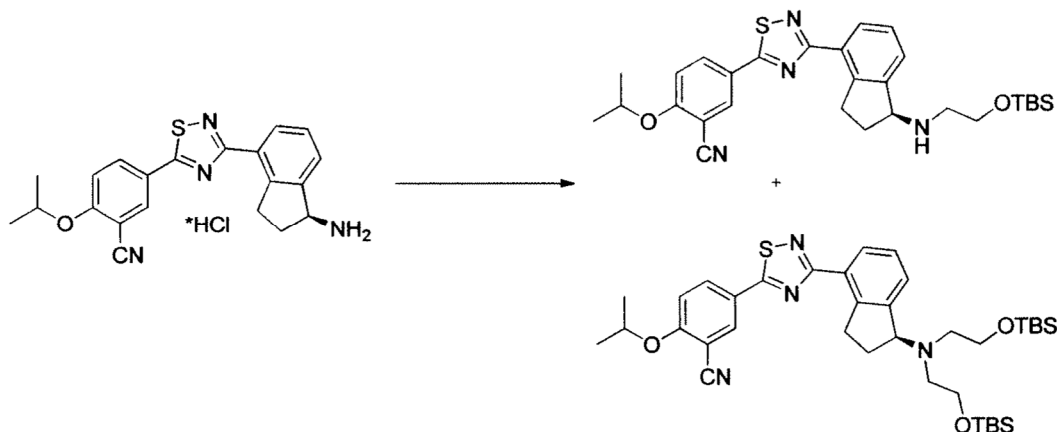
65 **[0637]** Preparado usando el *Procedimiento General 24*: A una solución de clorhidrato de (*S*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo 308 (6 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió sulfamida (7 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C. Después de 16 h, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4,0 mg (66%) de (*S*)-N-(4-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamida 310. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₁H₂₁N₅O₃S₂: 455,1; encontrado 456,1 [M+H]⁺, t_R = 3,62 min.

65 **[0638]** (*R*)-N-(4-(3-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamida se puede

preparar de manera similar usando clorhidrato de (*R*)-5-(5-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

(*S*)-5-(3-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo y (*S*)-5-(3-(1-(bis(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo

[0639]

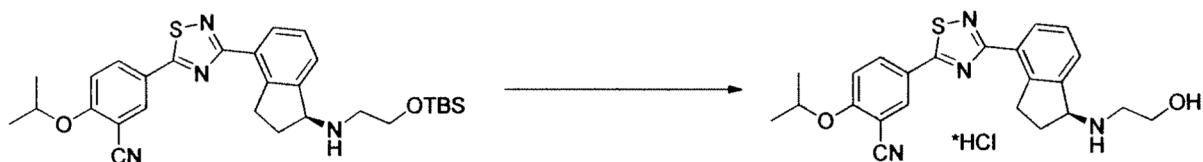


[0640] A una suspensión de clorhidrato de (*S*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **307** (30 mg, 0,07 mmol) en anhídrido CH_3CN (1 ml) se añadieron carbonato de potasio (60,3 mg, 0,43 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (53,7 mg, 0,14 mmol) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butilo)dimetilsilano (35 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 16 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se purificaron por cromatografía en columna (EA/hexanos) para proporcionar 18 mg (46%) de (*S*)-5-(3-(1-(bis(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para: $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}_2$: 693,1; encontrado 694,3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $t_{\text{R}} = 3,81$ min. La elución adicional proporcionó 13 mg (33%) de (*S*)-5-(3-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{SSi}$: 534,3; encontrado 535,3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $t_{\text{R}} = 3,16$ min.

[0641] (*R*)-5-(3-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo y (*R*)-5-(3-(1-(bis(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se puede preparar de manera similar usando clorhidrato de (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

Clorhidrato de (*S*)-5-(3-(1-((2-hidroxietilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (Compuesto **311**)

[0642]



[0643] A una solución de (*S*)-5-(3-(1-((2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (13 mg, 0,02 mmol), en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió 4N HCl en dioxanos (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se filtró para proporcionar 8,3 mg (75%) de (*S*)-5-(3-(1-((2-hidroxietilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato **311** como un sólido blanco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 420,2; encontrado 421,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $t_{\text{R}} = 2,47$ min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,62 - 7,39 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,95 (ddd, $J = 15,6, 9,9, 4,9$ Hz, 2H), 3,75 - 3,57 (m, 3H), 3,41 (ddd, $J = 18,5, 9,4, 5,2$ Hz, 1H), 3,03 (ddd, $J = 18,2, 12,6, 6,6$ Hz, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,36 - 2,18 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 185,20, 172,32, 161,92, 144,76, 139,09, 134,13, 133,23, 128,93, 128,08, 127,42, 122,56, 115,55, 114,92, 102,41, 72,35, 61,21, 56,63, 53,42, 46,36, 27,97, 21,52.

[0644] Clorhidrato de (*R*)-5-(3-(1-((2-hidroxietilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se puede preparar de manera similar usando (*R*)-5-(3-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

(*S*)-5-(3-(1-(bis(2-hidroxietilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo clorhidrato (Compuesto **312**)

[0645]

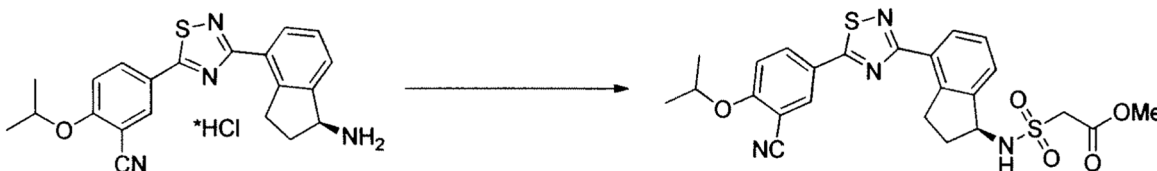


[0646] A (*S*)-5-(3-(1-(bis(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo (16 mg, 0,02 mmol), en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió 4N HCl en dioxanos (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se filtró para proporcionar 8,3 mg (75%) de clorhidrato de (*S*)-5-(3-(1-(bis(2-hidroxietilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **312**. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para: C₂₅H₂₈N₄O₃S: 464,2; encontrado 465,2 [M+H]⁺, t_R = 2,47 min.

[0647] (*R*)-5-(3-(1-(bis(2-hidroxietilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo se puede preparar de manera similar usando (*R*)-5-(3-(1-(bis(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)etilo)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

(*S*)-metilo 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato (Compuesto **313**)

[0648]

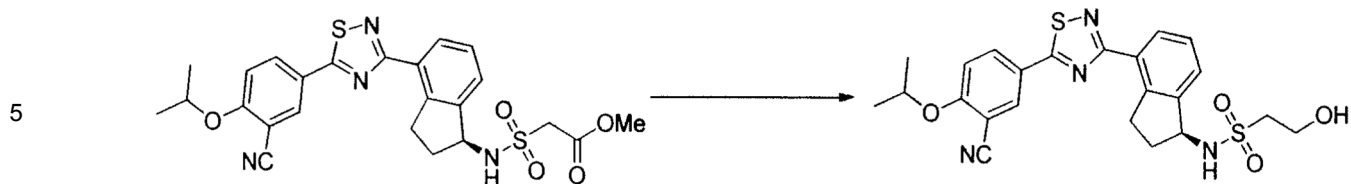


[0649] Preparado usando el *Procedimiento General 25*: A una solución agitada de clorhidrato de (*S*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo **307** (30 mg, 0,07 mmol) y DIEA (31,8 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una solución de metilo-2-(clorosulfonilo)acetato (21,8 mg, 0,12 mmol) en DCM (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y NaHCO₃ (5 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, filtro y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EA/hexanos) proporcionó 15,0 mg (42%) de (*S*)-metilo 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato **313** como un sólido amarillo claro. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₂₄H₂₄N₄O₅S₂: 512,6; encontrado 513,1 [M+H]⁺, t_R = 3,86 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,10 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,78 (dt, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,00 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,66 (ddd, *J* = 17,3, 8,8, 3,6 Hz, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 1H), 2,70 (ddd, *J* = 20,0, 10,4, 5,7 Hz, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,48 (t, *J* = 5,3 Hz, 6H).

[0650] (*R*)-metilo 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato se puede preparar de manera similar usando clorhidrato de (*R*)-5-(3-(1-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-2-isopropoxibenzonitrilo.

(*S*)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida (Compuesto **314**)

[0651]



10 **[0652]** Se preparó usando *el Procedimiento General 27*: a una solución en agitación de (S)-2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato (14 mg, 0,02 mmol) **313** en THF (1 ml) se NaBH₄(2,4 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 10 minutos y se añadió una gota de MeOH. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 8,5 mg (70%) de (S)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida **314**. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₄N₄O₄S₂: 484,5; encontrado 485,1 [M+H]⁺, t_R = 3,55 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 16,2, 7,8 Hz, 1H), 4,78 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 3,66 (ddd, J = 17,5, 8,8, 3,8 Hz, 1H), 3,40 (td, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 185,02, 173,71, 162,34, 143,58, 143,02, 133,41, 133,25, 130,15, 129,52, 127,71, 126,43, 123,55, 113,91, 104,14, 94,69, 72,81, 59,15, 57,63, 55,96, 35,13, 31,88, 21,91.

15 **[0653]** (R)-N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)-2-hidroxiethanesulfonamida puede prepararse de manera similar usando (R)-metilo 2-(N-(4-(5-(3-ciano-4-isopropoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)sulfamoilo)acetato.

20 **[0654]** Los compuestos seleccionados y sus datos analíticos correspondientes se muestran en la *Tabla 5*, donde los datos de LCMS se recogieron usando el Método 2 (ver Métodos Generales). La pureza enantiomérica se determinó para compuestos intermedios clave y compuestos finales seleccionados y se presume a partir de la síntesis para los compuestos restantes.

25 **[0655]** Los compuestos seleccionados y sus datos analíticos correspondiente se muestra en la *Tabla 1*, donde los datos de LCMS se recogieron usando el Método 2 (ver Métodos Generales). La pureza enantiomérica se determinó para compuestos intermedios clave y compuestos finales seleccionados y se presume a partir de la síntesis para los compuestos restantes.

40

45

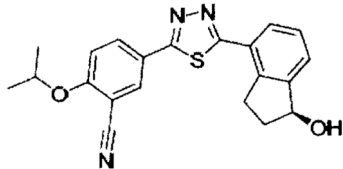
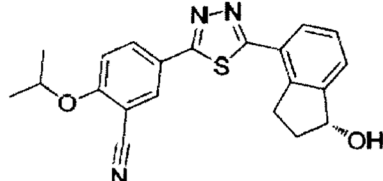
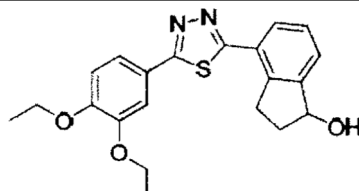
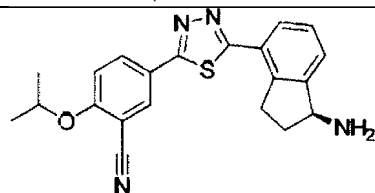
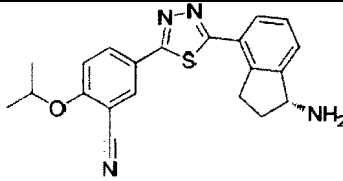
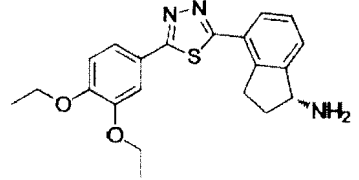
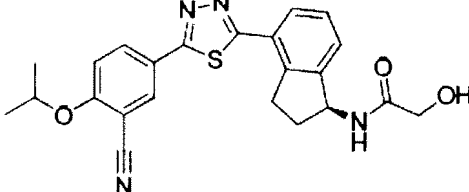
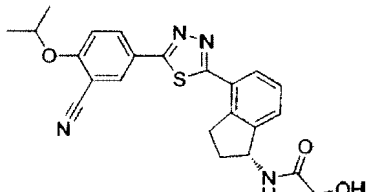
50

55

60

65

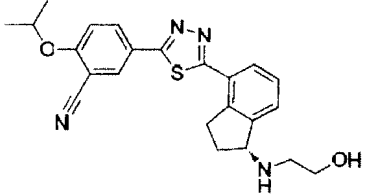
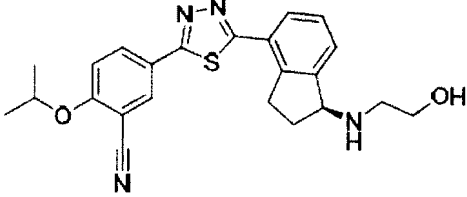
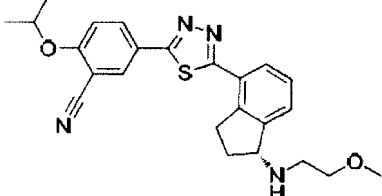
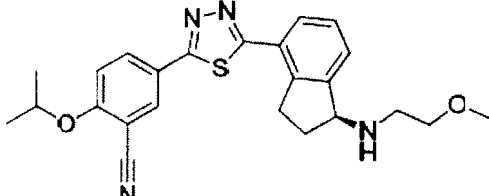
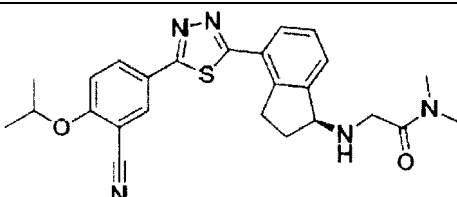
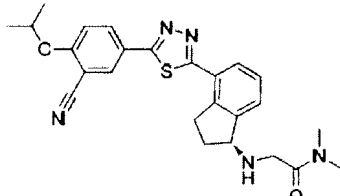
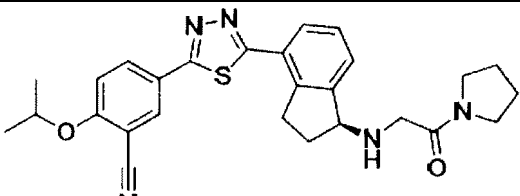
TABLA 1

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		1	8,53
10			
15		2	8,54
20			
25		3	8,52
30			
35		4	6,08
40			
45		5	6,08
50			
55		6	5,98
60			
65		7	7,82
		8	7,78

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		9	6,18
10			
15		10	6,18
20			
25		11	8,68
30			
35		12	8,70
40			
45		13	6,43
50			
55		14	8,26
60			
65		15	8,26
		16	9,26

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		17	6,19
10			
15		18	6,09
20			
25		19	6,42
30			
35		20	6,48
40			
45		21	6,34
50			
55		22	6,30
60			
65		23	6,50

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		24	6,35
10			
15		25	6,31
20			
25		26	6,44
30			
35		27	6,41
40			
45		28	6,21
50			
55		29	6,10
60			
65		30	6,81

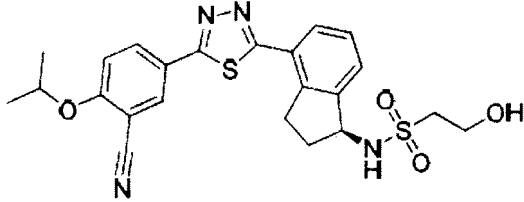
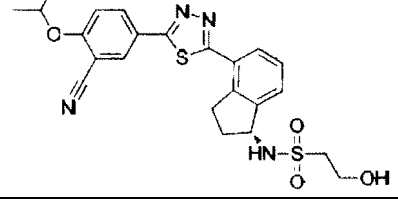
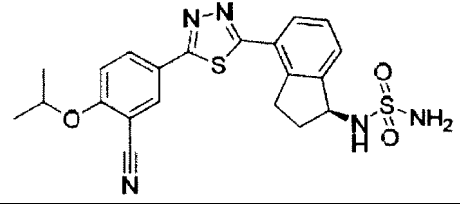
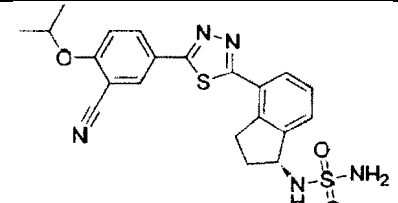
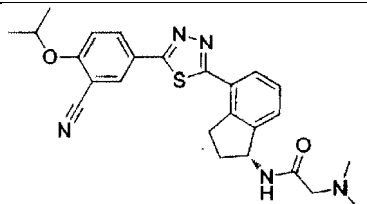
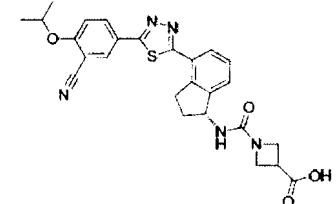
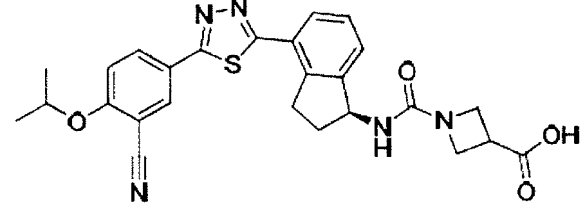
(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		<p>31</p>	<p>6,38</p>
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45		<p>32</p>	<p>6,32</p>
50			
55			
60			
65			
		<p>33</p>	<p>8,84</p>
		<p>34</p>	<p>8,80</p>
		<p>35</p>	<p>9,10</p>
		<p>36</p>	<p>9,13</p>
		<p>37</p>	<p>6,52</p>

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		38	6,54
10			
15		39	6,46
20			
25		40	8,37
30			
35		41	8,33
40			
45		42	8,58
50			
55		43	8,55
60			
65		44	7,95

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		45	8,21
10			
15		46	8,18
20			
25		47	8,29
30			
35		48	8,26
40			
45		49	6,23
50			
55		50	7,75
60			
65		51	7,81

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		52	8,88
10			
15		53	8,92
20			
25		54	7,61
30			
35		55	7,65
40			
45		56	6,26
50			
55		57	6,30
60			
65		58	8,39

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		59	8,43
10		60	8,02
15		61	7,98
20		62	7,75
25		63	7,79
30		64	7,60
35		65	7,55
40			
45			
50			
55			
60			

65

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		66	8,55
10			
15		67	8,58
20			
25		68	9,25
30			
35		69	9,11
40			
45		70	9,12
50			
55		71	6,20
60			
65		72	6,29

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		73	8,22
10			
15		74	8,22
20			
25		75	9,23
30			
35		76	9,22
40			
45		77	6,47
50			
55		78	6,45
60			
65		79	6,42

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		80	6,44
10			
15		81	6,62
20			
25		82	6,63
30			
35		83	9,99
40			
45		84	9,98
50			
55		85	6,93
60			
65		86	6,92

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		87	8,74
10			
15		88	8,75
20			
25		89	9,77
30			
35		90	9,76
40			
45		91	6,39
50			
55		92	6,34
60			
65		93	6,80

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		94	6,62
10			
15		95	6,47
20			
25		96	6,65
30			
35		97	6,63
40			
45		98	6,54
50			
55		99	6,57
60			
65		100	6,83

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		101	6,66
10			
15		102	6,34
20			
25		103	6,36
30			
35		104	6,28
40			
45		105	6,31
50			
55		106	6,43
60			
65		107	6,78

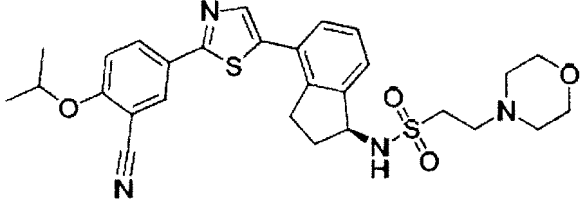
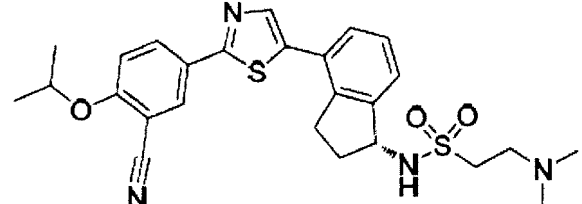
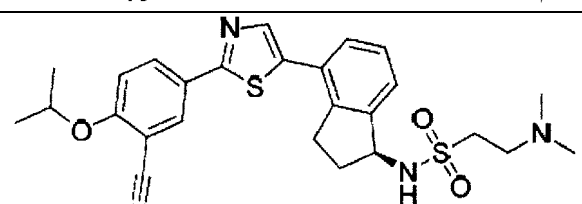
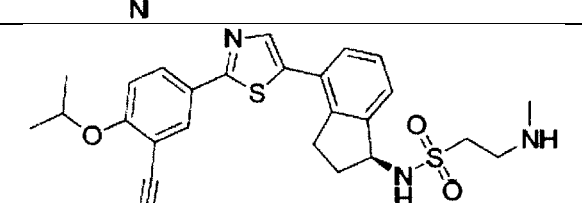
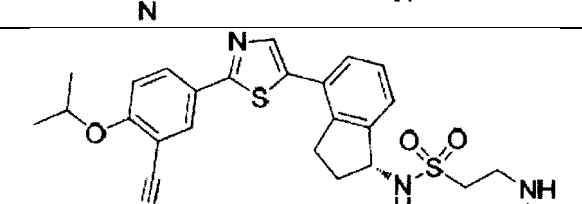
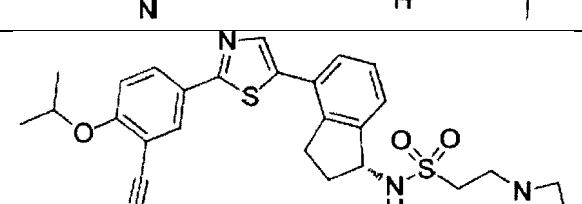
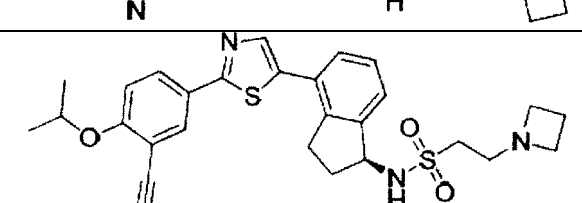
(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		108	5,40
10			
15		109	6,43
20			
25		110	6,51
30			
35		111	9,24
40			
45		112	9,25
50			
55		113	9,54
60			
65		114	9,56

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		115	9,44
10			
15		116	9,55
20			
25		117	9,72
30			
35		118	9,70
40			
45		119	10,32
50			
55		120	10,33
60			
65		121	7,15

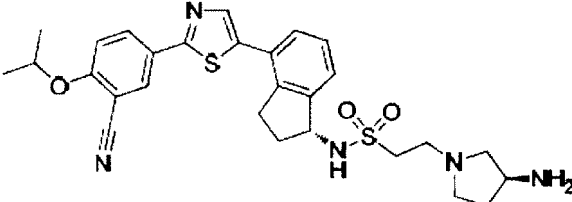
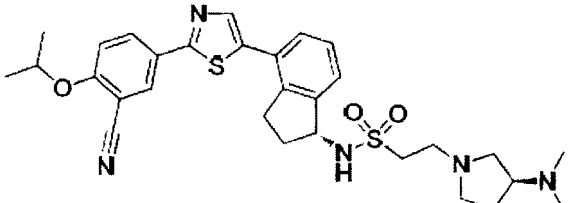
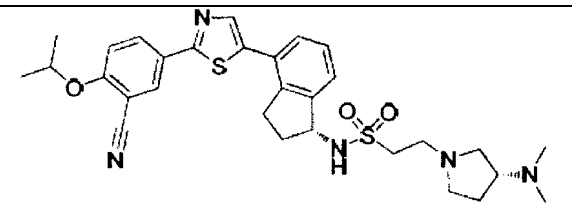
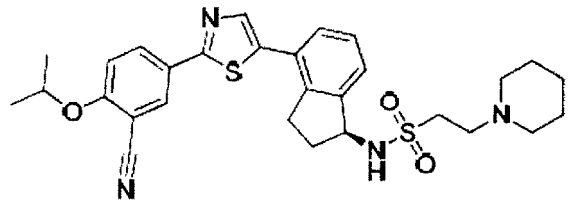
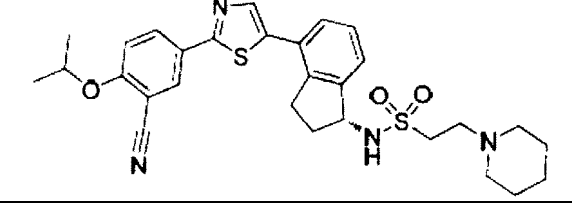
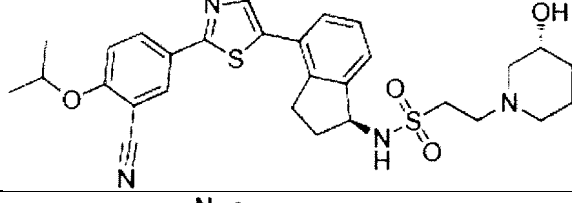
(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		122	6,99
10			
15		123	6,99
20			
25		124	6,81
30			
35		125	6,72
40			
45		126	6,89
50			
55		127	7,04
60			
65		128	6,90

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		129	6,95
10			
15		130	7,15
20			
25		131	6,73
30			
35		132	6,72
40			
45		133	6,90
50			
55		134	6,88
60			
65		135	6,27

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		136	6,24
10			
15		137	6,78
20			
25		138	6,78
30			
35		139	7,09
40			
45		141	6,81
50			
55		142	6,84

60

65

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		143	6,93
10			
15		144	6,95
20			
25		145	6,72
30			
35		146	6,84
40		147	7,38
45			
50		148	7,02
55		149	6,90

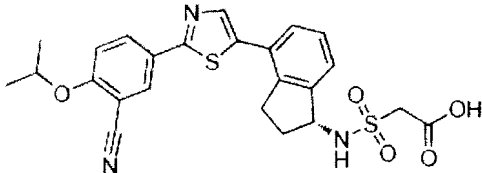
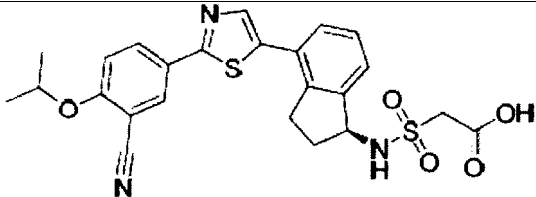
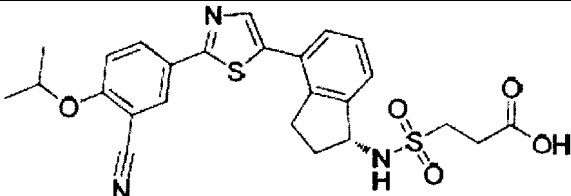
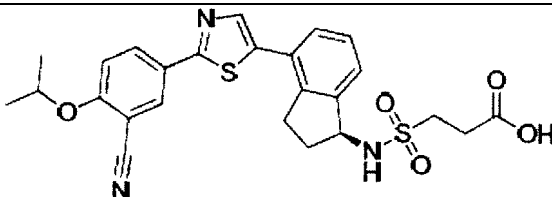
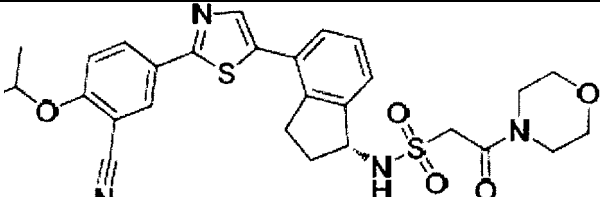
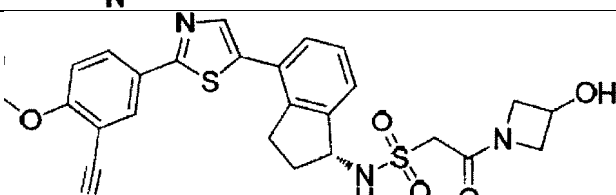
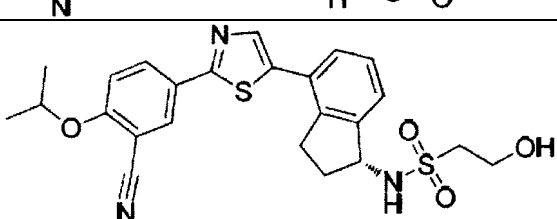
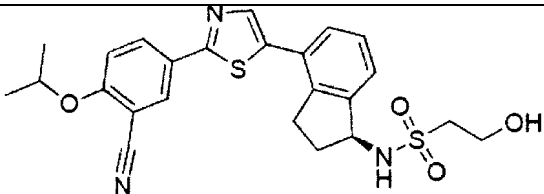
60

65

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		150	6,88
10			
15		151	6,83
20			
25		152	6,75
30			
35		153	6,52
40			
45		154	9,50
50			
55		156	9,54
60			
65		157	9,50

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		158	8,73
10			
15		159	8,69
20			
25		160	8,71
30			
35		161	8,74
40			
45		162	8,89
50			
55		163	8,39
60			
65		164	8,66
		165	8,66

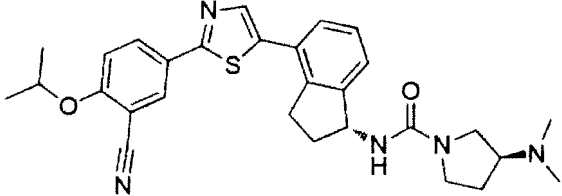
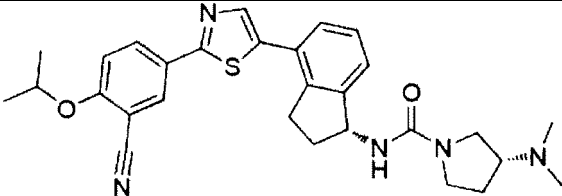
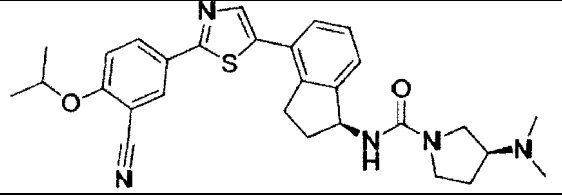
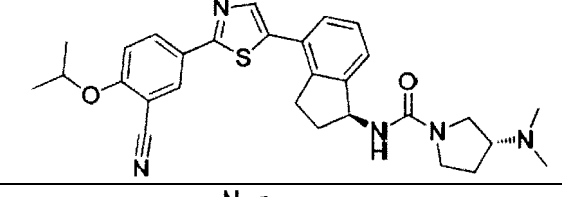
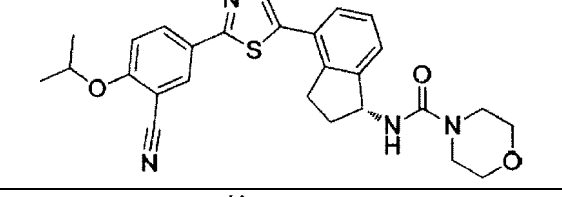
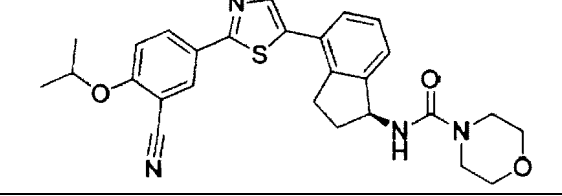
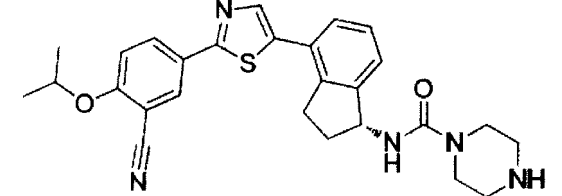
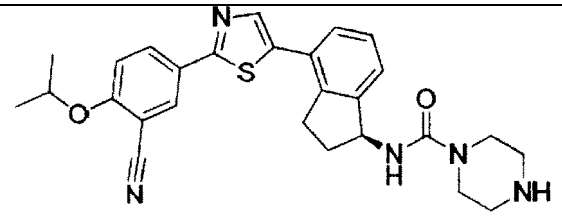
(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		166	8,66
10			
15		167	8,65
20			
25		168	9,05
30			
35		169	9,06
40			
45		170	7,95
50			
55		171	7,93
60			
65		172	9,40
		173	9,41

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		174	8,01
10			
15		175	7,99
20			
25		176	8,02
30			
35		177	8,02
40			
45		178	6,53
50			
55		179	6,54
60			
65		180	6,42
60			
		181	6,45

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		182	6,51
10			
15		183	6,62
20			
25		184	6,55
30			
35		185	6,57
40			
45		186	8,87
50			
55		187	8,87
60			
65		188	6,42
		189	6,39

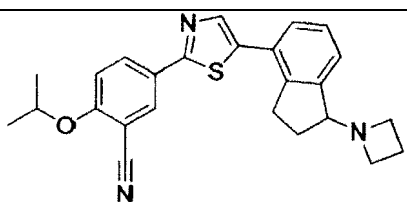
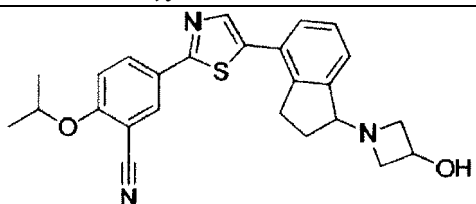
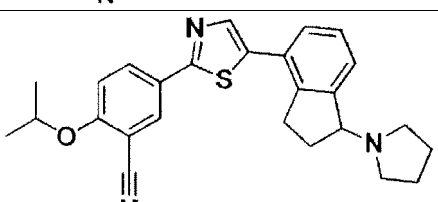
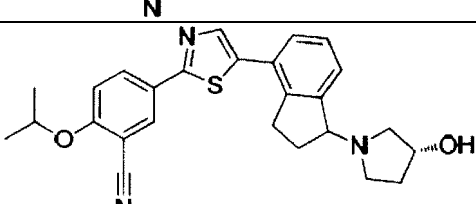
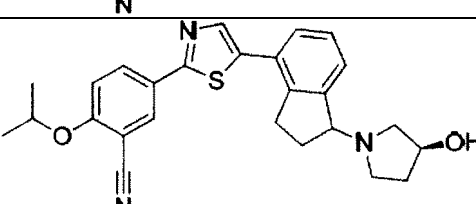
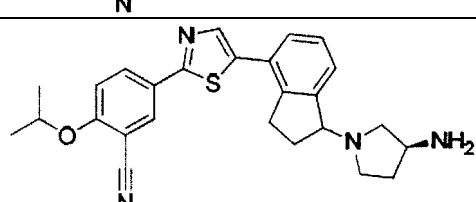
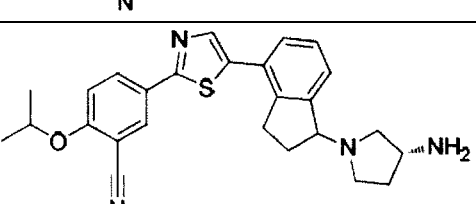
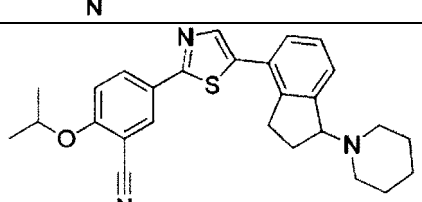
(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		190	6,60
10			
15		191	6,57
20			
25		192	6,65
30			
35		193	6,66
40			
45		194	8,41
50			
55		195	8,41
60			
65		196	8,39
		197	8,42

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		198	8,45
10		199	8,43
15		200	8,59
20		201	8,61
25		202	8,17
30		203	8,15
35		204	9,61
40		205	9,62
45			
50			
55			
60			
65			

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		206	6,80
10			
15		207	6,47
20			
25		208	6,93
30			
35		209	6,53
40			
45		210	6,57
50			
55		211	5,76
60			
65		212	5,82
		213	6,96

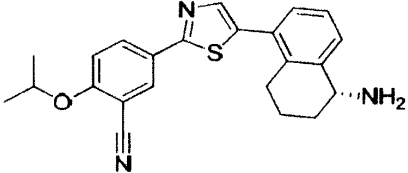
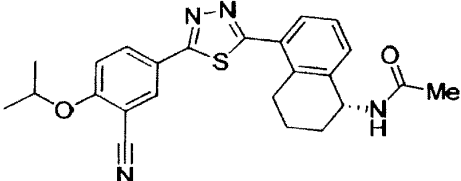
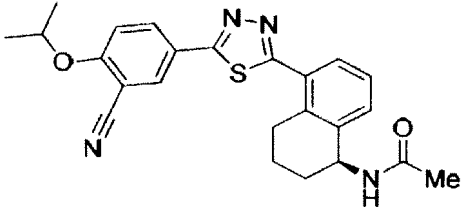
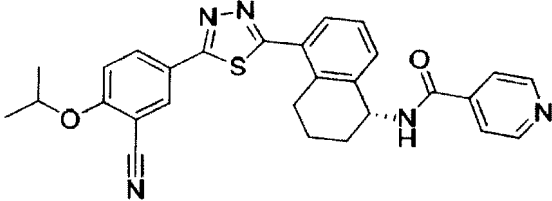
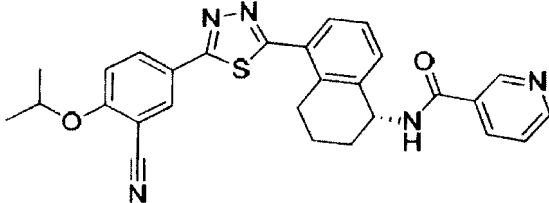
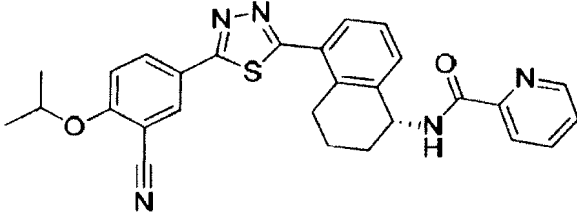
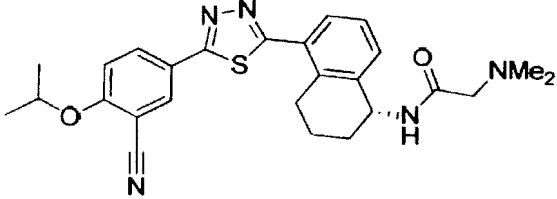
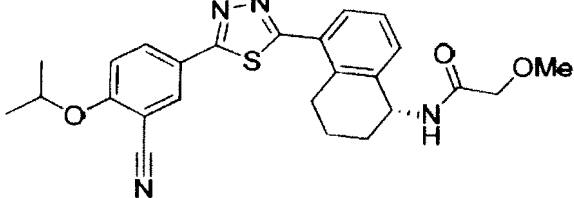
(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		214	6,62
10			
15		215	7,45
20			
25		216	6,78
30			
35		217	6,65
40			
45		218	7,45
50			
55		219	6,67
60			
65		220	6,65
		221	6,58

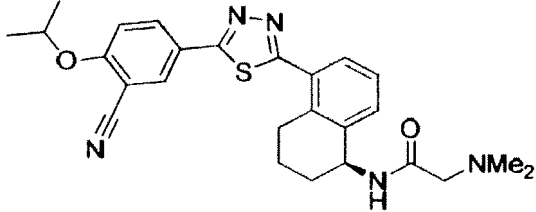
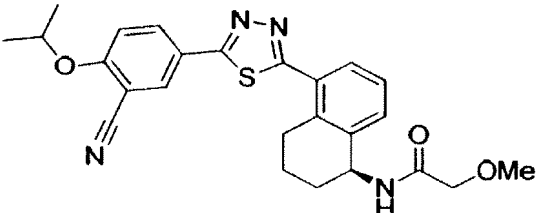
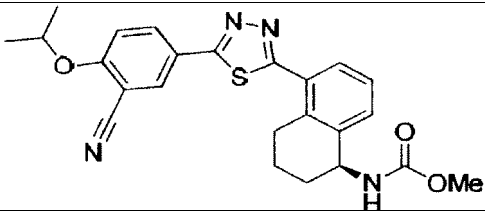
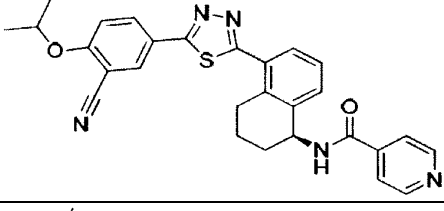
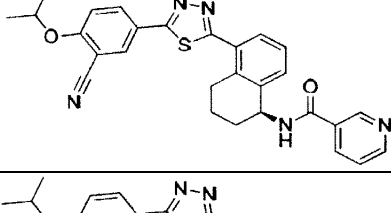
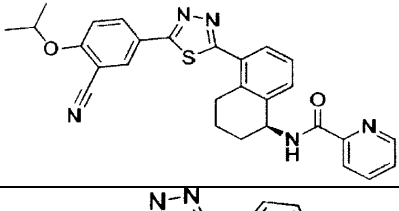
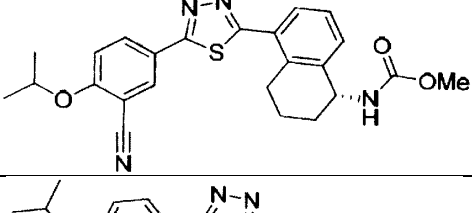
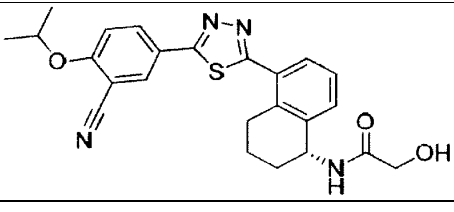
(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		222	8,16
10			
15		223	9,88
20			
25		224	6,88
30			
35		225	6,83
40			
45		226	9,68
50			
55		227	9,68
60			
65		228	6,06
		229	6,04

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		230	6,18
10			
15		231	8,29
20			
25		232	8,31
30		233	8,30
35			
40		234	8,41
45			
50		235	9,77
55		236	6,36
60		237	8,76
65			

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		238	6,34
10			
15		239	8,74
20			
25		240	9,33
30			
35		241	8,29
40			
45		242	8,40
50			
55		243	9,91
60			
65		244	9,34
		245	7,82

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		246	5.82
10			
15		247	6,07
20			
25		248	6,12
30			
35		249	6,18
40			
45		250	6,22
50			
55		251	6,10
60			
65		252	6,24

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		253	6,16
10		254	8,04
15		255	7,67
20		256	6,38
25		257	6,37
30		258	8,08
35		259	7,66
40		260	6,26
45			
50			
55			
60			
65			

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		261	5,45
10			
15		262	5,92
20			
25		263	6,04
30			
35		264	6,55
40			
45		265	5,99
50			
55		266	6,13
60			
65		267	5,62
		268	6,45

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		269	6,18
10			
15		270	6,06
20			
25		271	6,20
30			
35		272	6,69
40			
45		273	6,17
50			
55		274	5,35
60			
65		275	8,34
		276	8,32

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5		277	8,87
10			
15		278	8,84
20			
25		279	8,87
30			
35		280	9,13
40			
45		281	9,15
50			
55		282	9,31
60			
65		283	9,35

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5			
10		284	9,14
15			
20		285	9,75
25			
30		286	9,52
35			
40		287	8,18
45			
50		288	8,39
55			
60		289	8,22
65			
		290	8,21

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5			
10		291	8,22
15			
20		292	8,54
25			
30		293	8,57
35			
40		294	8,27
45			
50		295	8,22
55			
60		296	6,28
65			
		297	6,19

(Continuación)

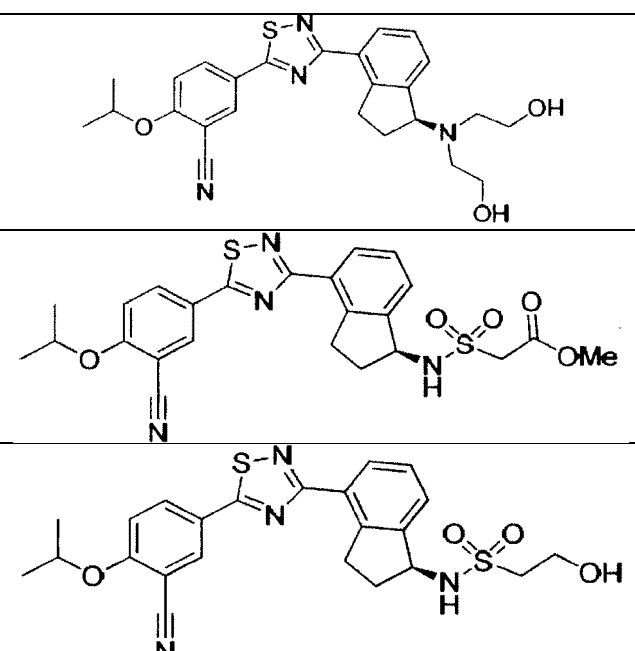
5	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
10		298	8,09
15		299	6,09
25		300	5,96
30		301	5,82
40		302	6,38
45		303	6,38
55		304	6,34
60			
65			

(Continuación)

5	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
10		305	6.02
15		306	6,09
20		307	6,39
25		308	6,41
30		309	9,00
35		310	9,19
40		311	6,35

65

(Continuación)

	ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE LCMS (min)
5			
10		312	6,30
15		313	9,88
20		314	8,97
25			
30			

Ensayos biológicos**Procedimientos de ensayo**35 *Generación de la inhibición mediada por S₁P₁ del ensayo indicador cAMP*

40 [0656] Se clonó un plásmido de expresión de mamífero que contenía S₁P₁/EDG1 clonado en pcDNA3,1 comprado en Missouri S&T cDNA Resource Centre. La secuencia de nucleótidos y aminoácidos de S₁P₁/EDG1 humano se publica en Hla y Maciag (J Biol Chem, 265 (1990), 9308-9313). S₁P₁/pcDNA3,1 se transfectó en la línea celular CRE-bla CHO K1 (Invitrogen), y se seleccionaron clones de células individuales estables usando técnicas estándar. La expresión del receptor funcional S₁P₁/EDG1 se confirmó mediante FACS de superficie celular con un anticuerpo S₁P₁ (R&D Systems, clon 218713) y la inhibición mediada por S₁P₁ de AMPc inducido por Forskolina.

45 *Ensayo de indicador de CHOK1 de SIP₁ CRE-bla - caracterización de agonistas de SIP₁*

50 [0657] Las células se sembraron en 384 pocillos de pared negra/placas de fondo transparente en 10⁴ células/pocillo/medio de ensayo de 19,5 µl (sin DMEM, fenol, 0,5% de suero despojado de carbón/dextrano, glutamina 2 mM, NEAA 0,1 mM, piruvato de Na 1 mM, Hepes 25 mM) e incubado durante 18 horas a 37°C en 5 % CO₂. Se generaron curvas de respuesta a la dosis (10 puntos) en Hepes 10 mM, Pluronic F127 al 0,1%, en presencia de forskolina. Las células se trataron con 0,5 µl del compuesto en presencia de 2 µM de forskolina 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 instrucciones del fabricante, y se incubó con células durante 2 h a temperatura ambiente. Las placas se leyeron en Ex:410/Em:458 y Ex:410/Em:522, y se determinó la relación de respuesta. Los datos se analizaron por regresión no lineal para determinar la CE50 para la inhibición del AMPc inducido por Forskolina.

55 *Especificidad sobre otros receptores S₁P*

60 [0658] Para evaluar la especificidad del compuesto en otros receptores SIP se utilizaron las siguientes líneas celulares: S₁P₂ CRE-bla CHOK1, S₁P₃-Gα15 NFAT-bla HEK293T (Invitrogen), S₁P₄-bla TANGO U2OS (Invitrogen), S₁P₅-bla TANGO U2OS (Invitrogen). Se usó el mismo ensayo establecido para S₁P₁ pero sin forskolina. Los ensayos S₁P₄ y S₁P₅ se realizaron en medio de expresión FreeStyle (Invitrogen). Las células S₁P₅ se incubaron durante 48 horas antes del tratamiento con el compuesto.

65 *Actividad de S₁P₁ informada*

[0659] Los datos de actividad para agonistas de S1P₁ seleccionados se muestran en la *Tabla 2*. El rango de actividad se indica de la siguiente manera: ++++ indica actividad de agonista <0,05 nM. +++ denota actividad agonista entre 0,05 a 0,50 nM, y ++ denota actividad agonista entre 0,50-5,00 nM, y + denota actividad agonista > 5,00 nM. N/A denota no disponible.

5

TABLA 2

10

NÚMERO DE COMPUESTO	ACTIVIDAD S1P ₁
1	+++
2	+++
3	++
4	++
5	++

15

20

NÚMERO DE COMPUESTO	ACTIVIDAD S1P ₁
158	++++
159	+++
160	++++
161	+++
162	+++

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5	6	++
	7	++++
	8	+++
	9	+++
10	10	+++
	11	+++
15	12	++
	13	++
	14	+++
20	15	+++
	16	++
25	17	+++
	18	++
	19	++
30	20	++
	21	++
	22	+++
35	23	++
	24	++
40	25	+++
	26	+++
	27	+++
45	28	+++
	29	+++
50	30	++
	31	+++
	32	++++
55	33	+++
	34	+++
	35	+++
60	36	+++
	37	++
65	38	++

	163	+++
	164	+++
	165	++
	166	+++
	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	++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

39	+++
40	+++
41	++++
42	+++
43	+++
44	++++
45	+++
46	+++
47	++++
48	++++
49	++
50	+++
51	+++
52	+++
53	++
54	+++
55	++
56	+++
57	++
58	+++
59	++
60	++
61	+++
62	++
63	++
64	++
65	+++
66	+++
67	++
68	+++
69	+++
70	++
71	++

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	+
228	++

5	72	++
	73	+++
	74	+++
	75	+++
10	76	++
	77	+++
	78	++
15	79	+++
	80	+++
20	81	++
	82	++
	83	+
25	84	+
	85	+
30	86	+
	87	+++
	88	++
35	89	++
	90	++
40	91	++
	92	++
	93	++
45	94	++
	95	++
50	96	+++
	97	+++
	98	++
55	99	++
	100	+++
	101	+
60	102	+++
	103	+++
65	104	++

	229	++
	230	++
	231	+++
	232	++
	233	++
	234	++
	235	++
	236	++
	237	+++
	238	++
	239	++
	240	+++
	241	++
	242	++
	243	+
	244	++
	245	+++
	246	+++
	247	++
	248	+++
	249	++
	250	++
	251	++
	252	+++
	253	++
	254	++
	255	+++
	256	++
	257	+
	258	++
	259	+++
	260	++
	261	+

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

105	+
106	+
107	++
108	+
109	++
110	++
111	+++
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	++
117	+++
118	+++
119	+++
120	++
121	++
122	++
123	++
124	++
125	++
126	++
127	++
128	+
129	+
130	++
131	++
132	++
133	++
134	++
135	+
136	+
137	+

262	++
263	++
264	++
265	++
266	+++
267	++
268	++
269	++
270	++
271	++
272	++
273	++
274	++
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+++
280	++
281	+++
282	++
283	+++
284	++
285	++
286	+++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+++
291	+++
292	+++
293	+++
294	+++

5	138	+	295	+++
	139	+	296	+++
	140	+	297	++
	141	++	298	+++
10	142	++	299	++
	143	++	300	+++
	144	++	301	+++
15	145	+	302	+++
	146	++	303	+++
	147	++	304	++
	148	++	305	+++
	149	++	306	+++
25	150	++	307	++
	151	+	308	++
	152	+	309	+++
30	153	+	310	+++
	154	+++	311	++
	155	++	312	++
	156	+++	313	+++
	157	+++	314	++
40				

[0660] Los datos S1P1-S1P5 para compuestos específicos se presentan en *Tabla 3*. Los valores de agonista (CE50) se informan en nM.

Tabla 3

NÚMERO DE COMPUESTO	S1P1	S1P2	S1P3	S1P4	S1P5
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

60 **Ensayos in vivo**

Determinación de la biodisponibilidad oral absoluta en ratas.

65 [0661] Todos los estudios farmacocinéticos se realizaron en ratas Sprague-Dawely hembras no en ayunas (Simonsen Laboratories o Harlan Laboratories). Las ratas se alojaron en una instalación acreditada por ALAAC y la investigación

fue aprobada por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 48 h antes del inicio de los experimentos.

5 **[0662]** Los compuestos se formularon en 5% de DMSO/5% de Tween 20 y 90% de agua purificada (infusión intravenosa) o 5% de DMSO/5% de Tween 20 y 90% 0,1 N HCL (gavage oral). Dependiendo de las propiedades de solubilidad del compuesto, se usaron formulaciones orales alternativas (p. ej., carboximetilcelulosa al 0,5%). La concentración de las soluciones de dosificación se verificó por HPLC-UV. Para la dosificación intravenosa, los compuestos se administraron mediante una bomba de infusión en la vena yugular durante un minuto a animales sujetos manualmente (n= 4 ratas/compuesto). La dosificación oral se realizó mediante sonda utilizando una aguja estándar de acero inoxidable (n= 2-4 ratas/compuesto). Para ambas vías de administración, se recogió sangre en 10 ocho puntos temporales después de la dosificación con la muestra final extraída 24 h después de la dosis. Se transfirieron alícuotas de las muestras de sangre y/o plasma a una placa de polipropileno de 96 pocillos y se congelaron a -20°C hasta el análisis.

15 **[0663]** Después de descongelar las muestras de sangre y/o plasma a temperatura ambiente, se añadieron 5 µl de DMSO a cada pocillo. Las proteínas se precipitaron añadiendo 150 µl de acetonitrilo que contenía un estándar interno 200 nM (4-hidroxi-3-(alfaminobencilo)-1-metilo-6-fenilpirindin-2-(1H)-ona) y ácido fórmico al 0,1%. Las placas se mezclaron durante 1 minuto en un agitador de placas para facilitar la precipitación de proteínas y luego se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos para sedimentar la proteína. El sobrenadante se transfirió a una placa limpia y se 20 centrifugó a 3.000 rpm durante 10 minutos para sedimentar cualquier material sólido restante antes del análisis LC/MS/MS. Los estándares de la curva de calibración se prepararon añadiendo 5 µL de reserva de compuesto en DMSO en sangre de rata EDTA recién recogida. Se incluyó una curva estándar de ocho puntos que abarca un rango de 5 nM a 10.000 nM con cada ejecución bioanalítica. Los estándares se procesaron de forma idéntica a las muestras farmacocinéticas de rata.

25 **[0664]** Las concentraciones en las muestras farmacocinéticas de rata se determinaron usando un método estandarizado HPLC-LC/MS/MS en relación con la curva estándar de ocho puntos. El sistema consistía en un inyector Leap CTC Pal, Agilent 1200 HPLC con bomba binaria acoplada con un Applied Biosystems 3200 QTrap. Los compuestos se cromatografiaron en un cartucho Phenomenex Synergy Fusion RP 20x2mm 2µm Mercury 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 velocidades de flujo que varían de 0,7 a 0,8 ml/min. Los iones se generaron en modo de ionización positiva utilizando una interfaz de ionización por electropulverización (ESI). Se desarrollaron métodos de monitoreo de reacción múltiple (MRM) específicos para cada compuesto. El nebulizador calentado se ajustó a 325°C con una corriente de nebulizador de 4,8 m A. Las energías de colisión utilizadas para 35 generar iones hijos oscilaron entre 29 y 39 V. Las relaciones de área pico obtenidas de MRM de las transiciones de masa específicas para cada compuesto se usaron para cuantificación. El límite de cuantificación del método fue típicamente de 5 nM. Los datos fueron recolectados y analizados utilizando el software Analyst versión 1,4,2.

40 **[0665]** Los datos de concentración de sangre y/o plasma versus tiempo se analizaron usando métodos no compartimentales (Win-Nonlin versión 5,2; modelo 200 para dosificación oral y modelo 202 para infusión intravenosa). La biodisponibilidad oral absoluta (%) se calculó usando la siguiente expresión: (Oral AUC3 IV dosis)/(IV AUC3 dosis oral) x 100.

Linfopenia

45 **[0666]** *En ratones:* Ratones hembra C57BL6 (Simonsen Laboratories, Gilroy CA) fueron alojados en una instalación acreditada por ALAAC y la investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 5 días antes del inicio de los experimentos. Los ratones (n= 3/compuesto/punto de tiempo) se dosificaron mediante sonda oral con 1 mg/kg de compuesto formulado en un vehículo que consistía en 5% de DMSO/5% de Tween 20 y 90% de HCl 0,1N. Los ratones de control fueron dosificados PO con el vehículo. Se recogieron muestras de sangre completa terminal de ratones anestesiados con isoflurano mediante punción cardíaca en EDTA. Se incubó sangre completa con CD16/CD32 anti-ratón de rata (Bloque BD Fc de ratón, nº 553141), anti-ratón CD45R/B220 de PE-Rata (BD nº 553089), CD8a anti-ratón de rata APC-Cy7 (BD nº 557654), y Alexa Fluor647-anti-ratón de rata CD4 (BD nº 557681) durante 30 minutos en hielo. Los glóbulos rojos se lisaron usando el búfer BD Pharm Lyse Lysing (nº 555899) y los glóbulos blancos se analizaron mediante FACS. La linfopenia se expresó como el % de glóbulos blancos que eran células T CD4 o CD8 positivas. La respuesta global de linfopenia durante 24 h se calculó calculando el área bajo la curva de efecto (AUEC) utilizando la regla trapezoidal lineal.

60 **[0667]** *En ratas:* Ratas hembra (Laboratorios Simonsen, Gilroy, CA) se alojaron en un centro acreditado por ALAAC y la investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). Los animales se aclimataron al laboratorio durante al menos 5 días antes del inicio de los experimentos. Las ratas (n= 3/compuesto/punto de tiempo) se dosificaron mediante sonda oral con 1 mg/kg de compuesto formulado en un vehículo que consistía en 5% de DMSO/5% de Tween 20 y 90% de HCl 0,1N. Las ratas de control fueron dosificadas PO con el vehículo. Se recogió sangre completa de ratas anestesiadas con isoflurano a través del seno retroorbital y se recogieron muestras terminales por punción cardíaca en EDTA. Se incubó sangre completa con ratón anti-rata 65

CD32 (BD n° 550271), PE-ratón anti-rata CD45R/B220 (BD n° 554881), PECy5-ratón anti-rata CD4 (BD n° 554839) y APC-ratón anti-rata CD8a (eBioscience n° 17-0084) durante 30 minutos en hielo. Los glóbulos rojos se lisaron usando búfer BD Pharm Lyse Lysing (n° 555899) y los glóbulos blancos se analizaron con un ensayo de BD FACS. La linfopenia se expresó como el % de glóbulos blancos que eran células T CD4 o CD8 positivas. La respuesta global de linfopenia durante 24 h se calculó calculando el área bajo la curva de efecto (AUEC) utilizando la regla trapezoidal lineal. En algunos experimentos, el recuento total de linfocitos se determinó utilizando un analizador de hematología veterinaria basado en la imediance estándar (IDEXX Preclinical Research Services, Sacramento, CA).

[0668] Los datos de linfopenia de rata para compuestos específicos se presentan en la Tabla 4. Se informa el porcentaje de linfopenia a las 24 h después de un régimen de dosis única de 0,2 mg/kg. La dosis estimada necesaria para producir 50% linfopenia (ED₅₀) a las 24 h después de un régimen de dosificación de 3-5 días también se informa. N/A significa no disponible.

Tabla 4

Numero compuesto	% de linfopenia después de 24 h (0,2 mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)
43	40	N/A
46	39	N/A
47	17	N/A
56	52	N/A
58	49	N/A
166	47	0,07
172	22	0,20
186	25	0,20

Evaluación del índice terapéutico en ratas

[0669] Se pueden realizar estudios en ratas Sprague-Dawley macho y hembra no en ayunas (Simonsen Laboratories). Las ratas pueden alojarse en una instalación acreditada por AAALAC y la investigación puede ser aprobada por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). Los animales deben aclimatarse al laboratorio durante al menos 5 días antes del inicio de los experimentos.

[0670] Los compuestos pueden formularse como suspensiones en un vehículo que consiste en 0,5% de carboximetilcelulosa (Acros Organics) en agua purificada (pH ajustado a ~ 2,2 con ácido clorhídrico). La misma formulación se usa en los estudios de linfopenia y toxicología de ratas que se describen a continuación. La concentración de cada compuesto en suspensión debe verificarse dentro del $\pm 10\%$ de la concentración diana por HPLC-UV.

[0671] Antes de realizar estudios de toxicología, se puede determinar el efecto de tres a cinco dosis diarias de cada compuesto en los recuentos periféricos de células T de ratas hembras (ver mediciones de linfopenia en ratas arriba). En estos estudios de linfopenia, se recogen muestras de sangre en EDTA a intervalos después de la dosis final del estudio. Los tiempos de recolección no necesitan ser idénticos para cada estudio, sin embargo, todos los estudios pueden incluir una muestra recolectada 24 horas después de la dosis final. Los datos de linfopenia se usan como un biomarcador para seleccionar dosis igualmente farmacológicamente activas para el estudio toxicológico posterior. La dosis baja para el estudio de toxicología es la dosis de cada compuesto que resultó en una reducción del 50% del recuento de células T 24 h después de la dosis final en el estudio de linfopenia en relación con las ratas tratadas con vehículo.

[0672] En los estudios de toxicología, tres ratas machos y tres hembras por grupo se asignan a grupos de dosificación usando aleatorización basada en el peso corporal. Un grupo de control en cada estudio recibe vehículo. Todos los animales se dosifican oralmente por sonda en 5 o 14 días consecutivos a un volumen de dosis de 5 ml/kg/día. Los animales son observados diariamente por cualquier manifestación de efectos adversos. Veinticuatro horas después de la dosis final del estudio, las ratas se anestesian con isoflurano y se toma una muestra de sangre terminal por punción intracardiaca para evaluación de hematología y química clínica (Laboratorios IDEXX, Sacramento, CA). Los pulmones con tráquea se recogen, pesan y luego se preparan para la histología mediante perfusión con formalina tamponada neutra al 10% a través de la tráquea. Los pulmones fijados internamente se conservan en formalina tamponada neutra al 10% y se someten a examen histológico (IDEXX).

[0673] La dosis de cada compuesto que resulta en un aumento del 10% en la relación de peso corporal pulmonar a terminal puede estimarse para cada compuesto por interpolación lineal. El índice terapéutico se puede estimar entonces como la proporción de la dosis que produce un aumento del 10% del peso pulmonar con respecto a la dosis que produce un 50% de reducción de células T.

Descripción del modelo de colitis de Crohn de TNBS en ratas

5 **[0674]** Las ratas macho Sprague-Dawley (180-200 g) se aclimatan durante siete días y luego se asignan a 8 ratas por grupo para que cada grupo tenga aproximadamente el mismo peso medio. Veinticuatro horas antes del inicio de la enfermedad, las ratas se ven privadas de alimentos. Las ratas se anestesian y pesan, luego se inculca una solución de 80 mg/kg de TNBS (50% de TNBS: 50% de etanol a prueba de 200) en el colon mediante una aguja de alimentación de 20 g insertada en el ano. Las ratas se mantienen en la cabeza hacia abajo hasta la recuperación de la anestesia. La dosificación oral diaria se inicia 2 h después de la instilación de TNBS durante seis días. La prednisolona sirve como control positivo y se administra por vía oral diariamente a 10 mg/kg. Los pesos corporales se controlan diariamente y 24 h después de la última dosis, todos los grupos se terminan. Se extrae el colon, se lava la materia fecal y se examina para detectar cambios graves, como estenosis, adherencias y úlceras. Se registra la longitud del colon, el peso de los 2 cm distales y el grosor de la pared.

Descripción del modelo de Influenza A H1N1 en ratones

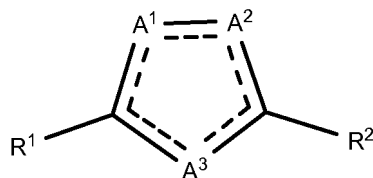
15 **[0675]** Los machos C57B1/6 (6-8 semanas de edad) pueden aclimatarse durante siete días y luego asignarse a 5-8 ratones por grupo para que cada grupo tenga aproximadamente el mismo peso medio. Los ratones pueden infectarse con 10^4 PFUs de virus de la gripe A adaptados a ratones (A/WSN/33) a través de la ruta intratraqueal. Los ratones pueden ser tratados con 0,2-1,5 mg/kg de compuesto p.o. 1 hora después de la infección. Cuarenta y ocho horas después de la infección, los ratones pueden ser sacrificados por dislocación cervical y se puede recolectar líquido de lavado broncoalveolar. El análisis cuantitativo de citocinas se puede realizar mediante ELISA. En algunos experimentos, se puede realizar la perfusión de todo el cuerpo y se pueden recolectar los pulmones para la enumeración celular de las células inflamatorias. Los estudios de longevidad se pueden realizar por infección con $3 \cdot 10^4$ UFP de virus de influenza A adaptado a ratón durante 14 días.

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (i) o una sal, éster, profármaco, tautómero, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

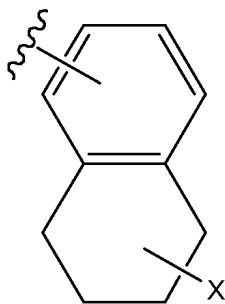
en donde

una línea discontinua significa que puede estar presente un enlace simple o un enlace doble, siempre que hay dos enlaces dobles y tres enlaces simples en el anillo que comprenden A¹, A² y A³;

A¹, A² y A³, cada uno independientemente, es CH o S o N; siempre que uno de A¹, A² y A³ sea S;

R¹ es fenilo di-sustituido o piridinilo di-sustituido donde los sustituyentes de fenilo y piridinilo están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, perfluorometilo, metilo fluorado, y C₁₋₄ alcoxi; con la condición de que si R¹ es fenilo disustituido, dicho fenilo está para-sustituido con C₁₋₄ alcoxi;

R² es



en donde una línea ondulada indica un punto de unión;

X es -NR'R'';

R' es H, C₁₋₄ alquilo, n-hidroxi C₁₋₄ alquilo, -SO₂-R³ o -CO-R³;

R'' es -SO₂-R⁵, C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 o más R⁴, o un resto de anillo opcionalmente sustituido con R⁶ en donde dicho resto de anillo es piridinilo u oxazolilo;

cada R³ es independientemente C₁₋₄ alquilo o H;

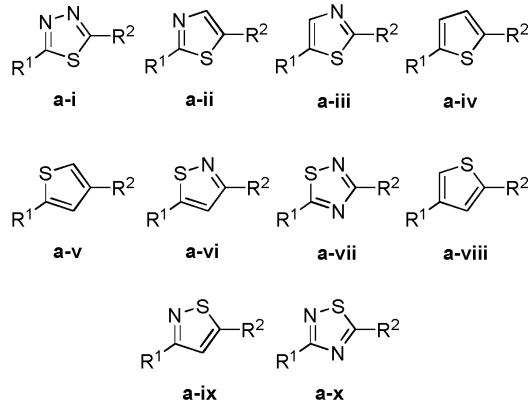
cada R⁴ es independientemente un resto de anillo opcionalmente sustituido con R⁶ en donde dicho resto de anillo es piridinilo u oxazolilo;

cada R⁵ es C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 o más R⁴;

cada R⁶ es independientemente halo, OH, -NH₂, -NHR³, -N(R³R³), -COOH, -COOR³, -NHCO-R³,

en donde el profármaco se selecciona de un grupo hidroxilo modificado con profármaco o grupo amina, y en donde: si el compuesto contiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo se modifica para formar un acetato, pivalato, carbonatos de metilo o etilo, o dimetilcarbamato o un éster derivado de aminoácidos, o si el compuesto contiene un grupo amina, el grupo amina se modifica para formar una acetamida o derivado con aminoácidos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde la estructura de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en fórmulas ai- a a-x:

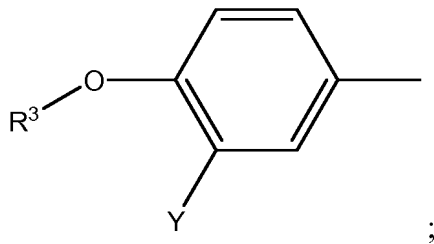


3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde A¹ o A² es S.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde A³ es S.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en donde A¹ es N y A² es CH o N.

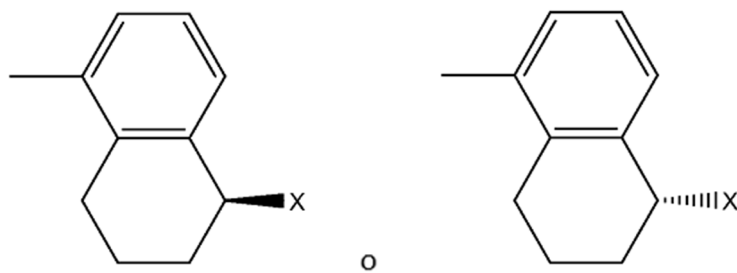
6. El compuesto de las reivindicaciones 1-5 en donde R¹ es



R³ es alquilo C₂₋₄; e Y es -CN, -Cl, -O-R³ o -CF₃.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde R³ es isopropilo o etilo y/o Y es -CN o -O-C₂H₅.

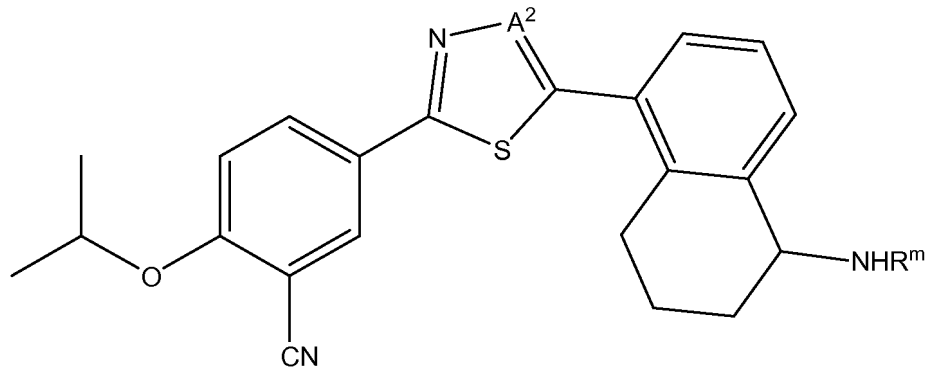
8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7 en donde R² es



9. El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la siguiente fórmula:

5

10



15

en donde

A² es CH o N;

R^m es C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 o más R⁴;

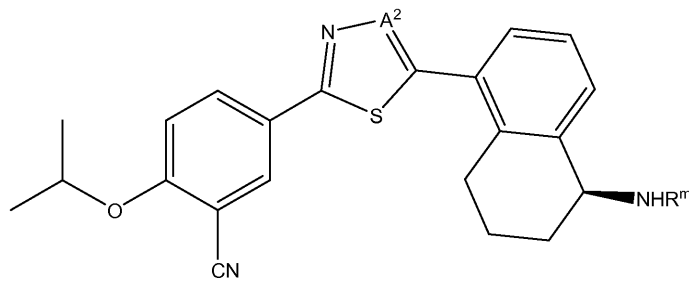
20

cada R⁴ es independientemente un resto de anillo seleccionado de piridinilo u oxazolilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la siguiente fórmula

25

30

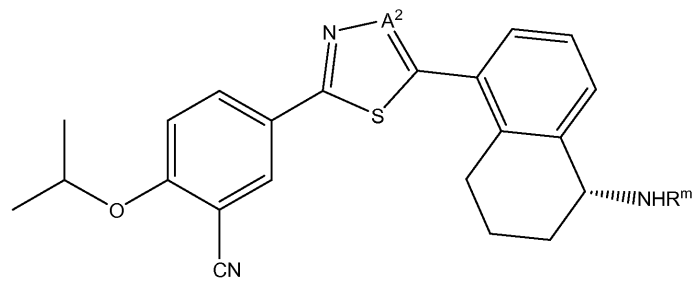


35

o

40

45



50

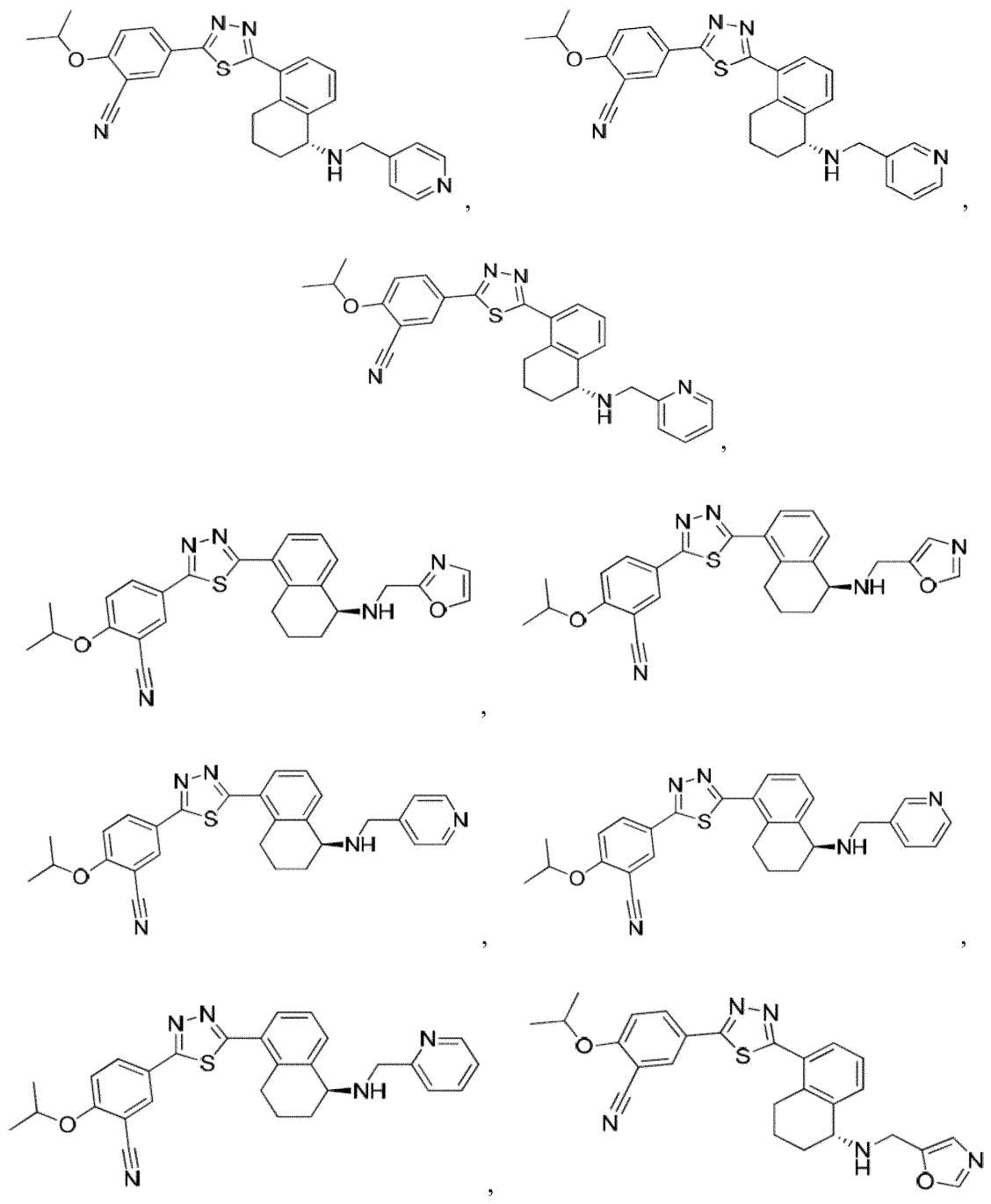
11. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona de:

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



o cualquier sal, éster, profármaco, tautómero, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos.

55 **12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (i) o una sal, éster, profármaco, tautómero, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente adecuado, o un segundo medicamento.

60 **13.** La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el segundo medicamento está médicamente indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, el rechazo de trasplantes o el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

65 **14.** Un compuesto de Fórmula (i) o una sal, éster, profármaco, tautómero, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso como medicamento.

- 5 **15.** El compuesto de Fórmula (i) o una sal, éster, profármaco, tautómero, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la composición farmacéutica de la reivindicación 12 o la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una malcondición en un paciente para el cual la activación o agonismo de un receptor de esfingosina-1-fosfato subtipo 1 está médicamente indicado, en donde la malcondición comprende esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colitis ulcerosa, influenza, enfermedad de Crohn o síndrome de sufrimiento respiratoria en adultos.

10