

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201690391** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2016.08.31

(51) Int. Cl. *A01N 43/78* (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2010.11.15

(54) **СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТА И СПОСОБЫ ХИРАЛЬНОГО СИНТЕЗА**

(31) **61/261,301; 61/262,474**

(32) **2009.11.13; 2009.11.18**

(33) **US**

(62) **201290323; 2010.11.15**

(71) Заявитель:
РЕЦЕПТОС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Мартинбург Эстер, Боэм Маркус Эф,
Йегер Адам Ричард, Тамийя Юнко,
Хуанг Лиминг, Брэнчмэри Ингурути,
Мурджани Маниша, Тимони Грэгг
Алан, Брукс Джэнифер Эл, Пич
Роберт, Скот Фиона Лоррэйн, Хансон
Майкл Ален (US)**

(74) Представитель:
Нюховский В.А. (RU)

(57) Описаны соединения, которые селективно модулируют рецептор сфингозин-1-фосфата, включая соединения, которые модулируют подтип 1 рецептора S1P. Описаны способы хирального синтеза таких соединений. Описаны применения, способы лечения или профилактики и способы получения композиций по изобретению, включая соединения по изобретению для лечения или профилактики заболеваний, злокачественных состояний и нарушений, для которых медицински показано модулирование рецептора сфингозин-1-фосфата.

201690391
A1

201690391
A1

Селективные модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата и способы хирального синтеза

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка является продолжением заявки US 61/261,301, поданной 13.11.2009, и заявки US 61/262,474, поданной 18.11.2009, описание которых сюда полностью включено.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются агонистами рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1, способам их получения и способам их терапевтического и/или профилактического применения.

Уровень техники

Рецептор S1P₁/EDG1 представляет собой G-белоксвязанный рецептор (GPCR) и является членом семейства рецепторов гена дифференциации эндотелиальных клеток (ЭДГ). Эндогенные лиганды рецепторов ЭДГ включают лизофосфолипиды, такие как сфингозин-1-фосфат (S1P). Как и все GPCR, лигирование рецептора вызывает сигналы вторичного мессенджера через активацию G-белков (альфа, бета и гамма).

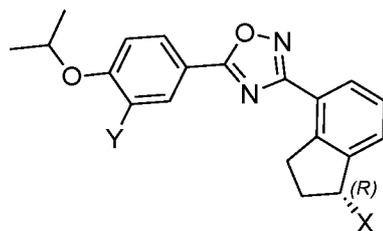
Разработка низкомолекулярных агонистов и антагонистов S1P₁ дала представление о некоторых физиологических ролях системы передачи сигнала рецептора S1P₁/S1P. Агонизм рецептора S1P₁ нарушает движение лимфоцитов, изолируя их в лимфатических узлах и других вторичных лимфоидных тканях. Это приводит к быстрой и обратимой лимфопении, и, вероятно, обусловлено лигированием рецептора как в лимфатических эндотелиальных клетках, так и в самих лимфоцитах (Rosen и др., *Immunol. Rev.*, 2003, 195, сс. 160-177). Клинически ценным следствием секвестрирования лимфоцитов является исключение их из проявлений воспалительных и/или аутоиммунных реакций в периферических тканях.

Сообщалось также, что агонизм S1P₁ способствует выживанию предшественников олигодендроцитов (Miron и др., *Ann. Neurol.*, 2008, 63, сс. 61-71). Эта активность, в сочетании с секвестрированием лимфоцитов, может быть полезна при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы.

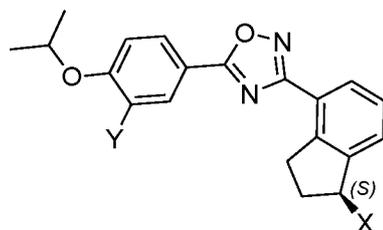
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям, подходящим для воздействия в качестве агонистов S1P рецептора подтипа 1, S1P₁; способам получения и способам применения, таким как лечение злокачественностей, опосредованных активацией S1P₁, или при медицинском показании активации S1P₁.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение структурной формулы I-R или I-S или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство, гомолог, гидрат или сольват:



I-R



I-S

X может представлять собой $-NR'R''$ или $-OR'''$ и Y может представлять собой $-CN$, $-Cl$, $-CF_3$, I, $-COOH$, $-COOR^1$.

R' может представлять собой H, C₁₋₄ алкил, n-гидрокси C₁₋₄ алкил, $-SO_2-R^1$ или $-CO-R^1$. R'' может представлять собой H, $-SO_2-R^3$, C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный 1 или несколькими R², или кольцевую группу, необязательно замещенную R⁴, где такая кольцевая группа представляет собой пиперидинил, циклогексил, морфолинил, пирролидинил, имидазолил или фенил. R''' может представлять собой H, C₁₋₄ алкил или $-CO-R^1$. Альтернативно, R' и R'' вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, где такой дополнительный гетероатом представляет собой O или N, где такой гетероцикл необязательно один или несколько раз замещен заместителями, независимо выбранными из $-OH$, оксогруппы, $-NH_2$, n-гидрокси-C₁₋₄ алкила, $-COOH$, $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-COOR^1$, $-N(R^1R^1)$ и $-(CH_2)_m-CO-N(R^5R^5)$.

Каждый R¹ независимо может представлять собой C₁₋₄ алкил или H, и каждый R² независимо может представлять собой H, галоген, OH, оксогруппу, $=NH$, NH_2 , $-COOH$, F, $-NHR^1$, $-N(R^5R^5)$, $-SO_2-R^1$, $-SO_2-N(R^5R^5)$, $-N(R^1)-SO_2-R^1$, $-COOR^1$, $-OCO-R^1$, $-CO-$

$N(R^5R^5)$, $-N(R^1)-COR^1$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксигруппу и кольцевую группу, необязательно замещенную R^4 , где такая кольцевая группа представляет собой пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, пиразолил, имидазолил, бензимидазолил, азетидинил, циклобутинил или фенил.

Каждый R^3 независимо может представлять собой R^2 , C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1 или несколькими R^2 ; и каждый R^4 независимо может представлять собой галоген, OH , $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1R^1)$, $-COOH$, $-COOR^1$, $-NHCO-R^1$. Каждый R^5 независимо может представлять собой C_{1-4} алкил или H , или альтернативно два R^5 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, где такой дополнительный гетероатом представляет собой O или N , где такой гетероцикл необязательно замещен $-OH$, $-NH_2$, $-N(R^1R^1)$, n -гидрокси C_{1-4} алкилом, $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-COOR^1$;

каждый m независимо обозначает 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, включающая соединение по изобретению и подходящий эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ применения соединения по изобретению, включающий получение лекарственного средства.

В некоторых комбинациях предложена фармацевтическая комбинация, включающая соединение по изобретению и второе лекарственное средство. В различных вариантах осуществления второе лекарственное средство имеет медицинское применение для лечения рассеянного склероза, отторжения трансплантата, острого респираторного дистресс-синдрома или зрелого респираторного дистресс-синдрома.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ активации или агонизма рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1, включающий контактирование рецептора подтипа 1 с соединением по п.1. В различных вариантах осуществления, соединение по п.1 активирует или агонизирует рецептор сфингозин-1-фосфата подтипа 1 в большей степени по сравнению с тем, когда соединение активирует или агонизирует рецептор сфингозин-1-фосфата подтипа 3.

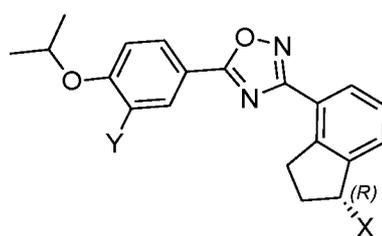
В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения злокачественности у пациента, при котором медицински показана активация или агонизм рецептора $S1P_1$. В различных вариантах осуществления, медицински показана

селективная активация или агонизм рецептора S1P₁ относительно рецептора S1P₃. В различных вариантах осуществления злокачественность включает рассеянный склероз, отторжение трансплантата или острый респираторный дистресс-синдром.

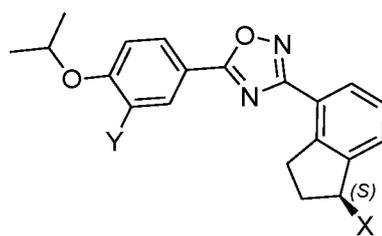
В некоторых вариантах осуществления описан способ хирального синтеза некоторых соединений, включающих соединения по изобретению. В некоторых других вариантах осуществления изобретение относится к некоторым промежуточным соединениям, связанным с такими способами хирального синтеза.

Подробное описание изобретения

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение структурной формулы I-R или I-S или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство, гомолог, гидрат или сольват:



I-R



I-S

X может представлять собой $-NR'R''$ или $-OR'''$, и Y может представлять собой $-CN$, $-Cl$, $-CF_3$, I, $-COOH$, $-COOR^1$.

R' может представлять собой H, C₁₋₄ алкил, n-гидрокси C₁₋₄ алкил, $-SO_2-R^1$ или $-CO-R^1$. R'' может представлять собой H, $-SO_2-R^3$, C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный 1 или несколькими R², или кольцевую группу, необязательно замещенную R⁴, где такая кольцевая группа представляет собой пиперидинил, циклогексил, морфолинил, пирролидинил, имидазолил или фенил. R''' может представлять собой H, C₁₋₄ алкил или $-CO-R^1$. Альтернативно, R' и R'' вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, где такой дополнительный гетероатом представляет собой O или N, где такой гетероцикл необязательно один или несколько раз замещен

заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, оксогруппы, $-\text{NH}_2$, n -гидрокси- C_{1-4} алкила, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^1)$ и $-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-N}(\text{R}^5\text{R}^5)$.

Каждый R^1 независимо может представлять собой C_{1-4} алкил или H , и каждый R^2 независимо может представлять собой H , галоген, OH , оксогруппу, $=\text{NH}$, NH_2 , $-\text{COOH}$, F , $-\text{NHR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^5)$, $-\text{SO}_2\text{-R}^1$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^5\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{-SO}_2\text{-R}^1$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{OCO-R}^1$, $-\text{CO-N}(\text{R}^5\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{-COR}^1$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксигруппу и кольцевую группу, необязательно замещенную R^4 , где такая кольцевая группа представляет собой пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, бензимидазолил, азетидинил, циклобутинил или фенил.

Каждый R^3 независимо может представлять собой R^2 , C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1 или несколькими R^2 ; и каждый R^4 независимо может представлять собой галоген, OH , $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^1)$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{NHCO-R}^1$. Каждый R^5 независимо может представлять собой C_{1-4} алкил или H , или альтернативно два R^5 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, где такой дополнительный гетероатом представляет собой O или N , где такой гетероцикл необязательно замещен $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^1\text{R}^1)$, n -гидрокси C_{1-4} алкилом, $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOR}^1$.

Каждый m независимо обозначает 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляют собой структуру формулы I-R или ее фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство, гомолог, гидрат или сольват. В других вариантах осуществления соединения по изобретению представляют собой структуру формулы I-S или ее фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство, гомолог, гидрат или сольват.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, которые по существу являются энантиомерно чистыми.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, которые имеют значение EC_{50} в качестве агониста рецептора S1P подтипа 1 дикого типа, которое по крайней мере в 10 раз меньше, чем значение EC_{50} такого соединения в качестве агониста мутантного рецептора S1P подтипа 1, имеющего единичную мутацию относительно рецептора S1P подтипа 1 дикого типа, такую, что 101^{-ый} аминокислотный остаток изменен с аспарагина на аланин.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, которые имеют значение EC_{50} в качестве агониста рецептор S1P подтипа 1 дикого типа, которое по крайней мере в 20 раз меньше, чем значение EC_{50} такого соединения в качестве агониста мутантного рецептора S1P подтипа 1, имеющего единичную мутацию относительно рецептора S1P подтипа 1 дикого типа, такую, что 101^{-ый} аминокислотный остаток изменен с аспарагина на аланин.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, которые имеют терапевтический индекс по крайней мере 5, измеренный на крысах через 5 или 14 дней введения крысам соединения, где терапевтический индекс рассчитывают как соотношение (i) наиболее высокой дозы такого соединения, которая вызывает равное десяти процентам или менее повышение отношения веса легких к туловищу в конце 5 или 14 дней введения, к (ii) дозе такого соединения, вызывающей 50% лимфопении у крыс. В некоторых вариантах осуществления, такой терапевтический индекс составляет по крайней мере 10, и в некоторых вариантах осуществления терапевтический индекс составляет по крайней мере 20. В некоторых вариантах осуществления терапевтический индекс для соединения по крайней мере в пять раз больше, чем терапевтический индекс энантиомера такого соединения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые имеют терапевтический индекс по крайней мере 5, измеренный на крысах через 5 или 14 дней введения крысам соединения, где терапевтический индекс рассчитывают как соотношение (i) наиболее высокой дозы такого соединения, которая вызывает равное десяти процентам или менее повышение отношения веса легких к туловищу в конце 5 или 14 дней введения, к (ii) дозе такого соединения, вызывающей 50% лимфопении у крыс. В некоторых вариантах осуществления, такой терапевтический индекс составляет по крайней мере 10, и в некоторых вариантах осуществления терапевтический индекс составляет по крайней мере 20. В некоторых вариантах осуществления терапевтический индекс для соединения больше, чем терапевтический индекс энантиомера такого соединения. В некоторых вариантах осуществления терапевтический индекс для соединения составляет по крайней мере 150% терапевтического индекса энантиомера такого соединения.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, где Y представляет собой Cl, в других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых Y представляет собой CF_3 , и в других вариантах

осуществления изобретение относится к соединениям, в которых Y представляет собой CN. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых Y представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых Y представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых Y представляет собой -COOR¹.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых X представляет собой -NR'R'', в других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых X представляет собой -OR'''. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых X представляет собой -OR'''. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых X представляет собой -OH, и в других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых X представляет собой -OCO-R¹.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R₁ представляет собой C₁₋₃ алкил; в других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R' представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R' представляет собой -COR¹; в других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R' представляет собой SO₂-R¹. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R'' представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R'' представляет собой -SO₂-R³; в других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R'' представляет собой C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1 или несколькими заместителями, определенными R². В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R'' представляет собой -(CR^aR^b)_n-R², и каждый R^a и каждый R^b независимо может представлять собой H, гидроксил и метил, или когда R^a и R^b связаны с одним атомом углерода, они могут вместе образовывать оксогруппу (то есть с атомом углерода, с которым они связаны, образуя карбонильную группу). В некоторых таких вариантах осуществления n может обозначать 0, 1, 2 или 3, и в некоторых вариантах

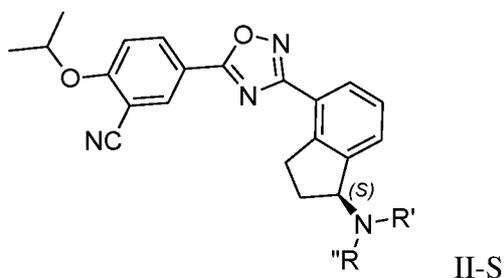
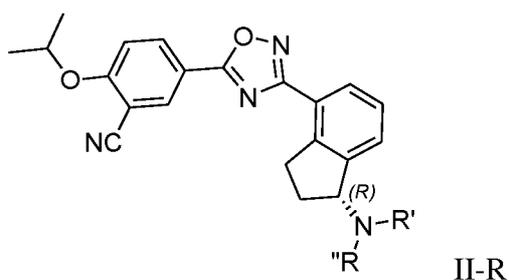
осуществления n обозначает 2. В некоторых таких вариантах осуществления R_2 может представлять собой $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^5R^5)$ или $-COOH$.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1 или несколькими R^2 . В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R^2 представляет собой OH ; в других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R^2 представляет собой C_{1-3} алкоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R^3 представляет собой $(CH_2)_2-OR^1$.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых Y представляет собой CN и X представляет собой $-NH-SO_2-R^3$. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R^3 представляет собой $-C_2H_5-N((R^5R^5))$ или $-CH_2-CO-N(R^5R^5)$. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых Y представляет собой CN и X представляет собой $-NH-CO-N(R^5R^5)$.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-NH_2$, и в некоторых таких вариантах осуществления Y представляет собой CN .

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям структурной формулы II-R или II-S или их фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, пролекарству, гомологу, гидрату или сольвату:



R' может представлять собой H , C_{1-4} алкил, n -гидрокси C_{1-4} алкил, $-SO_2-R^1$ или $-CO-R^1$; и R'' может представлять собой H , $-(CR^aR^b)_n-R^2$ или $-SO_2-R^3$. Альтернативно, R' и R'' вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5- или 6-членное

насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, где такой дополнительный гетероатом представляет собой O или N, где такой гетероцикл необязательно замещен -OH, -NH₂, n-гидрокси-C₁₋₄ алкилом, -COOH, -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-COOR¹, -N(R¹R¹), -CO-N((R¹R¹)).

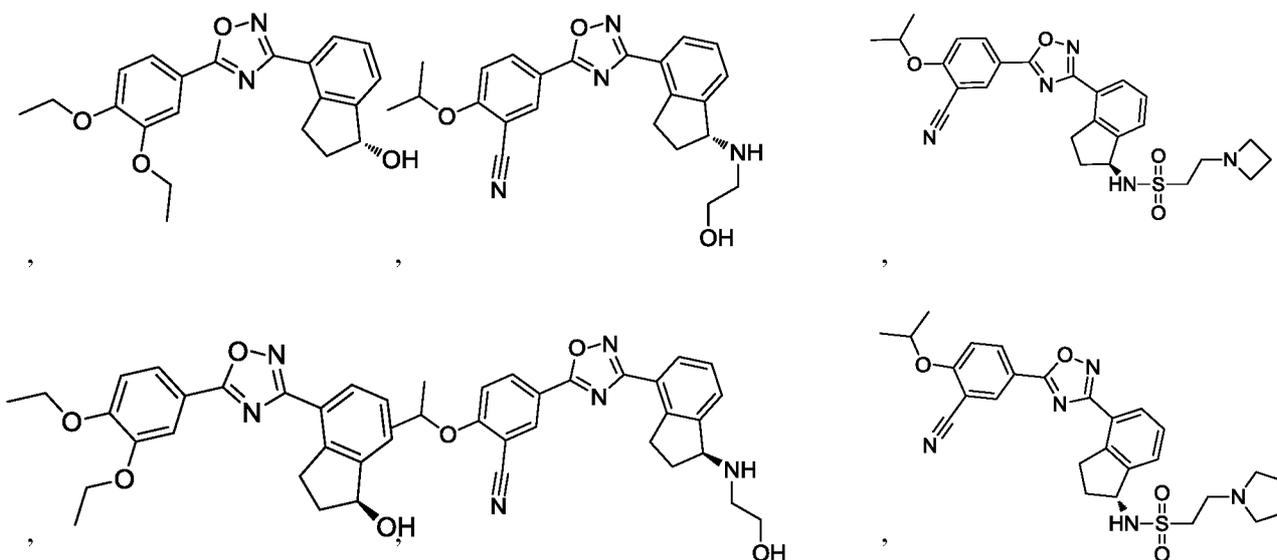
Каждый R^a и каждый R^b независимо может представлять собой H, гидроксил или метил, или R^a и R^b, связанные с одним атомом углерода, вместе могут образовывать оксогруппу.

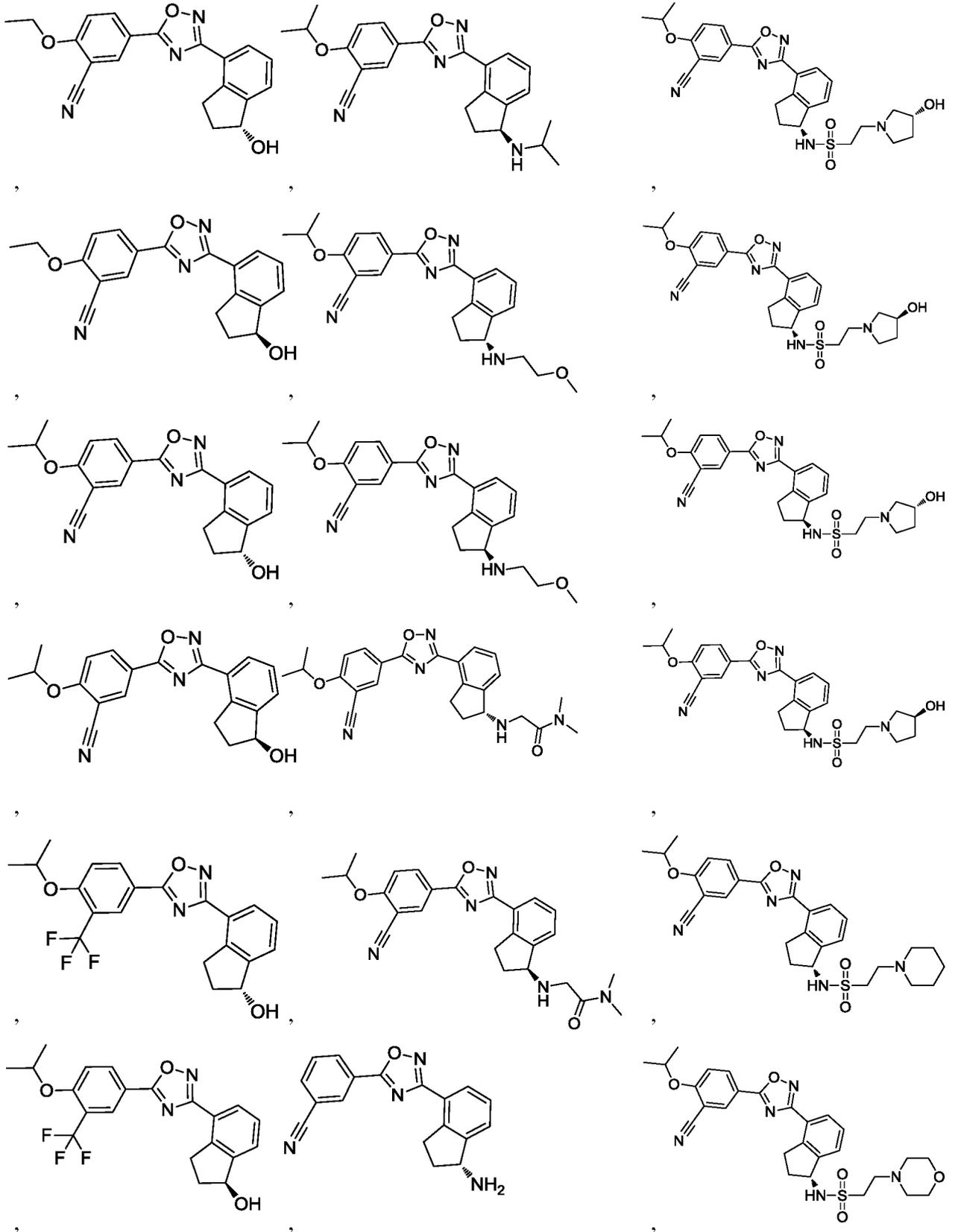
R¹ может представлять собой C₁₋₃ алкил или H; каждый R² независимо может представлять собой H, OH, оксогруппу, NH₂, -COOH, F, -NHR¹, -N(R¹R¹), -SO₂-R¹, -SO₂-N(R¹R¹), -COOR¹, -OCO-R¹, -CO-N(R¹R¹), C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкоксигруппу, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, имидазолил или фенил, необязательно замещенный R⁴.

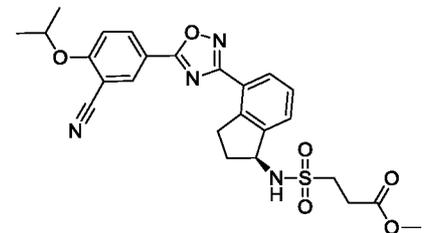
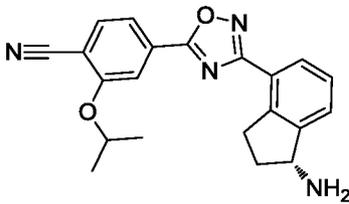
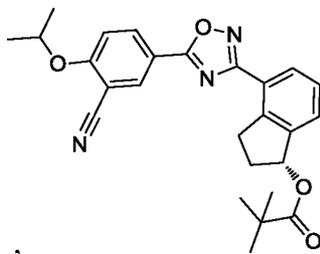
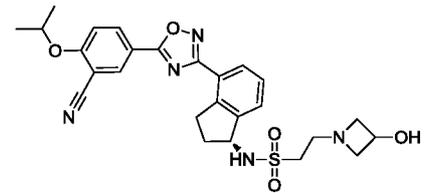
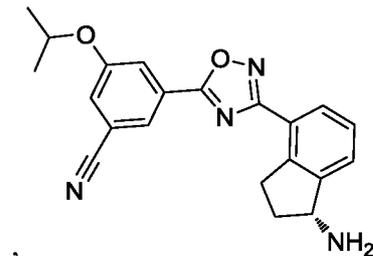
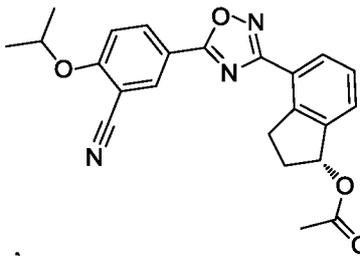
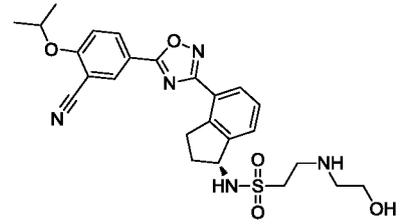
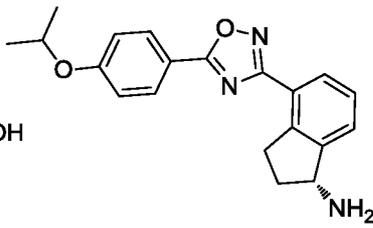
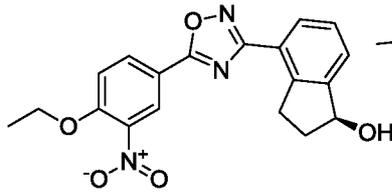
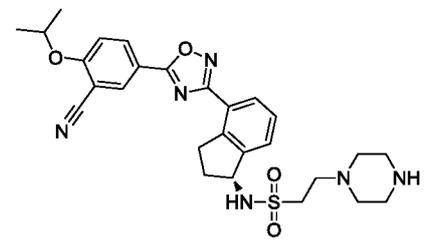
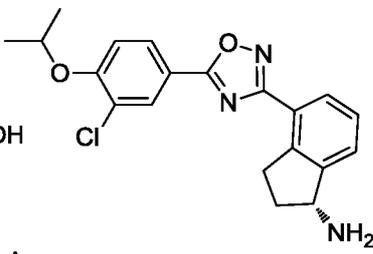
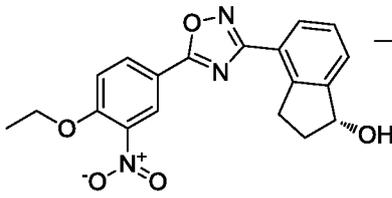
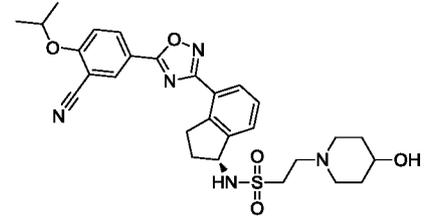
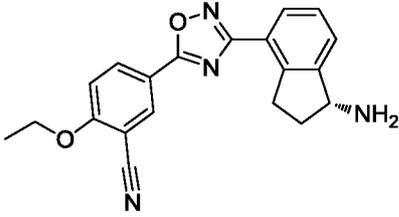
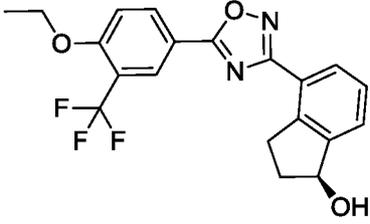
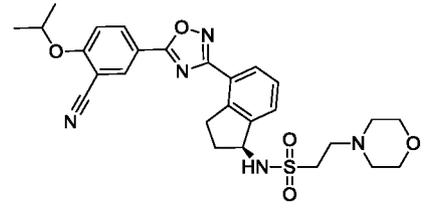
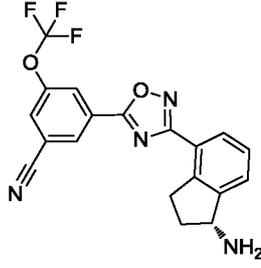
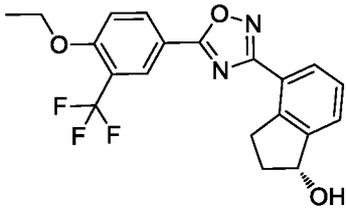
Каждый R³ независимо может представлять собой -(CR^aR^b)_p-R² или C₁₋₄ алкил; и каждый R⁴ может представлять собой галоген, OH, -NH₂, -NHR¹, -N(R¹R¹), -COOH, -COOR¹ или -NHCO-R¹.

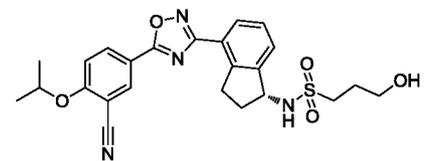
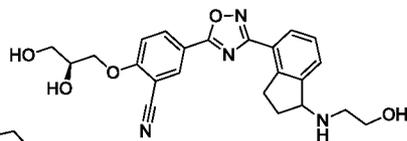
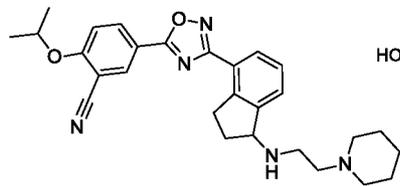
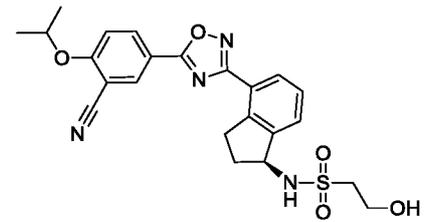
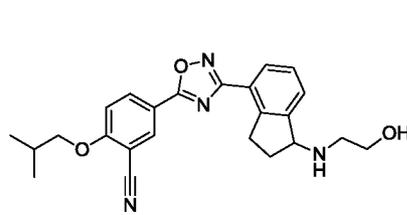
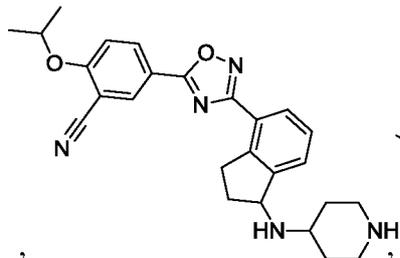
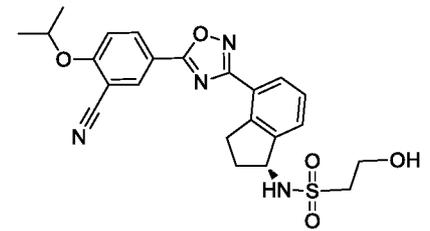
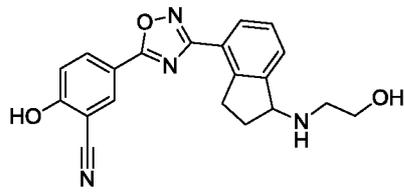
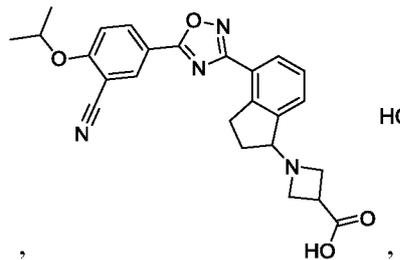
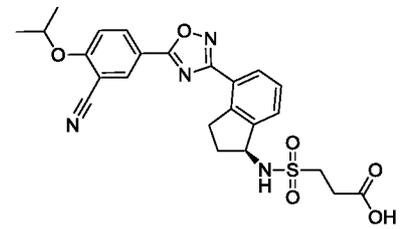
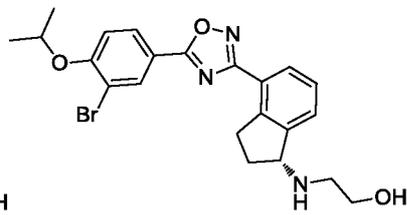
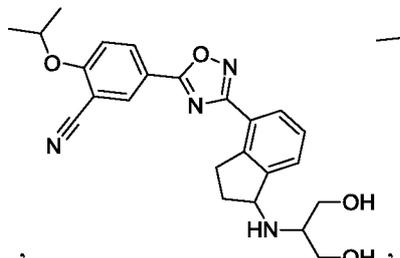
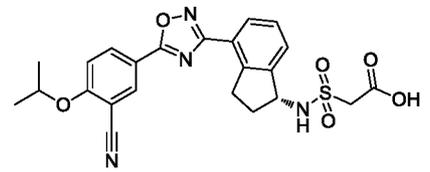
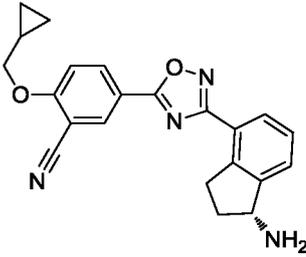
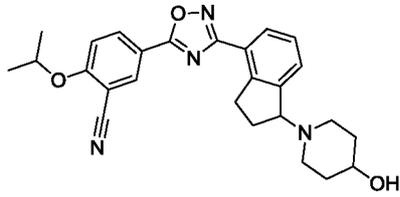
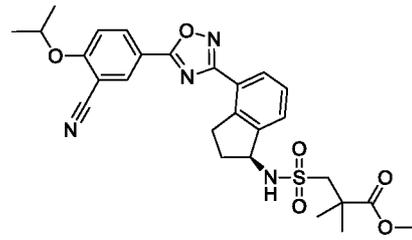
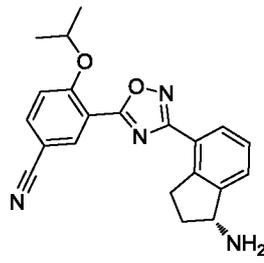
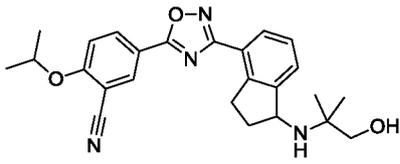
Каждый p независимо может обозначать 1, 2 или 3, каждый m независимо может обозначать 0, 1, 2 или 3, каждый r независимо может обозначать 0, 1, 2 или 3.

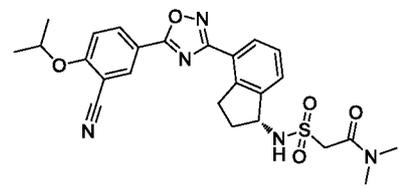
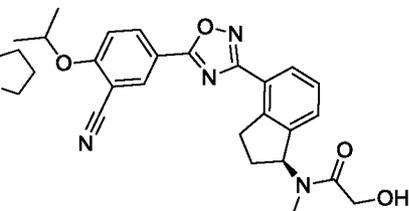
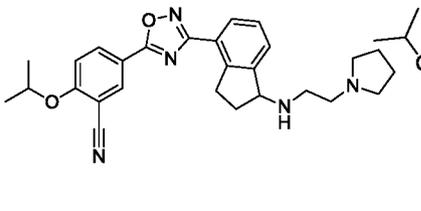
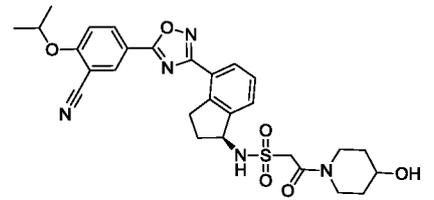
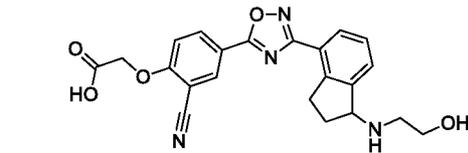
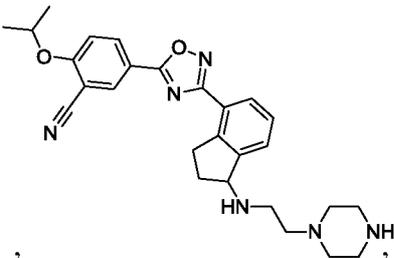
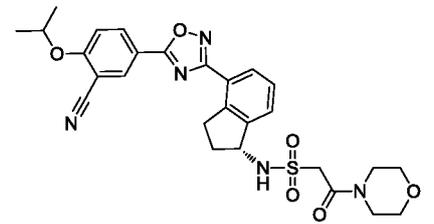
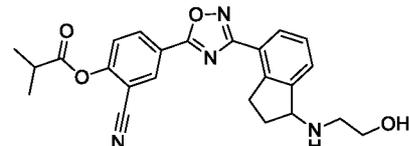
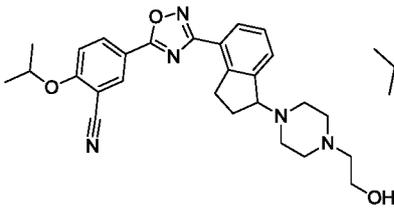
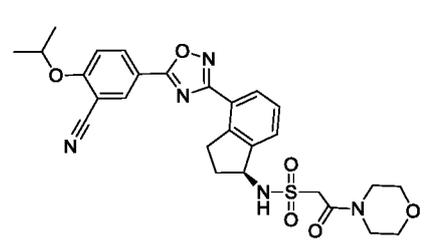
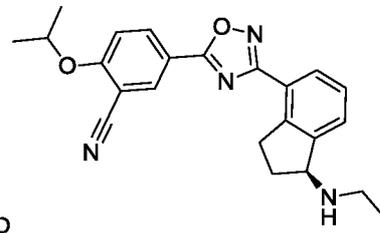
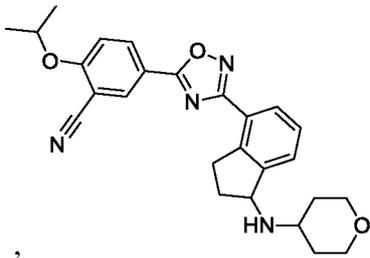
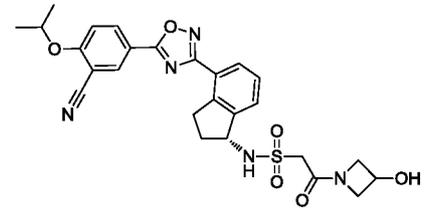
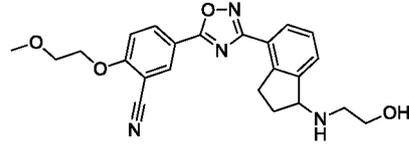
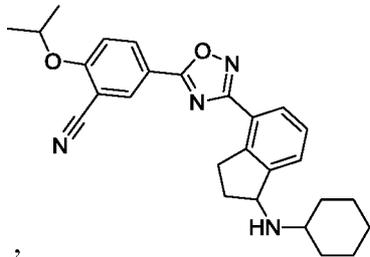
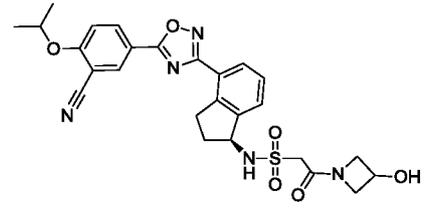
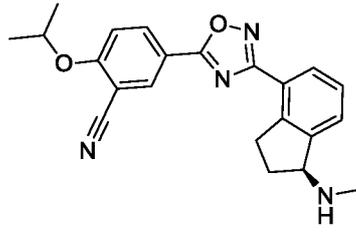
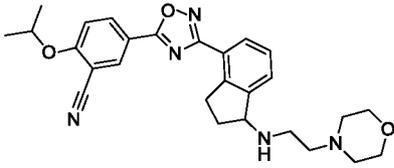
В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к одному или нескольким соединениям 1-253:

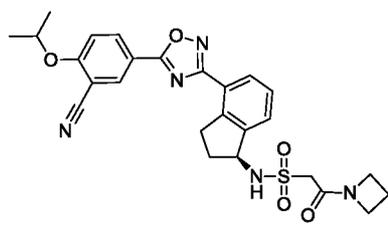
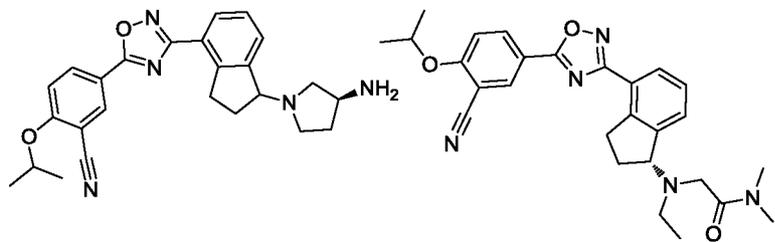
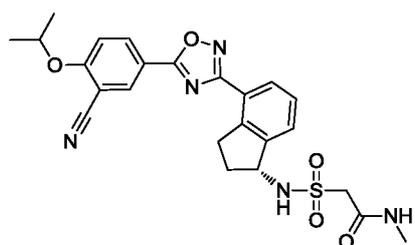
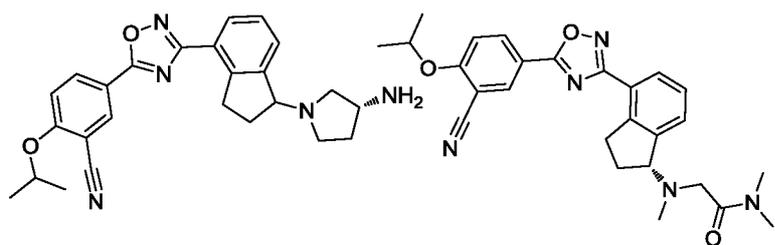
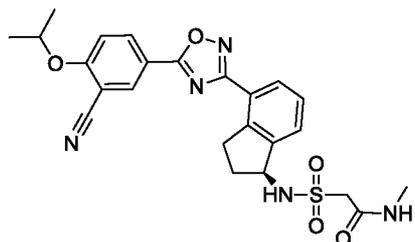
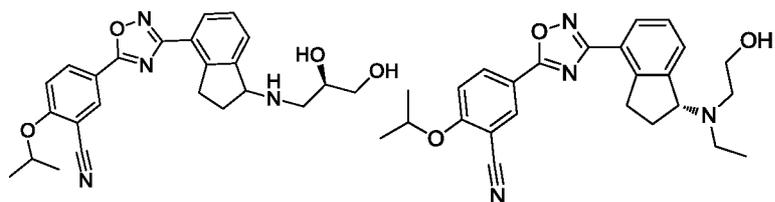
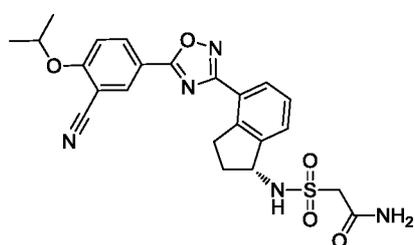
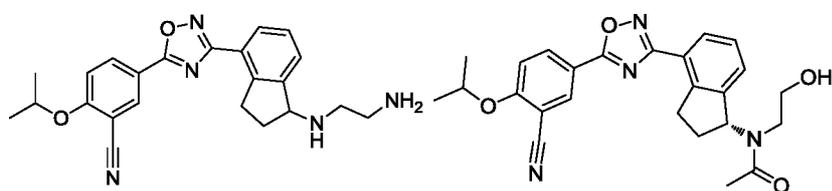
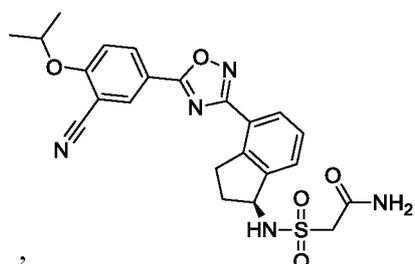
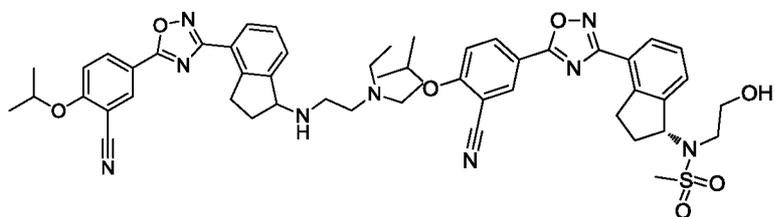
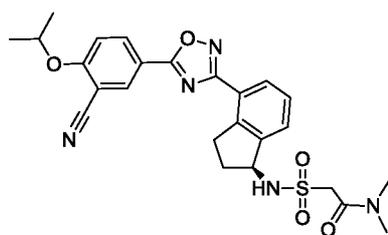
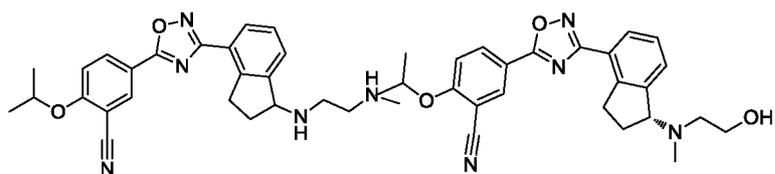


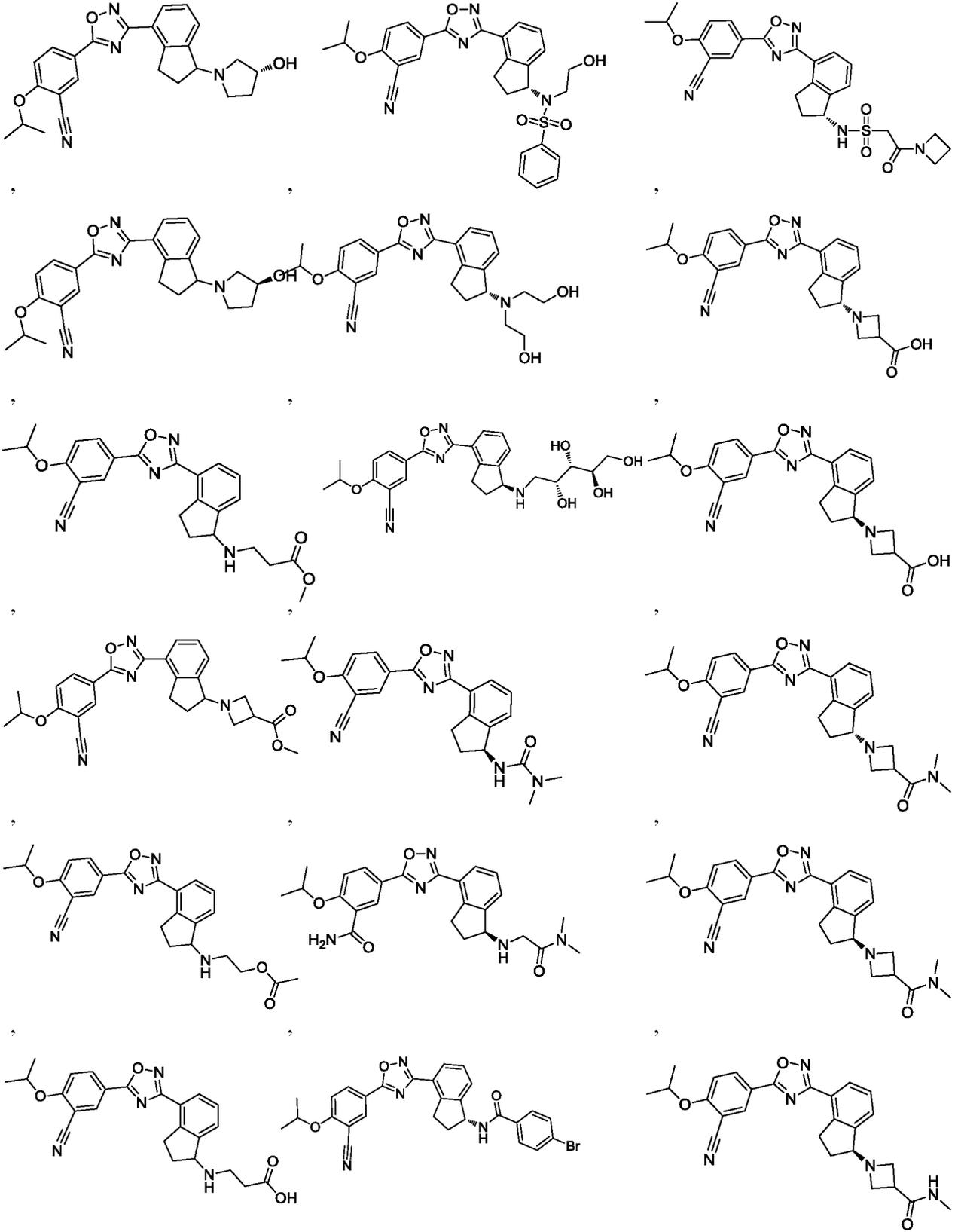


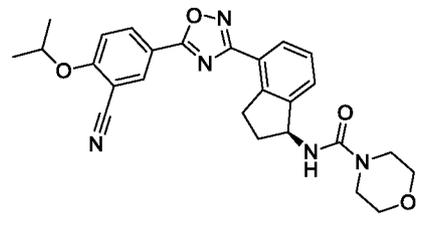
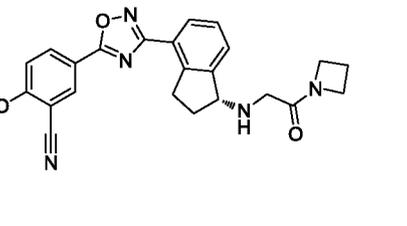
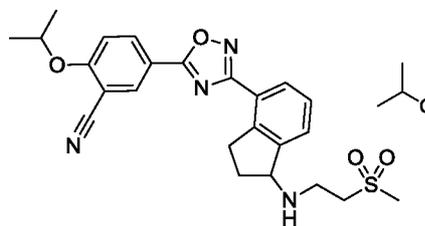
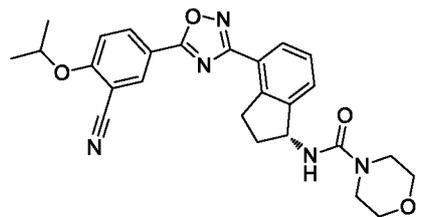
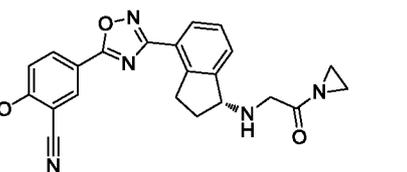
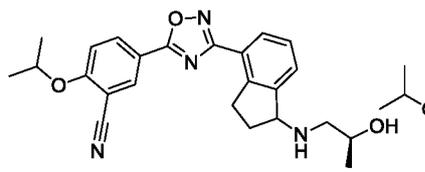
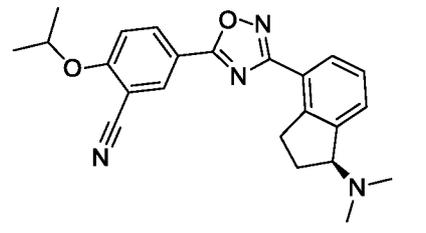
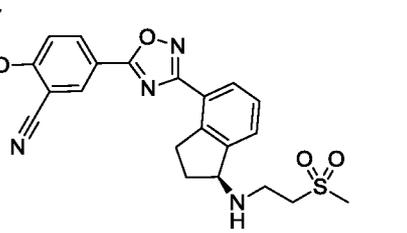
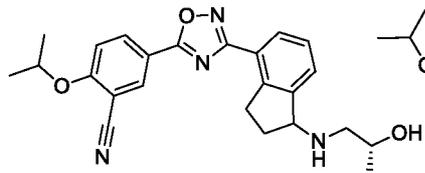
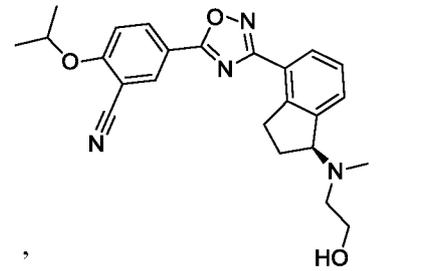
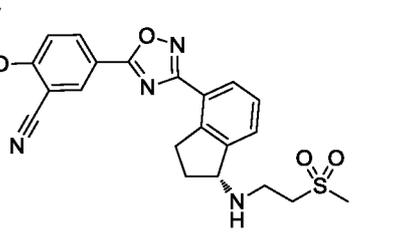
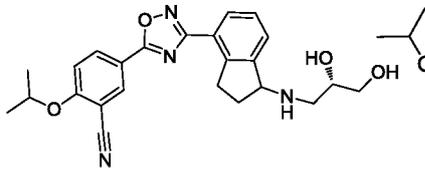
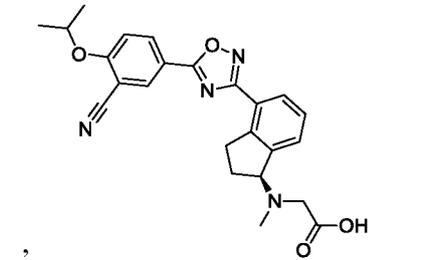
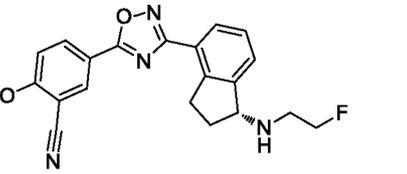
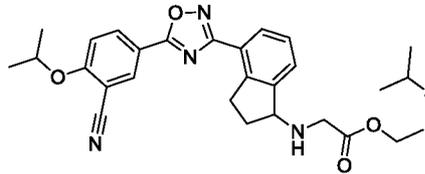
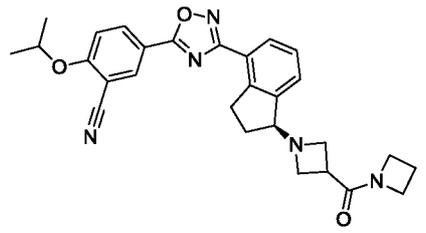
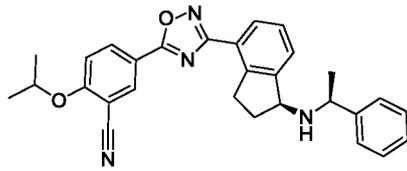
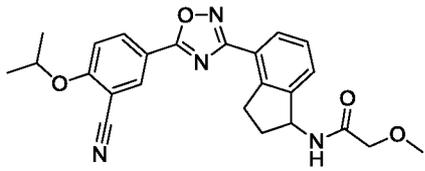


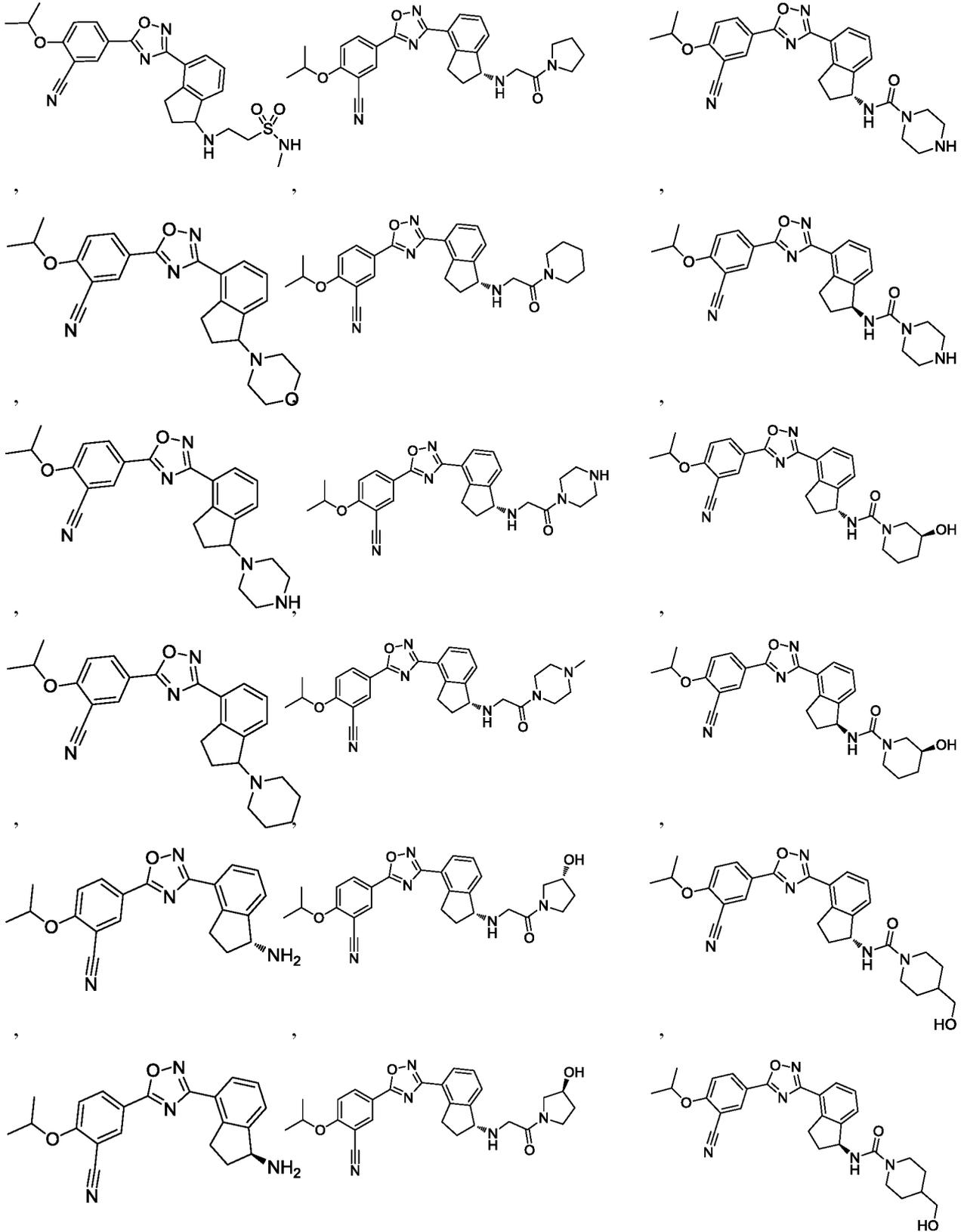


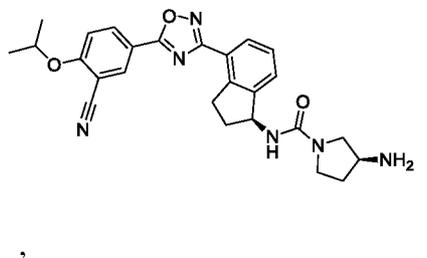
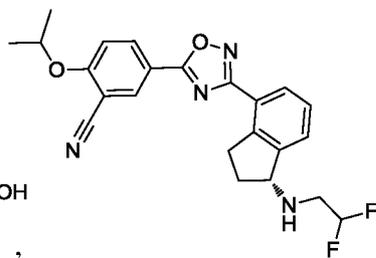
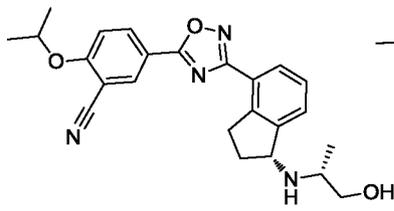
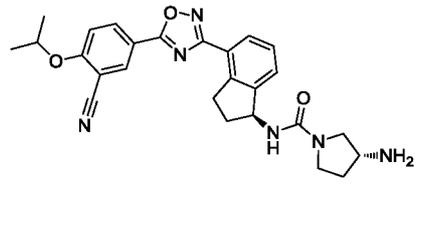
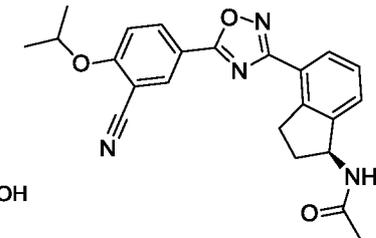
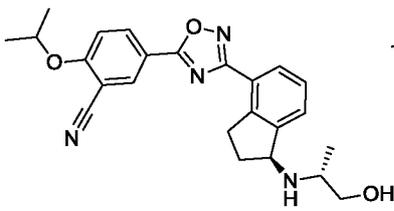
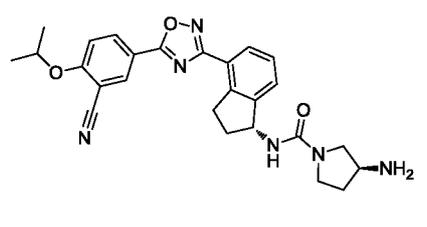
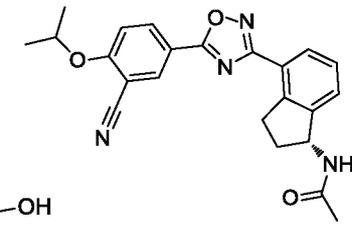
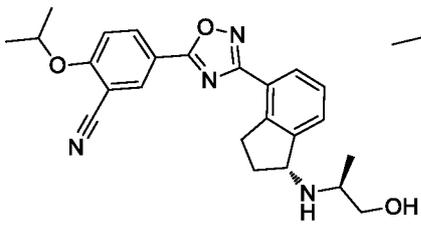
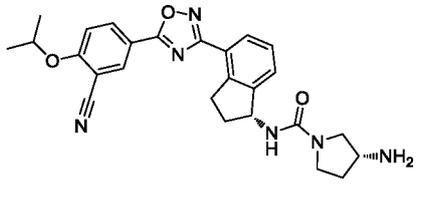
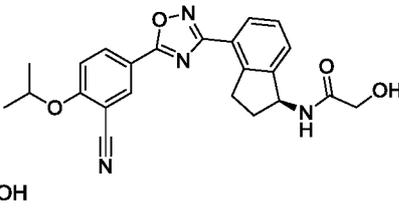
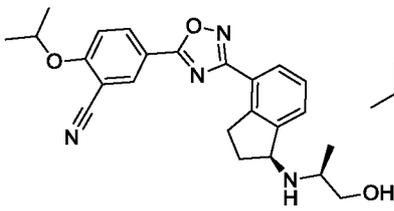
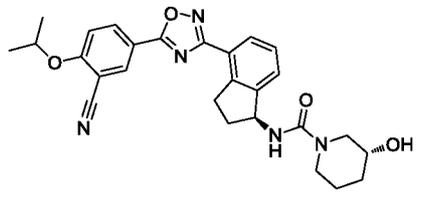
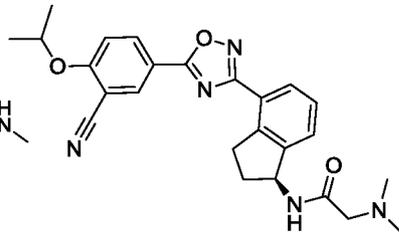
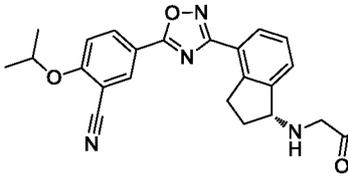
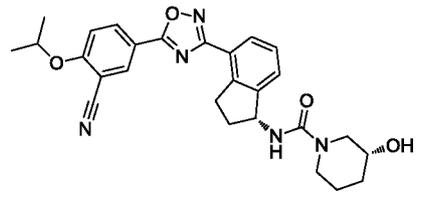
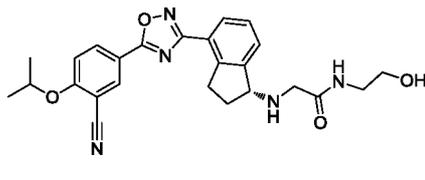
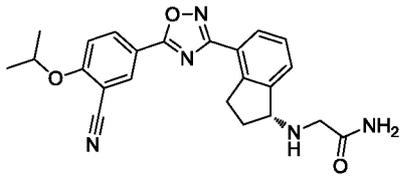


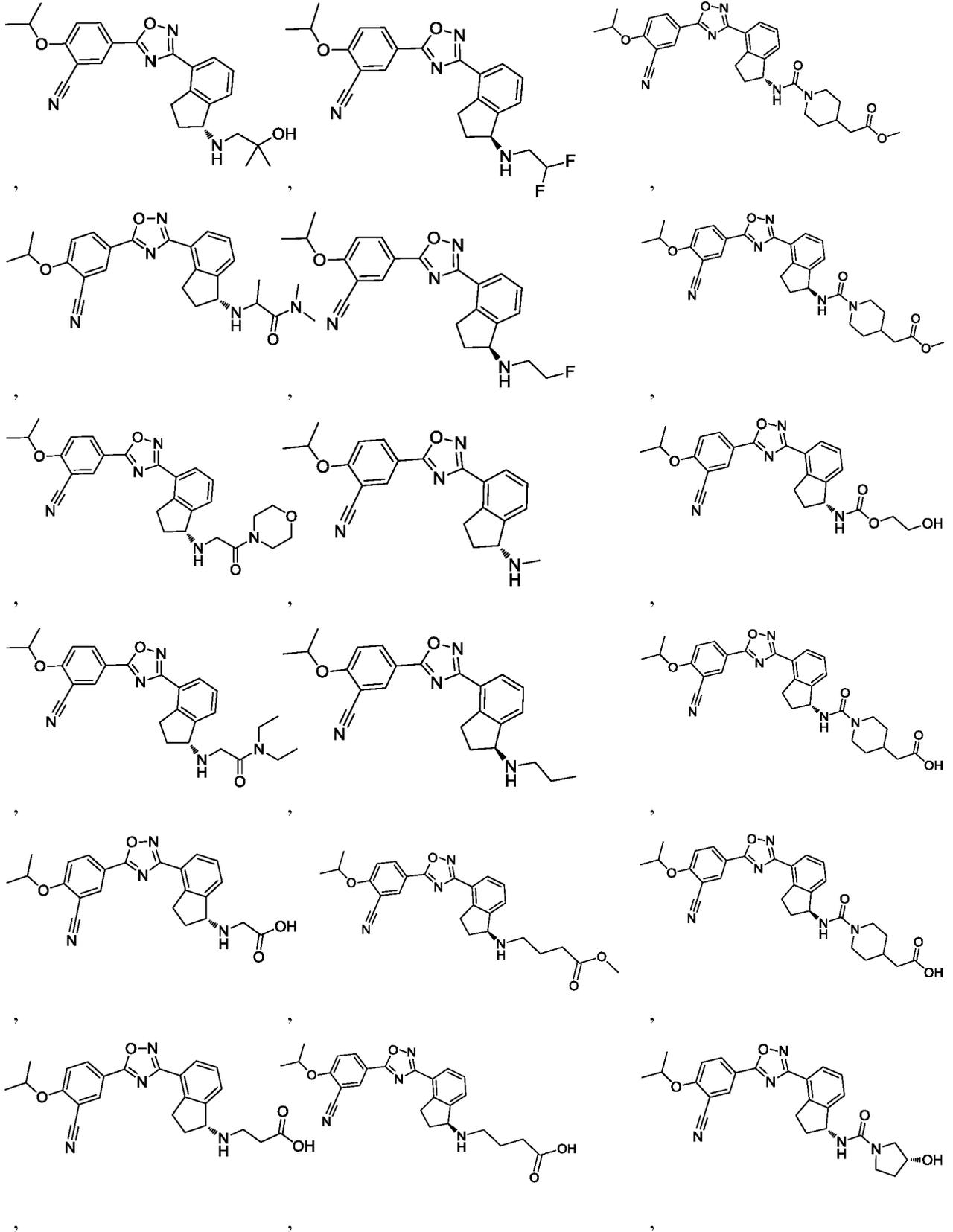


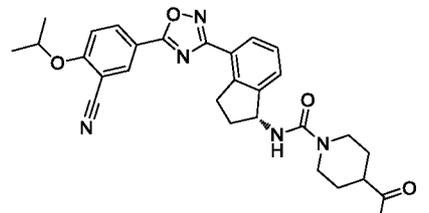
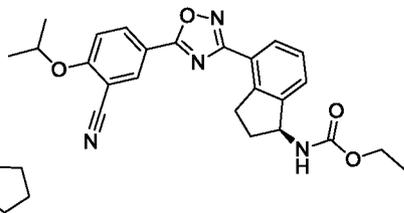
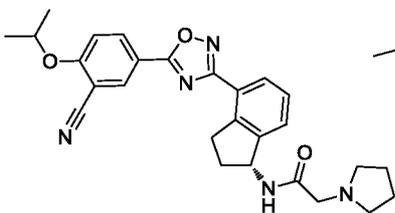
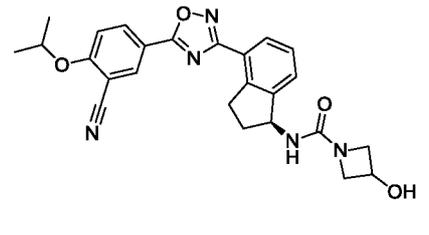
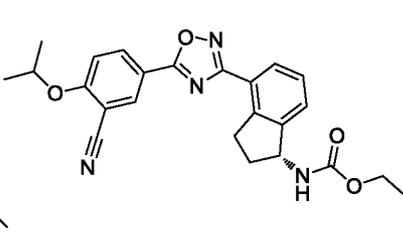
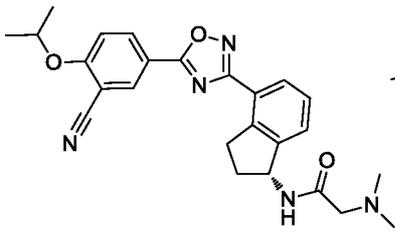
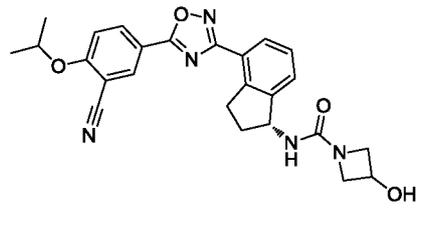
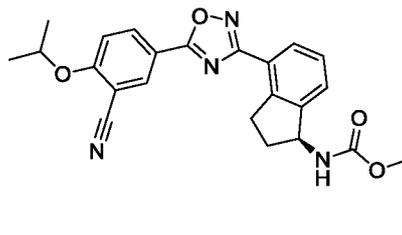
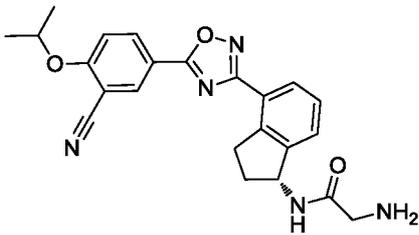
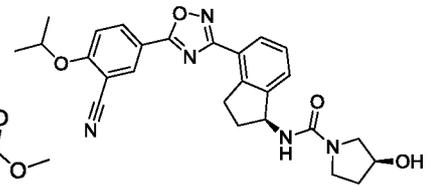
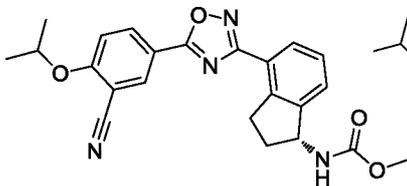
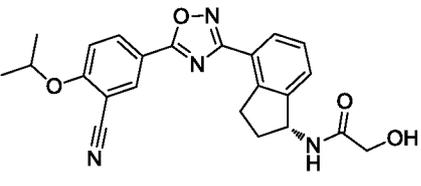
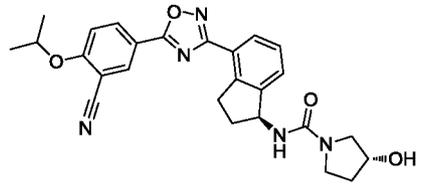
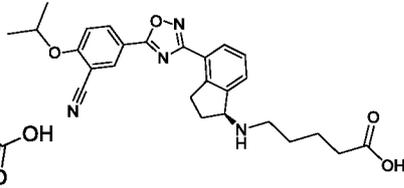
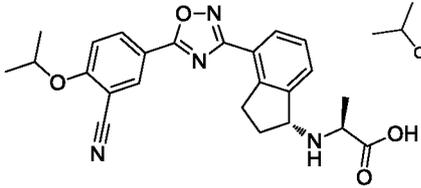
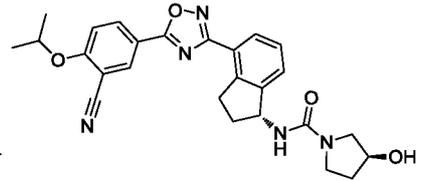
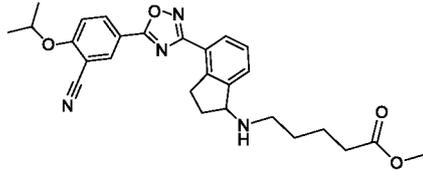
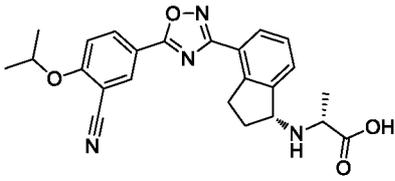


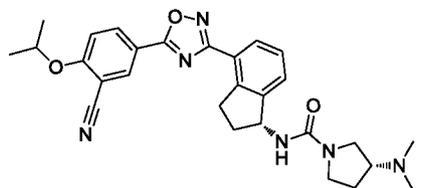
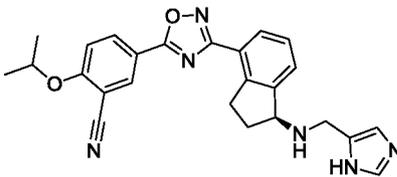
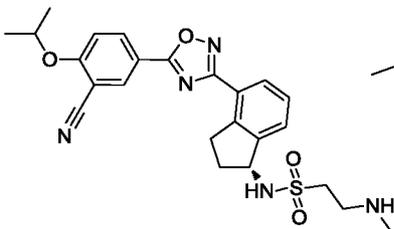
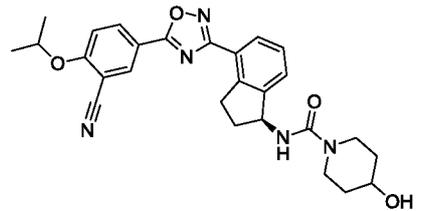
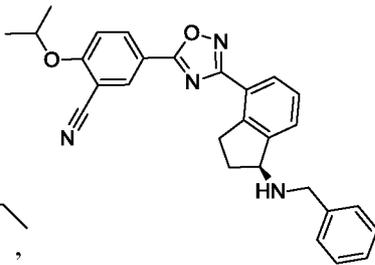
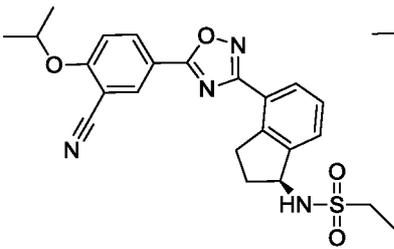
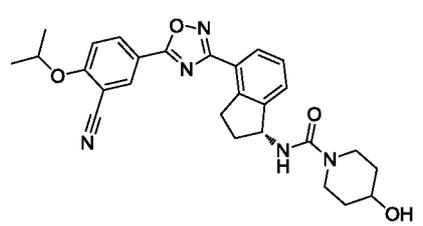
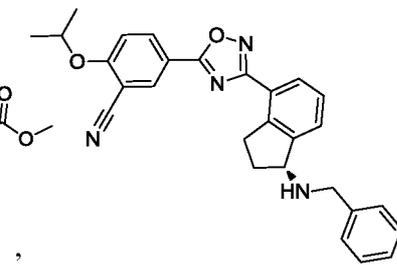
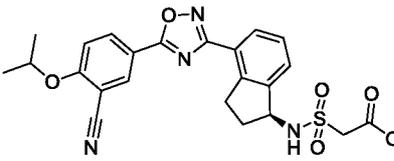
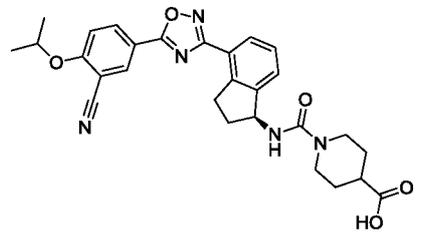
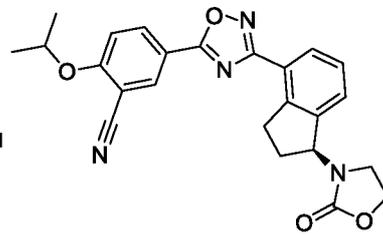
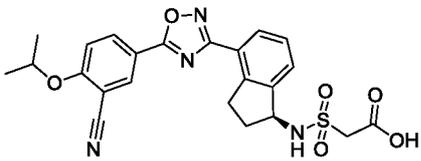
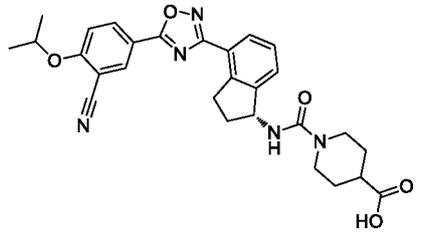
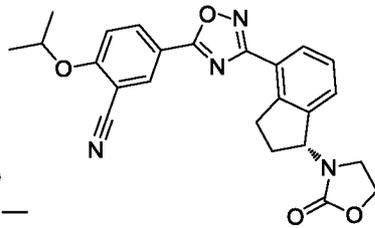
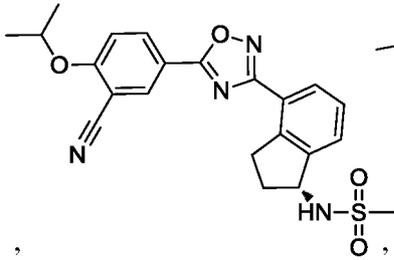
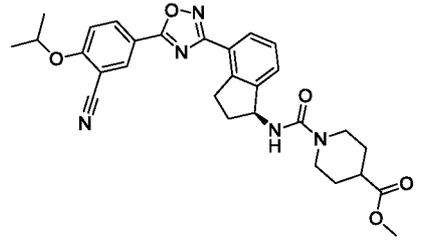
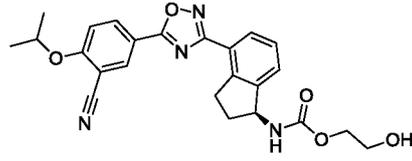
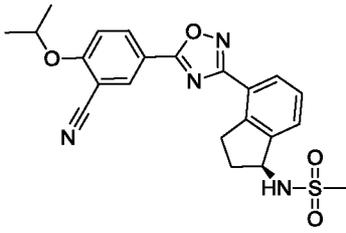


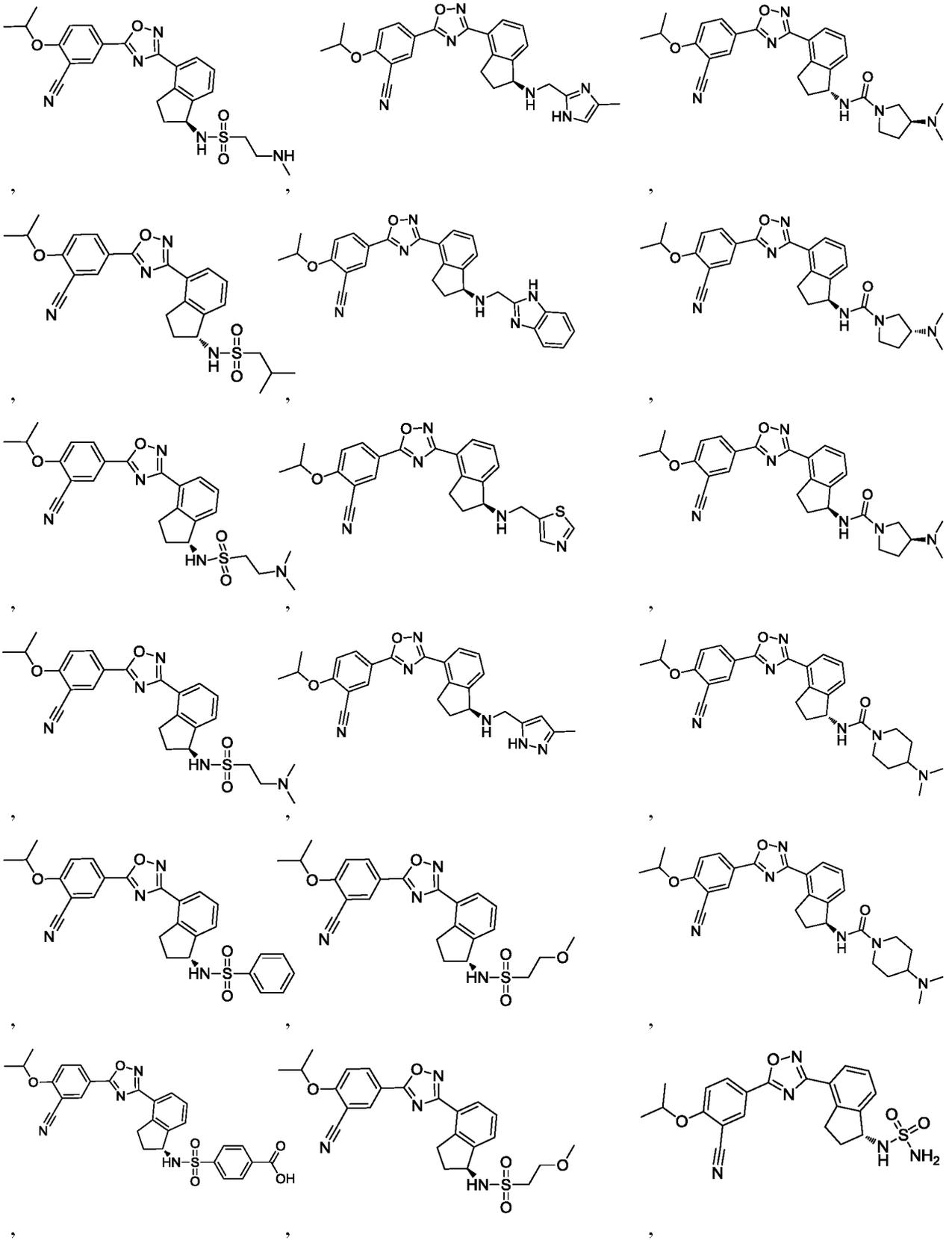


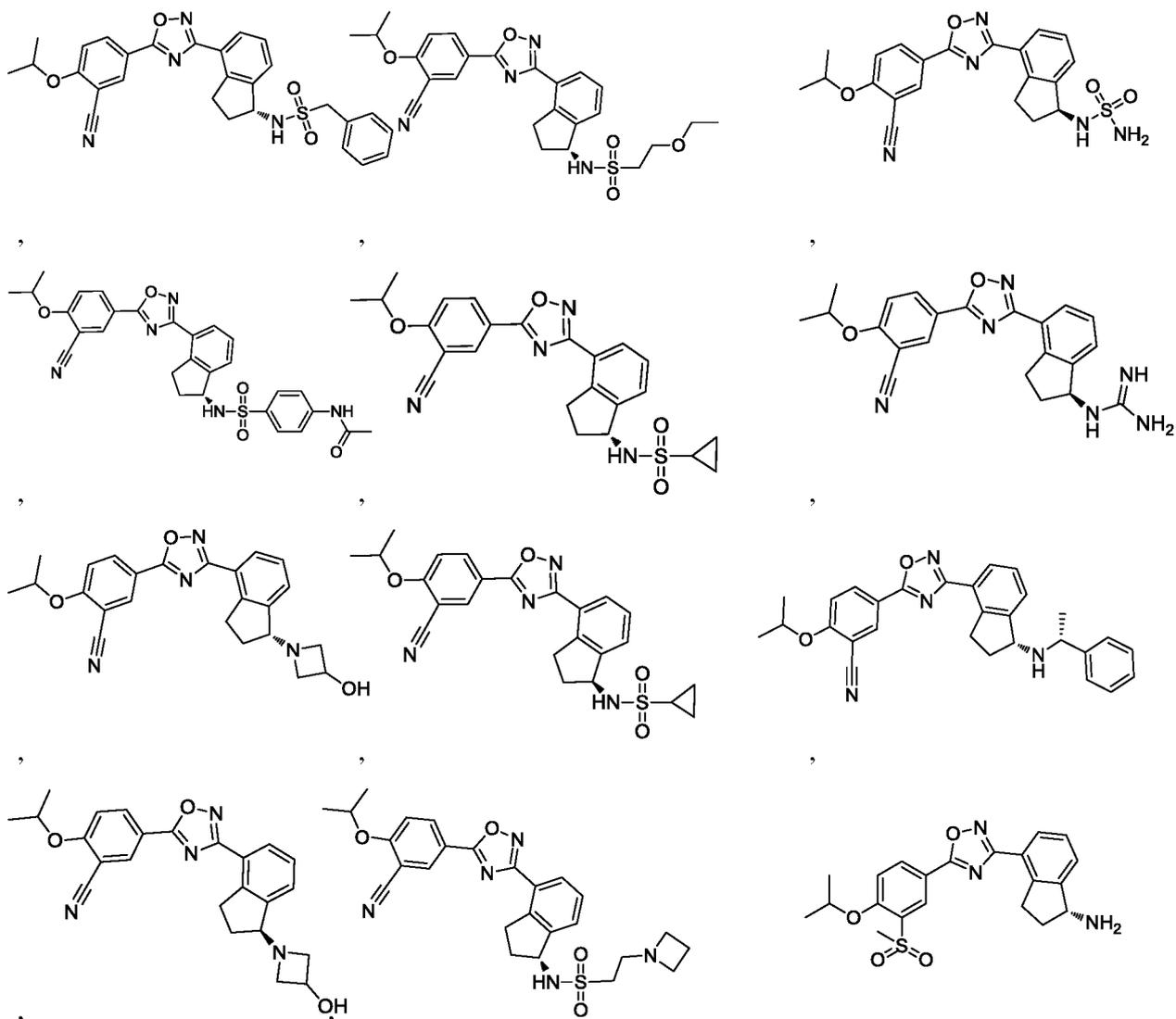












и



или любой его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру, сольвату, гидрату или пролекарству. В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из соединений 49, 50, 85, 86, 90, 91, 138, 139, 163, 164, 186, 187, 211, 234, 235 и 241 или любой его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, таутомеру, стереоизомеру, сольвату, гидрату, гомологу или пролекарству. В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к соединению 50, 86 или 139 или любой его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, таутомеру, сольвату, гидрату, гомологу или пролекарству. В

некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к соединению 163 или 186 или любой его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, таутомеру, сольвату, гидрату, гомологу или пролекарству. В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к соединению 211, 234 или 241 или любой фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, таутомеру, сольвату, гидрату, гомологу или пролекарству.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описано соединение формулы I, где соединение содержит по крайней мере один хиральный центр и является по существу энантиомерно чистым.

В других вариантах осуществления описана фармацевтическая композиция, включающая соединение по изобретению формулы I и подходящий эксципиент.

В других вариантах осуществления описана фармацевтическая комбинация, включающая соединение по изобретению и второе лекарственное средство. В других вариантах осуществления описана фармацевтическая комбинация, включающая соединение по изобретению и второе лекарственное средство, где второе лекарственное средство медицински показано для лечения рассеянного склероза, отторжения трансплантата или зрелого респираторного дистресс-синдрома.

В некоторых вариантах осуществления описан способ применения соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления описан способ активации или агонизма рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1 путем контактирования рецептора подтипа 1 с соединением по изобретению в эффективном количестве. В других вариантах осуществления описан способ активации или агонизма рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1 путем контактирования рецептора подтипа 1 с соединением по изобретению в эффективном количестве, где соединение активирует или агонизирует рецептор сфингозин-1-фосфата подтипа 1 в большей степени по сравнению с тем, как соединение активирует или агонизирует рецептор сфингозин-1-фосфата подтипа 3. В других вариантах осуществления описан способ активации или агонизма рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1 путем контактирования рецептора подтипа 1 с соединением по изобретению в эффективном количестве, где рецептор сфингозин-1-фосфата подтипа 1 находится в млекопитающем.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения злокачественности у пациента, которому медицински показана активация или агонизм рецептора

сфингозин-1-фосфата подтипа 1, путем введения соединения по изобретению в эффективном количестве пациенту с частотой и длительностью, достаточной для обеспечения благоприятного воздействия на пациента. В других вариантах осуществления описан способ лечения злокачественности у пациента, которому медицински показана активация или агонизм рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1, путем введения соединения по изобретению в эффективном количестве пациенту с частотой и длительностью, достаточной для обеспечения благоприятного воздействия на пациента, где медицински показана селективная активация или агонизм S1P подтипа 1 рецептора в отношении других подтипов рецептора S1P. В других вариантах осуществления описан способ лечения злокачественности у пациента, которому медицински показана активация или агонизм рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1, путем введения соединения по изобретению в эффективном количестве пациенту с частотой и длительностью, достаточной для обеспечения благоприятного воздействия на пациента, где злокачественность включает отторжение трансплантируемых органов или ткани; реакции «трансплантат против хозяина» при трансплантации; аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, острый респираторный дистресс-синдром; зрелый респираторный дистресс-синдром; грипп; рак; системную красную волчанку; тиреоидит Хашимото; лимфоцитный тиреоидит; рассеянный склероз; астенический бульбарный паралич; диабет I и II типа; увеит; задний увеит; увеит, связанный с болезнью Бехета; увеоменингеальный синдром; аллергический энцефаломиелит; хронические заболевания сосудов трансплантата; пост-инфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматизм и пост-инфекционный гломерулонефрит; воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи; кожные проявления иммунологически опосредованных заболеваний; псориаз; атопический дерматит; остеомиелит; контактный дерматит; экзематоидный дерматит; себорейный дерматит; красный плоский лишай; пузырчатку; буллезный пемфигоид; буллезный эпидермолиз; крапивницу; отек Квинке; васкулит; эритему; кожную эозинофилию; акне; алопецию; кератоконъюнктивит; весенний конъюнктивит; кератит; герпетический кератит; дистрофию эпителия роговицы; лейкому роговицы; окулярную пузырчатку; язву Мурена; язвенный кератит; склерит; офтальмопатию Грейвса; синдром Фогта-Коянаги-Харада; саркоидоз; аллергию на пыльцу; обратимое обструктивное заболевание дыхательных путей; бронхиальную астму; аллергическую астму; внутреннюю астму; внешнюю астму; пылевую астму; хроническую или

продолжительную астму; позднюю астму и гиперчувствительность дыхательных путей; бронхит; язву желудка; ишемическую болезнь кишечника; воспалительные заболевания кишечника; некротизирующий энтероколит; кишечные повреждения, связанные с термическими ожогами; глютенную болезнь; проктит; эозинофильный гастроэнтерит; мастоцитоз; болезнь Крона; неспецифический язвенный колит; сосудистые повреждения, вызванные ишемической болезнью и тромбозом; стенокардия; ожирение сердца; миокардит; инфаркт миокарда; артериосклероз; аортитный синдром; кахексию вследствие вирусного заболевания; сосудистый тромбоз; мигрень; насморк; экзему; интерстициальный нефрит; IgA-нефропатию; синдром Гудпасчера; гемолитико-уремический синдром; диабетическую нефропатию; гломерулосклероз; гломерулонефрит; множественный миозит; синдром Гийена-Барре; болезнь Меньера; полиневриты; множественные невриты; мононеврит; радикулопатии; гипертиреоз; базедову болезнь; тиреотоксикоз; чистую красную аплазию; апластическую анемию; гипопластическую анемию; идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру; аутоиммунную гемолитическую анемию; агранулоцитоз; злокачественную анемию; мегалобластную анемию; анеритроплазию; остеопороз; саркоидоз; миому легких; идиопатическую интерстициальную пневмонию; дерматомиозит; вульгарную лейкодерму; ихтиоз; фотоаллергическую чувствительность; лимфому кожных Т-клеток; узелковый полиартериит; хорею Гентингтона; хорею Сайденхама; злокачественные опухоли; склеродермию; гранулема Вегенера; синдром Шегрена; ожирение; эозинофильный фасцит; поражения десен, периодонта, альвеолярной кости; субстанцию *ossea dentis*; мужской тип облысения или алопеции *senilis*; мышечную дистрофию; пиодермию; синдром Сезари; хроническую недостаточность надпочечников; болезнь Аддисона; ишемическое реперфузионное повреждение органов, которое возникает при хранении; эндотоксический шок; псевдомембранозный колит; колит, вызванный радиацией или лекарственными препаратами; ишемическую острую почечную недостаточность; хроническую почечную недостаточность; рак легких; злокачественные лимфоидные происхождения; острый или хронический лимфолейкоз; лейкоз; лимфому; псориаз; воспалительные повреждения легких; эмфизему легких; катаракту; сидероз; пигментный ретинит; старческую дегенерацию желтого пятна; витреальные рубцы; воспалительные заболевания глаз; щелочные ожоги роговицы; дерматитную эритему; буллезный дерматит; устойчивый дерматит; гингивит; пародонтит; сепсис; панкреатит; канцерогенез; метастазирующий рак;

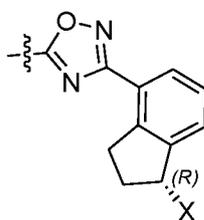
гипобаропатию; аутоиммунный гепатит; первичный билиарный цирроз; склерозирующий холангит; частичную резекцию печени; острый некроз печени; цирроз печени; алкогольный цирроз печени; печеночную недостаточность; скоротечную печеночную недостаточность; позднюю печеночную недостаточность; «острую-в-хроническую» печеночную недостаточность. В других вариантах осуществления злокачественность представляет собой одно или несколько состояний: отторжение трансплантируемых органов или тканей; заболевания трансплантат против хозяина, вызванные трансплантацией; аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, миастению; аллергия на пыльцу; диабет I типа; предотвращение псориаза; болезнь Крона; язвенный колит; острый респираторный дистресс-синдром; зрелый респираторный дистресс-синдром; грипп; пост-инфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматизм и пост-инфекционный гломерулонефрит; и метастазы рака. В других вариантах осуществления злокачественность представляет собой одно из состояний: грипп, язвенный колит, рассеянный склероз, отторжение трансплантата, острый респираторный дистресс-синдром или зрелый респираторный дистресс-синдром.

В некоторых вариантах осуществления описаны способы применения соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства, подходящего для лечения нарушения или злокачественности, в которых медицински показана активация или ингибирование рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1.

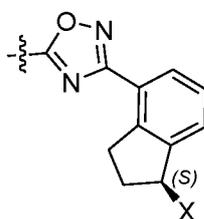
В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу хирального синтеза соединения, включающего индановую группу, имеющего хиральный атом углерода в пятичленном кольце индановой группы, где соединение энантиомерно обогащено относительно хирального атома углерода. В таких вариантах осуществления способ по изобретению включает стадии (i) обеспечения соединения, содержащего индановую группу, где атом углерода в пятичленном кольце индановой группы, где необходимо хиральное замещение, имеет оксогруппу, замещающую такой атом углерода; и (ii) реакции такого соединения с хиральным реагентом, выбранным из группы, включающей оксаборолидин Кори-Бакши-Шибаты и хиральный сульфинамид формы $RS(=O)NH_2$, где R представляет собой объемную группу [например трет-бутил]. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой трет-бутил, втор-бутил, изопропил, циклопропил, адамантил, C_{3-6} разветвленный алкил или необязательно мостиковый C_{3-8} циклоалкил. В некоторых таких вариантах

осуществления хиральный реагент представляет собой оксазаборолидин Кори-Бакши-Шибаты и соединение, содержащее индановую группу, энантимерно обогащено относительно связи углерод-кислород кольцевого атома углерода пятичленного кольца индановой группы. В других вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой (*R*)-(-)-(2)-метил-CBS-оксазаборолидин или (*S*)-(-)-(2)-метил-CBS-оксазаборолидин.

В некоторых таких вариантах осуществления соединение, содержащее индановую группу, имеющее хиральный атом углерода в пятичленном кольце индановой группы, представляет собой соединение, содержащее оксадиазолиндановую группу, имеющее хиральный атом углерода в пятичленном кольце индановой группы формулы III-R или III-S:

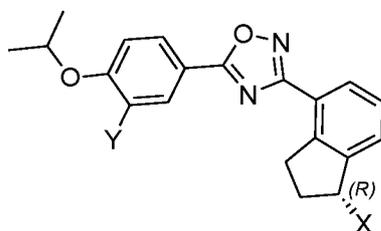


III-R

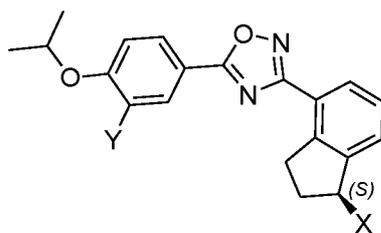


III-S

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу хирального синтеза соединения формулы I-R или I-S или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, гомолога, гидрата или сольвата:



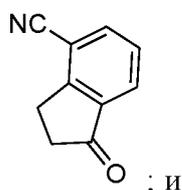
I-R



I-S

где X и Y являются такими, как определено выше, и где соединение энантимерно обогащено относительно хирального атома углерода. В таких вариантах осуществления способ по изобретению включает стадии:

(i) обеспечения соединения:



(ii) реакции такого соединения с хиральным реагентом, выбранным из группы, содержащей оксаборолидин Кори-Бакши-Шибаты и хиральный сульфинамид формы $RS(=O)NH_2$, где R представляет собой объемную группу [например трет-бутил, разветвленный алкил или циклоалкил]; и

(iii) образования хирального центра при атоме углерода индановой группы, ранее связанным с оксогруппой, реакцией такого соединения с подходящим восстанавливающим агентом вместе с хиральным реагентом на стадии (ii) или реакцией полученного соединения с подходящим восстанавливающим агентом.

В некоторых таких вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой оксаборолидин Кори-Бакши-Шибаты и X представляет собой $-OR'''$. В других вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой (R)-(-)-(2)-метил-CBS-оксаборолидин или (S)-(-)-(2)-метил-CBS-оксаборолидин.

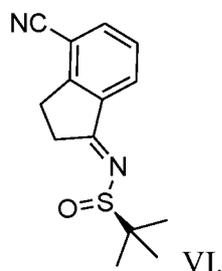
В некоторых таких вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой $RS(=O)NH_2$, где R представляет собой разветвленный алкил или циклоалкил и X представляет собой $-NR'R''$. В других таких вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой трет-Bu-S(=O)NH₂.

В некоторых таких вариантах осуществления подходящий восстанавливающий реагент включает боргидрид, такой как BH_3-DMS или $NaBH_4$.

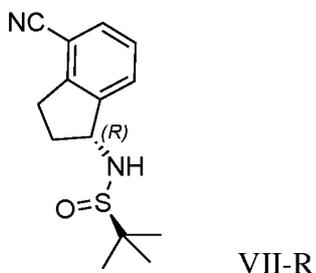
Дополнительные стадии получения таких соединений могут быть взяты из описанных здесь способов синтеза, включая перекристаллизацию и другие способы очистки.

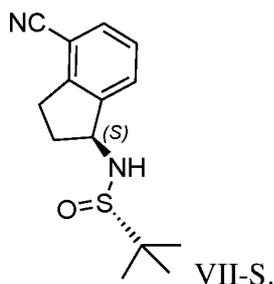
В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к способу синтеза хирального соединения по изобретению (i) обеспечением соединения, содержащего индановую группу, где кольцевой атом углерода пятичленного кольца индановой группы, где необходимо хиральное замещение, имеет оксогруппу, замещающую такой атом углерода; (ii) реакцией такого соединения с хиральным реагентом, выбранным из группы, состоящей из оксаборолидина Кори-Бакши-Шибаты и хирального сульфинамида формы $RS(=O)NH_2$, где R представляет собой объемный агент [например трет-бутил или другой разветвленный алкил или циклоалкил]; и (iii) образованием хирального центра при атоме углерода индановой группы, ранее связанным с оксогруппой, реакцией такого соединения с подходящим восстанавливающим агентом вместе с хиральным реагентом на стадии (ii) или реакцией полученного соединения с подходящим восстанавливающим агентом.

В некоторых вариантах осуществления соединения, содержащее индановую группу, полученное на стадии (i), контактирует с хиральным реагентом с получением на стадии (ii) соединения формулы VI:



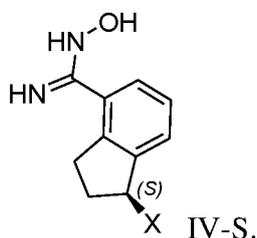
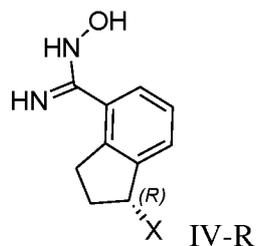
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы VII-R или VII-S получают на стадии (iii):





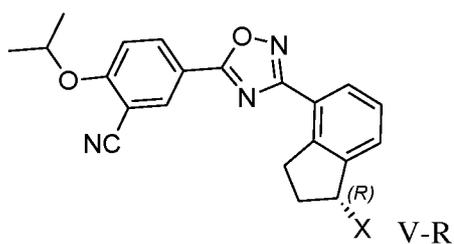
В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее индановую группу, на стадии (i) имеет цианозаместитель в 4-положении инданового кольца.

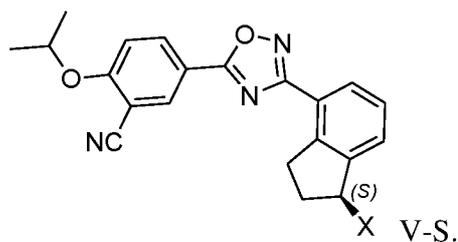
В некоторых вариантах осуществления способ также включает стадию (iv) обработки соединения с хиральным центром атома углерода индановой группы, полученного на стадии (iii), гидроксиламином или гидрохлоридом гидроксиламина для превращения цианозаместителя в гидроксиамидин в 4-положении индановой группы соединения, имеющего формулу IV-R или IV-S:



В других вариантах осуществления стадию (iv) осуществляют в присутствии основания.

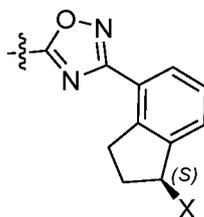
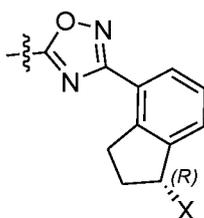
В некоторых вариантах осуществления способ также включает стадию (v) контактирования соединения формулы IV-R или IV-S с замещенной бензойной кислотой и конденсирующим реагентом с получением соединения формулы V-R или V-S:





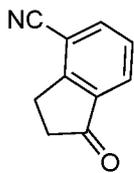
В других вариантах осуществления конденсирующий реагент, используемый на стадии (v), представляет собой смесь, включающую гидроксibenзотриазол (HOBt) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC). Другие подходящие конденсирующие реагенты, например, HOAt, HATU, HBTU, HOObt, могут использоваться в реакции по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления соединение, включающее индановую группу, имеющее хиральный атом углерода в пятичленном кольце индановой группы, представляет собой соединение формулы III-R или III-S:



В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, содержащему индановую группу, имеющему хиральный атом углерода в пятичленном кольце индановой группы по описанию.

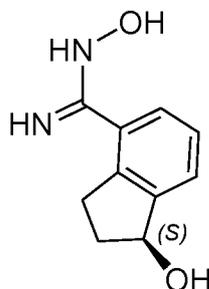
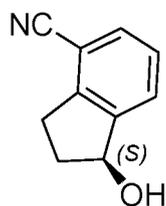
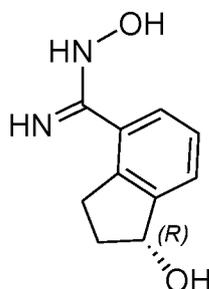
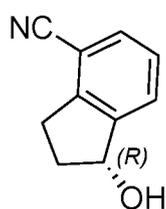
В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее индановую группу, где кольцевой атом углерода пятичленного кольца индановой группы, где необходимо хиральное замещение, имеет оксогруппу, замещающую такой атом углерода, имеет формулу:



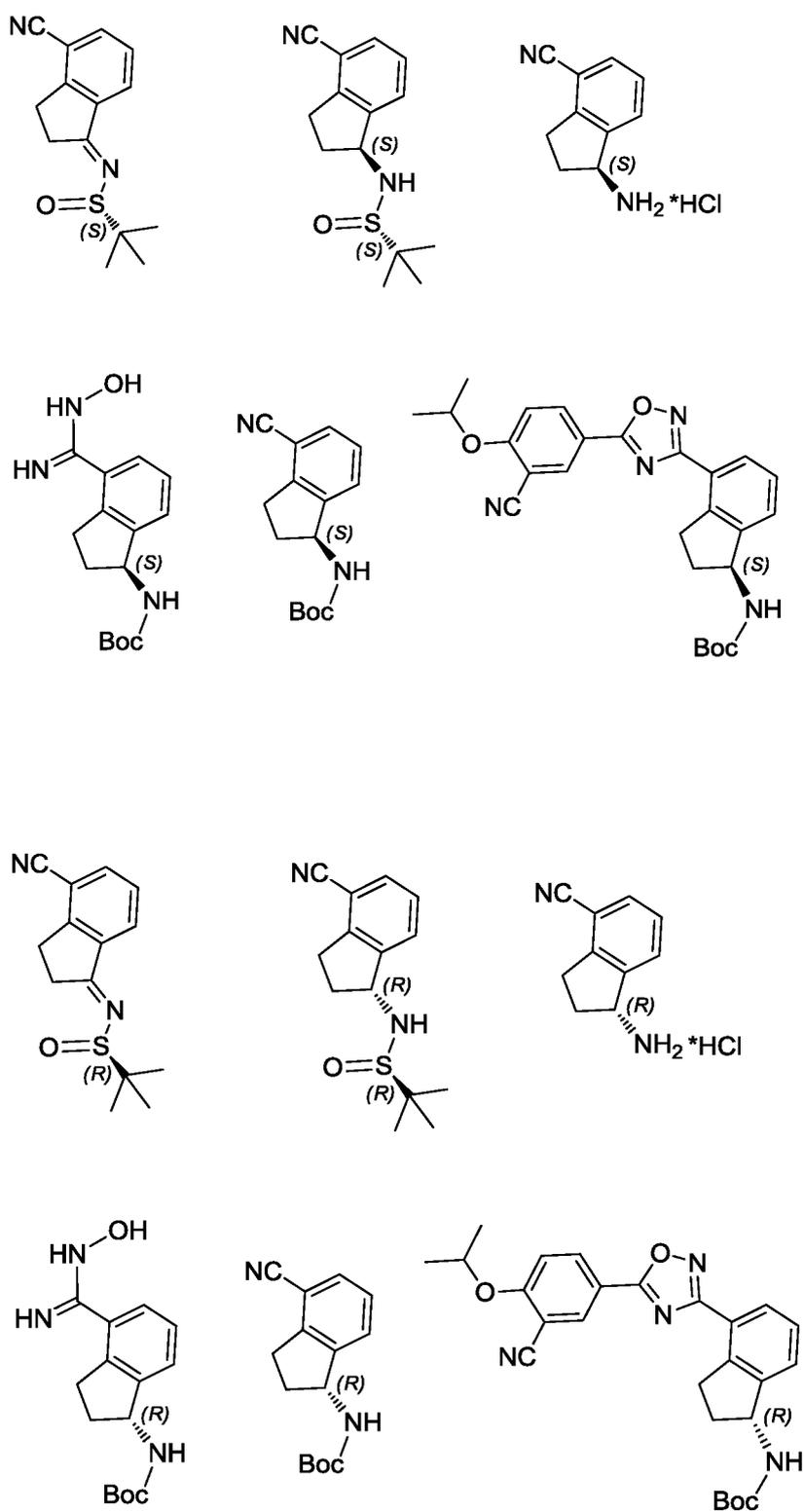
В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к способу хирального синтеза хирального соединения, включающего индановую группу с хиральным атомом углерода в пятичленном кольце индановой группы, или хирального соединения, включающего оксадиазол-индановую группу с хиральным атомом углерода в пятичленном кольце индановой группы, где хиральное соединение энантимерно обогащено по крайней мере на 75%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%.

В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к способу получения хирального соединения по изобретению, которое энантимерно обогащено по крайней мере на 75%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, которые могут быть промежуточными соединениями для описанных здесь способов хирального синтеза. В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к одному или нескольким следующим соединениям:



В некоторых других таких вариантах осуществления изобретение относится к одному или нескольким следующим соединениям:



В некоторых вариантах осуществления описан способ получения соединения, включающего индановую группу, имеющего хиральный атом углерода в пятичленном

кольце индановой группы, где соединение энантиомерно обогащено в отношении хирального атома углерода. В некоторых вариантах осуществления описан способ, включающий стадию обеспечения соединения описанных здесь структур.

Защитные группы могут делать химические группы инертными для конкретных реакционных условий, и могут прикрепляться и удаляться из такой группы молекулы без существенного повреждения остатка молекулы. Специалистам в данной области техники известны подходящие защитные группы для применения в способах синтеза по изобретению. См., например, книгу Greene и Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^{-ое} издание, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Как используется в описании и формуле изобретения, формы единственного числа включают множественные формы, если из контекста ясно не предполагается иное.

Как используется здесь, "пациент" (в отношении лечения) означает млекопитающих и немлекопитающих. Млекопитающие включают, например, людей; нечеловекообразных приматов, например, приматов и обезьян; крупный рогатый скот; лошадей; овец и коз. Немлекопитающие включают, например, рыб и птиц.

Используемый здесь термин "S1P₁" относится к подтипу 1 рецептора сфингозин-1-фосфата, в то время как другие подтипы рецептора сфингозин-1-фосфата обозначены соответствующим образом, например, рецептор сфингозин-1-фосфата подтипа 3 обозначен как "S1P₃".

«Рецептор», как хорошо известно в данной области, представляет собой биомолекулярную группу, обычно содержащую белок, который специфически связывает структурный класс лигандов или единичный нативный лиганд в живом организме, связывание с которыми заставляет рецептор преобразовывать связывающий сигнал в другой вид биологического действия, такой как сигнализация клетки, в которой произошло связывание, которой заставляет клетки изменять свою функцию в некоторой степени. Примером трансдукции является рецепторное связывание лиганда, вызывающее изменение активности "G-белка" в цитоплазме живой клетки. Любая молекула, естественным или нет, что связывает рецептор и активирует его для передачи сигнала, называется «состязания» или «активатор». Любая молекула, природная или нет, которая связывается с рецептором, но не вызывает передачи сигнала, и которая может блокировать связывание агонистов и их последующую передачу сигнала, называется "антагонистом".

"Соединение S1P₁" или "агонист S1P₁" или "активатор S1P₁" или "ингибитор S1P₁" или "антагонист S1P₁" являются терминами, используемыми здесь для описанных соединений, которые взаимодействуют в некотором роде с рецептором S1P подтипа 1. Они могут быть агонистами или активаторами, или они могут быть антагонистами или ингибиторами. "Соединение S1P₁" по изобретению могут обладать селективным действием на подтип 1 S1P рецепторного семейства, например соединение по изобретению может работать при более низкой концентрации в отношении подтипа 1 S1P рецепторного семейства по сравнению с другими подтипами S1P рецепторного семейства, в частности, "соединение S1P₁" по изобретению могут селективно воздействовать на подтип 1 рецепторов по сравнению с их действием на подтип 3 или рецепторы "S1P₃".

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению являются ортостатическими агонистами. В некоторых других вариантах осуществления соединения по изобретению являются аллостерическими агонистами. Агонисты рецептора могут быть классифицированы как ортостерические или аллостерические. Ортостерические агонисты связываются с сайтом рецептора, что существенно перекрывается со связыванием природного лиганда и повторяет ключевые взаимодействия рецептора с природным лигандом. Ортостерические агонисты активируют рецептор с помощью молекулярного механизма, похожего на природный лиганд, и будут конкурировать с природным лигандом, и будут конкурентно антагонизироваться фармакологическими средствами, которые являются конкурентными антагонистами для природного лиганда. Аллостерические агонисты связываются с сайтом рецептора, что вызывает некоторые существенные взаимодействия, которые не перекрываются частично или полностью естественным лигандом. Аллостерические агонисты являются истинными агонистами и не являются аллостерическими усилителями. Следовательно, они активируют сигнализацию рецептора отдельно и без необходимости субмаксимальной концентрации природного лиганда. Аллостерические агонисты могут быть идентифицированы, когда известно, что антагонист является конкурентоспособными относительно ортостерического лиганда, показывающего неконкурентный антагонизм. Сайт аллостерического агониста может отражаться на рецепторном мутагенезе. Введение точечных мутаций в рецепторы, которые сохраняют рецепторную активацию аллостерическим агонистом, тогда как ослабление или отмена передачи сигнала, индуцированного ортостерическим

агонистом или наоборот, обеспечивает формальные доказательства различия во взаимодействиях связывания. Ортостерические агонисты могут дестабилизировать структуры и конформации GPCR, в то время как аллостерические агонисты могут стабилизировать или дестабилизировать структуры и конформации GPCR.

Аллостерические агонисты, в силу их различных взаимодействий с рецептором, могут быть фармацевтически полезны, поскольку аллостерический сайт может предоставлять дополнительные возможности для активности агониста и селективности в соответствующем семействе подтипов рецептора, которые разделяют аналогичный ортостерический лиганд. Кроме того, аллостерический сайт может потребовать различные физико-химические свойства агонистов по сравнению с ортостерическим лигандом. Эти химико-физические свойства, в том числе гидрофобность, ароматичность, распределение заряда и растворимость, могут также обеспечивать преимущества при производстве агонистов различных профилей фармакокинетики, биодоступности, распределения и метаболизма, которые способствуют разработке эффективных фармацевтических веществ.

Термин "по существу", как здесь используется, означает полностью или почти полностью, например, композиция, которая является "по существу свободной" от компонента, не содержит ни одного компонента или содержит такое следовое количество, что любое соответствующее функциональное свойство композиции не зависит от присутствия следового количества, или если соединение является "по существу чистым", то присутствуют лишь незначительные следы примесей.

По существу энантимерно чистый обозначает уровень энантиомерного обогащения одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру, по крайней мере 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%.

"Лечение" или "лечить" здесь относится к облегчению симптомов, связанных с расстройствами или заболеваниями, или ингибирование дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или предупреждение или профилактику заболевания или расстройства.

Выражение "эффективное количество", когда используется для описания применения соединения по изобретению для обеспечения лечения пациентов, страдающих расстройствами или злокачественностями, опосредованными рецептором сфингозин-1-фосфата подтипа 1, относится к количеству соединения по изобретению, которое является эффективным для связывания в качестве агонистов или антагонистов

рецептора S1P₁ в тканях человека, где S1P₁ участвует в нарушении, при котором такое связывание происходит на уровне, необходимом для обеспечения полезного терапевтического воздействия на пациента. Аналогично, как здесь используется, "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" соединения по изобретению относится к количеству соединения, которое облегчает, в целом или в части, симптомы, связанные с нарушением или состоянием, или останавливает или замедляет дальнейшее прогрессирование или ухудшение этих симптомов, или препятствует или обеспечивает профилактику нарушения или состояния. В частности, "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, при дозах и в течение определенного необходимого времени, для достижения желаемого терапевтического результата, действуя как агонист активности рецептора сфингозин-1-фосфата подтипа 1 (S1P₁). Терапевтически эффективное количество является также тем, при котором токсичные или вредные эффекты соединения по изобретению превышают терапевтически благоприятные эффекты. Например, в контексте лечения злокачественности, опосредованной активацией S1P₁, терапевтически эффективное количество агониста S1P₁ по изобретению представляет собой количество, достаточное для контроля злокачественностью, чтобы смягчить ход злокачественности, или для облегчения симптомов злокачественности. Примеры злокачественностей, которые могут быть излечены, включают рассеянный склероз, отторжение трансплантата, взрослый респираторный дистресс-синдром.

Заболевания, нарушения и состояния, которые могут лечиться соединениями по изобретению, включают отторжение трансплантируемых органов или ткани; реакции «трансплантат против хозяина» при трансплантации; аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит; острый респираторный дистресс-синдром; зрелый респираторный дистресс-синдром; грипп; рак; системную красную волчанку; тиреоидит Хашимото; лимфоцитный тиреоидит; рассеянный склероз; астенический бульбарный паралич; диабет I и II типа; увеит; задний увеит; увеит, связанный с болезнью Бехета; увеоменингеальный синдром; аллергический энцефаломиелит; хронические заболевания сосудов трансплантата; пост-инфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматизм и пост-инфекционный гломерулонефрит; воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи; кожные проявления иммунологически опосредованных заболеваний; псориаз; атопический дерматит; остеомиелит; контактный дерматит; экзематоидный дерматит; себорейный дерматит; красный

плоский лишай; пузырчатку; буллезный пемфигоид; буллезный эпидермолиз; крапивницу; отек Квинке; васкулит; эритему; кожную эозинофилию; акне; алопецию; кератоконъюнктивит; весенний конъюнктивит; кератит; герпетический кератит; дистрофию эпителия роговицы; лейкому роговицы; окулярную пузырчатку; язву Мурена; язвенный кератит; склерит; офтальмопатию Грейвса; синдром Фогта-Коянаги-Харада; саркоидоз; аллергию на пыльцу; обратимое обструктивное заболевание дыхательных путей; бронхиальную астму; аллергическую астму; внутреннюю астму; внешнюю астму; пылевую астму; хроническую или продолжительную астму; позднюю астму и гиперчувствительность дыхательных путей; бронхит; язву желудка; ишемическую болезнь кишечника; воспалительные заболевания кишечника; некротизирующий энтероколит; кишечные повреждения, связанные с термическими ожогами; глютеновую болезнь; проктит; эозинофильный гастроэнтерит; мастоцитоз; болезнь Крона; неспецифический язвенный колит; сосудистые повреждения, вызванные ишемической болезнью и тромбозом; стеросклероз; ожирение сердца; миокардит; инфаркт миокарда; артериосклероз; аортитный синдром; кахексию вследствие вирусного заболевания; сосудистый тромбоз; мигрень; насморк; экзему; интерстициальный нефрит; IgA-нефропатию; синдром Гудпасчера; гемолитико-уремический синдром; диабетическую нефропатию; гломерулосклероз; гломерулонефрит; множественный миозит; синдром Гийена-Барре; болезнь Меньера; полиневриты; множественные невриты; мононеврит; радикулопатии; гипертиреоз; базедову болезнь; тиреотоксикоз; чистую красную аплазию; апластическую анемию; гипопластическую анемию; идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру; аутоиммунную гемолитическую анемию; агранулоцитоз; злокачественную анемию; мегалобластную анемию; анеритроплазию; остеопороз; саркоидоз; миому легких; идиопатическую интерстициальную пневмонию; дерматомиозит; вульгарную лейкодерму; ихтиоз; фотоаллергическую чувствительность; лимфому кожных Т-клеток; узелковый полиартериит; хорею Гентингтона; хорею Сайденхама; злокачественные опухоли; склеродермию; гранулему Вегенера; синдром Шегрена; ожирение; эозинофильный фасцит; поражения десен, периодонта, альвеолярной кости; субстанцию *ossea dentis*; мужской тип облысения или алопеции *senilis*; мышечную дистрофию; пиодермию; синдром Сезари; хроническую недостаточность надпочечников; болезнь Аддисона; ишемическое реперфузионное повреждение органов, которое возникает при хранении; эндотоксический шок; псевдомембранозный

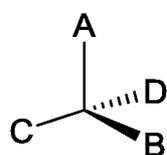
колит; колит, вызванный радиацией или лекарственными препаратами; ишемическую острую почечную недостаточность; хроническую почечную недостаточность; рак легких; злокачественные лимфоидные происхождения; острый или хронический лимфолейкоз; лейкоз; лимфому; псориаз; воспалительные повреждения легких; эмфизему легких; катаракту; сидероз; пигментный ретинит; старческую дегенерацию желтого пятна; витреальные рубцы; воспалительные заболевания глаз; щелочные ожоги роговицы; дерматитную эритему; буллезный дерматит; устойчивый дерматит; гингивит; пародонтит; сепсис; панкреатит; канцерогенез; метастазирующий рак; гипобаропатию; аутоиммунный гепатит; первичный билиарный цирроз; склерозирующий холангит; частичную резекцию печени; острый некроз печени; цирроз печени; алкогольный цирроз печени; печеночную недостаточность; скоротечную печеночную недостаточность; позднюю печеночную недостаточность; «острую-в-хроническую» печеночную недостаточность. Особенно предпочтительными заболеваниями и состояниями, которые могут излечиваться соединениями по изобретению, включают группу, состоящую из отторжения трансплантируемых органов или тканей; заболеваний трансплантата против хозяина, вызванных трансплантацией; аутоиммунных синдромов, в том числе ревматоидного артрита, рассеянного склероза, миастении; аллергии на пыльцу; диабета I типа; предотвращения псориаза; болезни Крона; язвенного колита, острого респираторного дистресс-синдрома; взрослого респираторного дистресс-синдрома; гриппа; пост-инфекционных аутоиммунных заболеваний, включая ревматизм, и пост-инфекционного гломерулонефрита; и метастазирования рака.

Кроме того, соединения формулы I-R или I-S также полезны в комбинации с одним или несколькими иммунодепрессантами для лечения заболеваний, нарушений и состояний, связанных с активированной иммунной системой, и выбранных из приведенного выше списка. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения, указанные иммунодепрессанты выбраны из группы, включающей или состоящей из циклоспорина, даклизумаба, базиликсимаба, эверолимуса, такролимуса (FK506), азатиопирена, лефлуномида, 15-дезоксиспергуалина или других иммунодепрессантов.

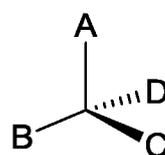
Подразумеваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы структур, если специально не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Соединения, используемые в настоящем изобретении, могут включать обогащенные

или разделенные оптические изомеры при любых или всех асимметричных атомах, как указано в изображении, в любой степени обогащения. Рацемическая и диастереомерная смеси, а также индивидуальные оптические изомеры могут быть синтезированы так, чтобы быть по существу свободными от их энантиомерных или диастереомерных партнеров, и все это включено в объем конкретных вариантов осуществления изобретения.

Изомеры, полученные при наличии хирального центра, включают пары неналагаемых изомеров, которые называют "энантиомеры". Отдельные энантиомеры чистого соединения являются оптически активными, то есть они способны вращать плоскость поляризованного света. Отдельные энантиомеры обозначены в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога. После определения приоритета в четырех группах, молекулы ориентируют так, что группа с самой низкой степенью важности отворачивается от зрителя. Затем, если убывание степени важности других групп происходит по часовой стрелке, то молекулу обозначают (*R*), и если убывание степени важности других групп происходит против часовой стрелки, то молекулу обозначают (*S*). В примерах степень важности Кана-Ингольда-Прелога представлена как $A > B > C > D$. Атом с самой низкой степенью важности *D* ориентирован от зрителя.



(*R*)-конфигурация



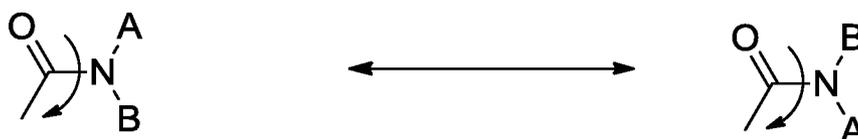
(*S*)-конфигурация

"Выделенный оптический изомер" обозначает соединение, которое было по существу очищено от соответствующего оптического изомера (изомеров) той же формулы. Предпочтительно, выделенные изомеры имеют чистоту по крайней мере около 80%, более предпочтительно по крайней мере 90%, еще более предпочтительно по крайней мере 98%, наиболее предпочтительно по крайней мере около 99%, по весу.

Поворотная изомерия

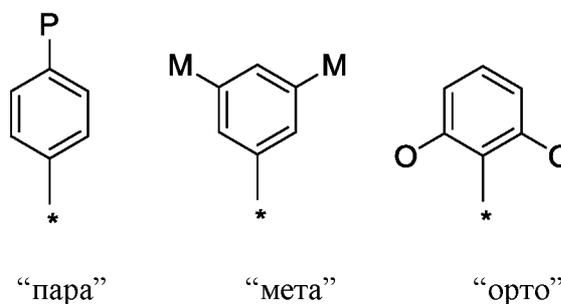
Понятно, что вследствие химических свойств (например, резонансное придание некоторого характера двойной связи C-N) ограниченного вращения вокруг амидной связи (как показано ниже), можно наблюдать отдельные виды ротамера, и даже, при определенных обстоятельствах, выделить такие виды, пример показан ниже. Далее ясно, что определенные структурные элементы, включая пространственные или объемные заместители на атоме азота амида, могут повысить стабильность ротамера до

такой степени, что соединение может быть выделено, и существовать независимо, как отдельный стабильный ротамер. Настоящее изобретение, следовательно, включает любые возможные стабильные ротамеры соединений по изобретению, которые являются биологически активными при лечении заболевания, нарушения или состояния, при котором соединение по изобретению может быть эффективно, как здесь описано.



Региоизомерия

Предпочтительные соединения настоящего изобретения имеют особое пространственное расположение заместителей в ароматических кольцах, что связано с взаимосвязью структуры и активности, демонстрируемой классом соединения. Часто такой механизм замещения обозначается системой нумерации, однако система нумерации часто не согласуется с различными циклическими системами. В шестичленных ароматических системах пространственные расположения определяются общей номенклатурой "пара" для 1,4-замещения, "мета" для 1,3-замещения и «орто» для 1,2-замещения, как показано ниже.



Все структуры, входящие в объем формулы изобретения, являются "химически осуществимыми", это подразумевает, что структуры, приведенные в любых комбинациях или субкомбинациях необязательных заместителей, перечисленных в формуле изобретения, физически способны существовать по крайней мере с некоторой стабильностью, что может быть определено законами структурной химии и экспериментами. Структуры, которые являются химически неприемлемыми, не входят в объем заявляемых соединений.

Обычно, "замещенный" обозначает органическую группу как здесь определено, в которой одна или несколько содержащихся связей с атомом водорода замещены одной

или несколькими связями с атомом, отличными от водорода, таким как, но не ограничиваясь ими, галоген (то есть F, Cl, Br и I); атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы, арилоксигруппы, аралкилоксигруппы, оксо(карбонил)группы, карбоксильные группы, включая карбоновые кислоты, карбоксилаты и эфиры карбоксилатов; атом серы в группах, таких как тиольные группы, алкильные и арилсульфидные группы, сульфоксидные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфонамидные группы; атом азота в группах, таких как амины, гидроксиламины, нитрилы, нитрогруппы, N-оксиды, гидразиды, азиды и енамины; и другие гетероатомы в различных других группах.

Неограничивающие примеры заместителей, которые могут быть связаны с замещенным атомом углерода (или другим атомом), включают F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, CF₃, OCF₃, R', O, S, C(O), S(O), метилendiокси, этилендиокси, 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' или C(=NOR')R', где R' может представлять собой водород или углеродсодержащую группу, и где углеродсодержащая группа сама может быть замещена.

Замещенные алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и циклоалкенильные группы, а также другие замещенные группы также включают группы, в которых одна или несколько связей с атомом водорода замещены одной или несколькими связями, включая двойные или тройные связи, с атомом углерода или с гетероатомом, таким как, но не ограничиваясь ими, кислород в группах карбонила (оксо), карбоксила, сложного эфира, амида, имида, уретана и мочевины; и азот в имидах, гидроксиимидах, оксидах, гидразонах, амидинах, гуанидинах и нитрилах. Заместители замещенных групп далее могут быть замещены алкильными, алкенильными, циклоалкильными, арильными, гетероарильными и алкинильными группами, как здесь определено, которые сами могут быть замещены. Например, C₁₋₄ алкильная группа может быть замещена амидом, и амид может быть далее замещен другим C₁₋₄ алкилом, который может быть замещен.

Замещенные циклические группы, такие как замещенные арильные, гетероциклические и гетероарильные группы также включают кольца и

конденсированные циклические системы, в которых связь с атомом водорода замещена связью с атомом углерода. Следовательно, замещенные арильные, гетероциклические и гетероарильные группы также могут быть замещены алкильными, алкенильными, циклоалкильными, арильными, гетероарильными и алкинильными группами, как здесь определено, которые сами могут быть замещены.

Термин "гетероатомы" как здесь используется обозначает атомы, отличные от углерода и водорода, способные образовывать ковалентные связи с углеродом, и не ограничены иным образом. Обычными гетероатомами являются N, O и S. Когда описан атом (S), подразумевается, что сера может присутствовать в любой степени окисления, в которой она обнаружена, включая сульфоксиды (R-S(O)-R') и сульфоны (R-S(O)₂-R'), если конкретно не указана степень окисления; так, термин "сульфон" включает только сульфоновую форму серы; термин "сульфид" включает только сульфидную (R-S-R') форму серы. Когда используется фраза "гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, NH, NR' и S," или "[вариант] представляет собой O, S . . .", подразумевается включение всех сульфидных, сульфоксидных и сульфоновых степеней окисления серы.

Алкильные группы включают линейные и разветвленные алкильные группы и циклоалкильные группы, содержащие от 1 до около 20 атомов углерода (C₁₋₂₀ алкил), и обычно от 1 до 12 атомов углерода (C₁₋₁₂ алкил), или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 8 атомов углерода (C₁₋₈ алкил), или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 4 атомов углерода (C₁₋₄ алкил), или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3 атомов углерода (C₁₋₃ алкил). Примеры линейных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил и н-октил. Примеры разветвленных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, изопропил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, неопентил, изопентил и 2,2-диметилпропил. Некоторые замещенные алкильные группы могут быть замещены один или несколько раз любыми группами, представленными выше, например, аминогруппами, гидроксигруппами, цианогруппами, карбоксигруппами, нитрогруппами, тиогруппами, алкоксигруппами и группами галогена. Группа "н-гидрокси C₁₋₄ алкил" представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный терминальной гидроксигруппой.

Циклоалкильные группы представляют собой алкильные группы, образующие кольцевые структуры, которые могут быть замещенными или незамещенными. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропильную,

циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную и циклооктильную группу. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от 3 до 8 членов в кольце, тогда как в других вариантах осуществления количество атомов углерода в кольце составляет от 3 до 5, от 3 до 6, или от 3 до 7. Циклоалкильные группы также включают полициклические циклоалкильные группы, такие как, но не ограничиваясь ими, норборнил, адамантил, борнил, камфенил, изокамфенил и каренил, и конденсированные кольца, такие как, но не ограничиваясь ими, декалинил и им подобные. Циклоалкильные группы также включают кольца, которые замещены линейными или разветвленными алкильными группами, как определено выше. Примерные замещенные циклоалкильные группы могут быть монозамещенными или замещены более одного раза, такие как, но не ограничиваясь ими, 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- или 2,6-дизамещенные циклогексильные группы или моно-, ди- или тризамещенные норборнильные или циклогептильные группы, которые могут быть замещены, например, аминогруппами, гидроксигруппами, цианогруппами, карбоксигруппами, нитрогруппами, тиогруппами, алкоксигруппами и группами галогена.

Термины "карбоциклический" и "карбоцикл" обозначают циклические структуры, в которых атомами кольца являются атомы углерода. В таких вариантах осуществления карбоцикл содержит от 3 до 8 членов в кольце, тогда как в других вариантах осуществления количество атомов углерода в кольце составляет 4, 5, 6 или 7. Если конкретно не указано иное, карбоциклическое кольцо может быть замещено N заместителями, где N обозначает размер карбоциклического кольца, например, аминогруппами, гидроксигруппами, цианогруппами, карбоксигруппами, нитрогруппами, тиогруппами, алкоксигруппами и группами галогена.

(Циклоалкил)алкильные группы, также обозначающие циклоалкилалкил, представляют собой алкильные группы как определено выше, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы замещена связью с циклоалкильной группой, как определено выше.

Алкенильные группы включают линейные и разветвленные и циклические алкильные группы как определено выше, за исключением того, что существует по крайней мере одна двойная связь между двумя атомами углерода. Так, алкенильные группы содержат от 2 до около 20 атомов углерода, и обычно от 2 до 12 атомов углерода, или в некоторых вариантах осуществления от 2 до 8 атомов углерода. Примеры среди прочих включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$,

$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, винил, циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил и гексадиенил.

Термин "циклоалкенил" отдельно или в комбинации обозначает циклическую алкенильную группу, где присутствует по крайней мере одна двойная связь в кольцевой структуре. Циклоалкенильные группы включают циклоалкильные группы, содержащие по крайней мере одну двойную связь между двумя соседними атомами углерода. Так, например, циклоалкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклогексенил, циклопентенил и циклогексадиенил.

(Циклоалкенил)алкильные группы представляют собой алкильные группы как определено выше, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы замещена связью с циклоалкенильной группой, как определено выше.

Алкильные группы включают линейные и разветвленные алкильные группы, за исключением того, что существует по крайней мере одна тройная связь между двумя атомами углерода. Так, алкильные группы содержат от 2 до около 20 атомов углерода, и обычно от 2 до 12 атомов углерода, или в некоторых вариантах осуществления от 2 до 8 атомов углерода. Примеры среди прочих включают, но не ограничиваются ими, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

Арильные группы представляют собой циклические ароматические углеводороды, которые не содержат гетероатомов. Такие арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенил, азуленил, гепталенил, бифенил, индаценил, флуоренил, фенантренил, трифениленил, пиренил, нафтаценил, хризенил, бифениленил, антраценил и нафтил. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 6-14 атомов углерода в кольцевой части групп. Фраза "арильные группы" включает группы, содержащие конденсированные кольца, такие как конденсированные ароматически-алифатические циклические системы (например, инданил, тетрагидронафтил и им подобные), а также включает замещенные арильные группы, которые содержат другие группы, включая, но не ограничиваясь ими, алкил, галоген, амина, гидроксид, циано, карбокси, нитро, тио или алкоксигруппы, связанные с одним из кольцевых атомов. Примерные замещенные арильные группы могут быть монозамещенными или замещены более одного раза, такие как, но не ограничиваясь ими, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенные фенильные или нафтильные группы, которые могут

быть замещены группами, включая, но не ограничиваясь ими, перечисленные выше группы.

Аралкильные группы представляют собой алкильные группы как определено выше, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы замещена связью с арильной группой, как определено выше. Примерные аралкильные группы включают бензильные и фенилэтильные группы и конденсированные (циклоалкиларил)алкильные группы, такие как 4-этилинданил. Арильная группа или алкильная группа или они обе необязательно замещены другими группами, включая, но не ограничиваясь ими, алкил, галоген, amino, гидроксид, циано, карбокси, нитро, тио или алкоксигруппы.

Аралкенильные группы представляют собой алкенильные группы как определено выше, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы замещена связью с арильной группой, как определено выше.

Гетероциклические группы включают ароматические и неароматические циклические соединения (гетероциклические кольца), содержащие 3 или более членов в кольце, из которых один или несколько представляют собой гетероатомы, такие как, но не ограничиваясь ими, N, O, S или P. В некоторых вариантах осуществления гетероциклические группы включают от 3 до 20 членов в кольце, тогда как другие такие группы содержат от 3 до 15 членов в кольце. По крайней мере одно кольцо содержит гетероатом, но каждое кольцо в полициклической системе должно содержать гетероатом. Например, диоксоланильная кольцевая и бенздиоксоланильная кольцевая система (метилendiоксифенильная кольцевая система) обе являются гетероциклическими группами в свете данных значений. Гетероциклическая группа, обозначенная как C₂-гетероциклил, может быть 5-членным кольцом с двумя атомами углерода и тремя гетероатомами, 6-членным кольцом с двумя атомами углерода и четырьмя гетероатомами, и так далее. Аналогично, C₄-гетероциклилом может быть 5-членное кольцо с одним гетероатомом, 6-членное кольцо с двумя гетероатомами, и так далее. Количество атомов углерода плюс количество гетероатомов должно равняться общему количеству атомов в кольце. Насыщенное гетероциклическое кольцо обозначает гетероциклическое кольцо, не содержащее ненасыщенных атомов углерода.

Фраза “гетероциклическая группа” включает конденсированное кольцо, включая кольцо, содержащее конденсированные ароматические и неароматические группы. Фраза также включает полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом, такой как, но не ограничиваясь ими, хинуклидил, а также включает гетероциклические

группы, которые содержат заместители, включая, но не ограничиваясь ими, алкил, галоген, amino, гидроксид, циано, карбокси, нитро, тио или алкоксигруппы, связанные с одним из членов кольца. Гетероциклическая группа как здесь определено может быть гетероарильной группой или частично или полностью насыщенной циклической группой, включая по крайней мере один гетероатом в кольце. Гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, фуранил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиридинил, тиофенил, бензотиофенил, бензофуранил, дигидробензофуранил, индолил, дигидроиндолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, азабензимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, имидазопиридинил, изоксазолпиридинил, тианафталенил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил. Гетероциклические группы могут быть замещены. Примерные замещенные гетероциклические группы могут быть монозамещенными или замещены более одного раза, включая но не ограничиваясь ими, кольца, содержащие по крайней мере один гетероатом, который моно-, ди-, три-, тетра-, пента-, гекса- или выше замещен заместителями, такими как перечисленные выше заместители, включая, но не ограничиваясь ими, алкил, галоген, amino, гидроксид, циано, карбокси, нитро, тио и алкоксигруппы.

Гетероарильные группы представляют собой ароматические циклические соединения, содержащие 5 или более членов в кольце, из которых один или несколько являются гетероатомами, такими как, но не ограничиваясь ими, N, O и S. Гетероарильная группа, обозначенная как C₂-гетероарил, может быть 5-членным кольцом с двумя атомами углерода и тремя гетероатомами, 6-членным кольцом с двумя атомами углерода и четырьмя гетероатомами и так далее. Аналогично, C₄-гетероарил может представлять собой 5-членное кольцо с одним гетероатомом, 6-членное кольцо с двумя гетероатомами и так далее. Количество атомов углерода плюс количество гетероатомов должно быть равно общему количеству атомов в кольце. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, такие как пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиридинил, тиофенил, бензотиофенил, бензофуранил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, азабензимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил,

имидазопиридинил, изоксазолопиридинил, тианафталенил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил. Термины "гетероарил" и "гетероарильные группы" включает конденсированные циклические соединения, в которых по крайней мере одно кольцо, но необязательно все кольца являются ароматическими, включая тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, индолил и 2,3-дигидроиндолил. Термин также включает гетероарильные группы, которые содержат другие группы, связанные с одним из членов кольца, включая, но не ограничиваясь ими, алкил, галоген, амино, гидроксильный, циано, карбокси, нитро, тио или алкоксигруппы. Примерные замещенные гетероарильные группы могут быть замещены один или несколько раз группами, такими как описанные выше группы.

Дополнительные примеры арильных и гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, инденил, нафтил (1-нафтил, 2-нафтил), N-гидрокситетразолил, N-гидрокситриазолил, N-гидроксиимидазолил, антраценил (1-антраценил, 2-антраценил, 3-антраценил), тиофенил (2-тиенил, 3-тиенил), фурил (2-фурил, 3-фурил), индолил, оксадиазолил, изоксазолил, хиназолинил, флуоренил, ксантинил, изоинданил, бензгидрил, акридинил, тиазолил, пирролил (2-пирролил), пиазолил (3-пиазолил), имидазолил (1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), триазолил (1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-2-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,4-триазол-3-ил), оксазолил (2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), тиазолил (2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), пиридил (2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил), пиазинил, пиадазинил (3-пиадазинил, 4-пиадазинил, 5-пиадазинил), хинолил (2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 6-хинолил, 7-хинолил, 8-хинолил), изохинолил (1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, 6-изохинолил, 7-изохинолил, 8-изохинолил), бензо[b]фуранил (2-бензо[b]фуранил, 3-бензо[b]фуранил, 4-бензо[b]фуранил, 5-бензо[b]фуранил, 6-бензо[b]фуранил, 7-бензо[b]фуранил), 2,3-дигидробензо[b]фуранил (2-(2,3-дигидробензо[b]фуранил), 3-(2,3-дигидробензо[b]фуранил), 4-(2,3-дигидробензо[b]фуранил), 5-(2,3-дигидробензо[b]фуранил), 6-(2,3-дигидробензо[b]фуранил), 7-(2,3-дигидробензо[b]фуранил), бензо[b]тиофенил (2-бензо[b]тиофенил, 3-бензо[b]тиофенил, 4-бензо[b]тиофенил, 5-бензо[b]тиофенил, 6-бензо[b]тиофенил, 7-бензо[b]тиофенил), 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, (2-(2,3-дигидробензо[b]тиофенил), 3-(2,3-

дигидробензо[b]тиофенил), 4-(2,3-дигидробензо[b]тиофенил), 5-(2,3-дигидробензо[b]тиофенил), 6-(2,3-дигидробензо[b]тиофенил), 7-(2,3-дигидробензо[b]тиофенил), индолил (1-индолил, 2-индолил, 3-индолил, 4-индолил, 5-индолил, 6-индолил, 7-индолил), индазол (1-индазол, 3-индазол, 4-индазол, 5-индазол, 6-индазол, 7-индазол), бензимидазол (1-бензимидазол, 2-бензимидазол, 4-бензимидазол, 5-бензимидазол, 6-бензимидазол, 7-бензимидазол, 8-бензимидазол), бензоксазол (1-бензоксазол, 2-бензоксазол), бензотиазол (1-бензотиазол, 2-бензотиазол, 4-бензотиазол, 5-бензотиазол, 6-бензотиазол, 7-бензотиазол), карбазол (1-карбазол, 2-карбазол, 3-карбазол, 4-карбазол), 5Н-дибенз[b,f]азепин (5Н-дибенз[b,f]азепин-1-ил, 5Н-дибенз[b,f]азепин-2-ил, 5Н-дибенз[b,f]азепин-3-ил, 5Н-дибенз[b,f]азепин-4-ил, 5Н-дибенз[b,f]азепин-5-ил), 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепин (10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепин-1-ил, 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепин-2-ил, 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепин-3-ил, 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепин-4-ил, 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепин-5-ил) и им подобные.

Гетероциклические группы представляют собой алкильные группы как определено выше, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы замещена связью с гетероциклической группой, как определено выше. Примерные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-2-илметил (α -пиколил), пиридин-3-илметил (β -пиколил), пиридин-4-илметил (γ -пиколил), тетрагидрофуран-2-илэтил и индол-2-илпропил. Гетероциклические группы могут быть замещены в гетероциклической группе, алкильной группе или в обеих.

Гетероарилалкильные группы представляют собой алкильные группы как определено выше, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы замещена связью с гетероарильной группой, как определено выше. Гетероарилалкильные группы могут быть замещены в гетероарильной группе, алкильной группе или обеих.

Под "циклической системой" в качестве используемого здесь термина понимают группу, включающую одно, два, три или более колец, которые могут быть замещены нециклическими группами или другими циклическими системами, или ими обеими, которая может быть полностью насыщенной, частично ненасыщенной, полностью ненасыщенной или ароматической, и когда кольцевая система включает более одного

кольца, кольца могут быть конденсированы, связаны мостиковой связью или спироциклическими. Под "спироциклическими" понимают класс структур, где два кольца конденсированы при одном тетраэдральном атоме углерода, что хорошо известно из предшествующего уровня техники.

"Моноциклическое, бициклическое или полициклическое, ароматическое или частично ароматическое кольцо" в качестве используемого термина обозначает циклическую систему, включающую ненасыщенное кольцо, имеющее $4n+2$ π электронов, или его частично восстановленную (гидрированную) форму.

Ароматическое или частично ароматическое кольцо может включать дополнительные конденсированные, мостиковые или спирокольца, которые сами не являются ароматическими или частично ароматическими. Например, нафталин и тетрагидронафталин оба являются "моноциклическим, бициклическим или полициклическим, ароматическим или частично ароматическим кольцом" в данных значениях. Также, например, бензо-[2.2.2]-бициклооктан также представляет собой "моноциклическое, бициклическое или полициклическое, ароматическое или частично ароматическое кольцо" в данных значениях, содержащее фенильное кольцо, конденсированное с мостиковой бициклической системой. Полностью насыщенное кольцо не содержит двойных связей, и является карбоциклическим или гетероциклическим в зависимости от присутствия гетероатомов в данных значениях.

Термин "алкокси" обозначает атом кислорода, связанный с алкильной группой, включая циклоалкильную группу, как определено выше. Примеры линейных алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, *n*-бутокси, *n*-пентилокси, *n*-гексилокси и им подобные. Примеры разветвленных алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, изопропокси, втор-бутокси, трет-бутокси, изопентилокси, изогексилокси и им подобные. Примеры циклических алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси и им подобные.

Термины "арилокси" и "арилалкокси" обозначают, соответственно, арильную группу, связанную с атомом кислорода, и аралкильную группу, связанную с атомом кислорода алкильной группы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фенокси, нафтилокси и бензилокси.

"Ацильная" группа в качестве используемого термина обозначает группу, содержащую карбонильную группу, где группа связана через карбонильный атом

углерода. Карбонильный атом углерода также связан с другим атомом углерода, который может составлять часть алкила, арила, аралкилциклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила или им подобных. В конкретном случае, когда карбонильный атом углерода связан с атомом водорода, группа представляет собой “формильную” группу, ацильную группу, в качестве определенного здесь термина. Ацильная группа может включать от 0 до около 12-20 дополнительных атомов углерода, связанных с карбонильной группой. Ацильная группа может включать двойные или тройные связи в приведенных значениях. Акрилоильная группа является примером ацильной группы. Ацильная группа также может включать гетероатомы в приведенных значениях. Никотиноильная группа (пиридил-3-карбонильная) группа является примером ацильной группы в приведенных значениях. Другие примеры включают ацетил, бензоил, фенилацетил, пиридилацетил, циннамоил и акрилоил и им подобные. Когда группа, содержащая атом углерода, который связан с карбонильным атомом углерода, содержит атом галогена, группа обозначается как “галогенацильная” группа. Примером является трифторацетильная группа.

Термин “амин” включает первичные, вторичные и третичные амины, имеющие, например, формулу $N(\text{группа})_3$, где каждый группа независимо может представлять собой H или группу, отличную от H, такую как алкил, арил и им подобные. Амины включают, но не ограничиваются ими, RNH_2 , например, алкиламины, ариламины, алкилариламины; R_2NH , где каждый R выбирают независимо, такие как диалкиламины, диариламины, аралкиламины, гетероциклиламины и им подобные; и R_3N , где каждый R выбирают независимо, такие как триалкиламины, диалкилариламины, алкилдиариламины, триариламины и им подобные. Термин “амин” также включает ионы аммония, как здесь используется.

“Аминогруппа” представляет собой заместитель формы $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, $-NR_3^+$, где каждый R выбирают независимо, и протонированные формы каждого. Соответственно, любое соединение, замещенное аминогруппой, может рассматриваться как амин.

Ион “аммония” включает незамещенный ион аммония NH_4^+ , но если не указано иное, он также включает любые протонированные или кватернизированные формы аминов. Так, гидрохлорид триметиламмония и хлорид тетраметиламмония оба представляют собой ионы аммония и амины, в приведенных значениях.

Термин “амид” (или “амидо”) включает С- и N-амидные группы, то есть $-C(O)NR'R''$, и $-NR'C(O)R''$ группы, соответственно. R' и R'' в С-амиде могут быть связаны вместе с образованием гетероциклического кольца с атомом азота. Амидные группы, следовательно, включают, но не ограничиваются ими, карбамоильные группы ($-C(O)NH_2$) и формамидные группы ($-NHC(O)H$). “Кабоксамидогруппа” представляет собой группу формулы $C(O)NR_2$, где R может представлять собой H, алкил, арил и т.д.

Термин “уретан” (или “карбамил”) включает N- и O-уретановые группы, то есть $-NRC(O)OR$ и $-OC(O)NR_2$ группы, соответственно.

Термин “сульфонамид” (или “сульфонамидо”) включает S- и N-сульфонамидные группы, то есть $-SO_2NR_2$ и $-NRSO_2R$ группы, соответственно. Сульфонамидные группы следовательно включают, но не ограничиваются ими, сульфамойльные группы ($-SO_2NH_2$).

Термин “амидин” или “амидино” включает группы формулы $-C(NR)NR_2$. Обычно, амидиногруппа представляет собой $-C(NH)NH_2$.

Термин “гуанидин” или “гуанидино” включает группы формулы $-NRC(NR)NR_2$. Обычно, гуанидиногруппа представляет собой $-NHC(NH)NH_2$.

“Галоген”, “гало” и “галогенид” включают фтор, хлор, бром и йод.

Термины “включающий”, “включая”, “имеющий”, “состоящий из” являются открытыми терминами, используемыми в настоящем документе, и не исключают наличия дополнительных элементов или компонентов. В заявленном элементе использование формы “включающий”, “включая”, “имеющий”, “состоящий из” означает, что из какого бы элемента ни был он составлен, имеет, включает или состоит, он необязательно представляет собой единственный элемент, охватываемый заявленным термином, который содержит это слово.

“Соль”, как хорошо известно в данной области техники, включает органическое соединение, такое как карбоновая кислота, сульфокислота, или амин, в ионной форме, в комбинации с противоионом. Например, кислоты в анионной форме могут образовывать соли с катионами, такими как катионы металла, например натрия, калия и им подобных; с солями аммония, такими как NH_4^+ или катионы различных аминов, в том числе тетраалкильные соли аммония, такие как тетраметиламмониевые и алкиламмониевые соли, такие как соли трометамин, или другие катионы, такие как триметилсульфоний и им подобные. “Фармацевтически приемлемая” или “фармакологически приемлемая” соль представляет собой соль, полученную из иона,

который был одобрен для использования человеком, и, как правило, нетоксичную, такую как хлорид или натриевая соль. "Цвиттерион" является внутренней солью, такой, которая может быть получена в молекуле, которая имеет по крайней мере две ионизируемых группы, одну - образующую анион, а другую - катион, которые служат для уравнивания друг друга. Например, аминокислоты, такие как глицин, могут существовать в цвиттерионной форме. "Цвиттерион" является солью в приведенном значении. Соединения настоящего изобретения могут присутствовать в форме солей. Термин "соли" включает дополнительные соли свободных кислот или свободных оснований, которые являются соединениями по изобретению. Соли могут быть "фармацевтически приемлемыми солями». Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые обладают токсичностью в пределах, которые обеспечивают применимость для фармацевтического применения. Фармацевтически неприемлемые соли тем не менее могут обладать такими свойствами, как высокая кристалличность, которые находят применение при осуществлении настоящего изобретения, таких как, например удобство в процессе синтеза, очистки или получения состава из соединений по изобретению.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли кислот могут быть получены из неорганических кислот или из органических кислот. Примерами неорганических кислот являются соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, азотная, угольная, серная и фосфорная кислоты. Соответствующие органические кислоты могут быть выбраны из алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых классов органических кислот, примерами которых являются муравьиная, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, глюконовая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, глюкуроновая, малеиновая, фумаровая, пировиноградная, аспарагиновая, глутаминовая, бензойная, антралиловая, 4-гидроксibenзойная, фенилуксусная, миндальная, эмбоновая (памовая), метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пантотеновая, трифторметансульфонокислота, 2-гидроксиэтансульфоновая, *n*-толуолсульфонокислота, сульфаниловая, циклогексиламиносульфоновая, стеариновая, альгиновая, β -гидроксibутановая, салициловая, галактаровая и галактуронозная кислота. Примеры фармацевтически неприемлемых кислотных аддитивных солей включают, например перхлораты и тетрафторбораты.

Подходящие фармацевтически приемлемые основные аддитивные соли соединений по изобретению включают, например, соли с металлом, в том числе щелочным металлом, щелочноземельным металлом и соли переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Фармацевтически приемлемые основные аддитивные соли также включают органические соли, полученные из основных аминов, таких как, например, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (*N*-метилглюкамин) и новокаин. Примеры фармацевтически неприемлемых основных аддитивных солей включают соли лития и цианаты. Хотя фармацевтически неприемлемые соли обычно не являются полезными в качестве лекарственных средств, такие соли могут быть полезны, например, в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений, например для их очистки перекристаллизацией. Все эти соли могут быть получены с помощью традиционных средств из соответствующего соединения реакцией, например, соответствующей кислоты или основания с соединением. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к нетоксичным неорганическим или органическим кислотным и/или основным солям, см., например, статью Lit и др., Salt Selection for Basic Drugs, 1986, *Int J. Pharm.*, 33, сс. 201-217, приведенную в качестве ссылки.

Неограничивающие примеры возможных солей по изобретению включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид, цитрат, гликолат, фумарат, малат, тартрат, мезилат, эзилат, циннамат, изетионат, сульфат, фосфат, дифосфат, нитрат, гидробромид, гидроиодид, сукцинат, формиат, ацетат, дихлорацетат, лактат, *p*-толуолсульфонат, памитат, пидолат, памоат, салицилат, 4-аминосалицилат, бензоат, 4-ацетамидобензоат, глутамат, аспартат, гликолат, адипат, альгинат, аскорбат, безилат, камфорат, камфорсульфонат, камсилат, капрат, капроат, циклакат, лаурилсульфат, эдисилат, гентисат, галактарат, глицептат, глюконат, глюкурокат, оксоглутарат, гиппурат, лактобионат, малонат, малеат, миндалат, напсилат, нападисилат, оксалат, олеат, себакат, стеарат, сукцинат, тиоцианат, ундециленат и ксинафоат.

"Гидрат" представляет собой соединение, которое существует в композиции с молекулами воды. Композиция может включать воду в стехиометрических количествах, таких как моногидрат или дигидрат, или может включать воду в произвольном количестве. Как здесь используется термин «гидрат» относится к твердой форме, то есть соединение в водном растворе, хотя оно может быть

гидратировано, не является гидратом в смысле используемого в данном документе термина.

"Гомолог" соединения по изобретению представляет собой соединение, содержащее один или несколько атомов соединения, замещенных изотопом такого атома. Например, гомологи включают соединения с дейтерием вместо некоторых атомов водорода соединения, такие как соединения по изобретению, в которых метильные группы в изопропоксигруппу формулы I-R и I-S полностью или частично дейтерированы (например, $(D_3C)_2C-O-$). Изотопные замещения, которые могут быть проведены для получения гомологов по изобретению, включают нерадиоактивные (стабильные) атомы, такие как дейтерий и углерод 13, а также радиоактивные (нестабильные) атомы, такие как тритий, углерод 14, йод 123, йод 125 и т.д.

"Сольват" представляет собой ту же композицию, за исключением того, что растворитель, отличный от воды, заменен водой. Например, этанол или метанол может образовывать "алкоголят", который снова может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. Как здесь используется, термин "сольват" относится к твердой форме, то есть соединение в растворе в растворителе, хотя оно может быть сольватировано, не является сольватом в смысле термина, используемого в данном документе.

"Пролекарство", как хорошо известно специалисту в данной области техники, является веществом, которое может быть введено пациенту, где вещество превращается *in vivo* под действием биохимических средств внутри организма пациента, например, ферментов, в активный фармацевтический ингредиент. Примеры пролекарств включают эфиры карбоновых кислот, которые могут быть гидролизованы эндогенными эстеразами, которые находятся в крови человека и других млекопитающих.

Любое соединение, которое может быть превращено *in vivo* в активный лекарственный препарат путем химических или биохимических превращений, функционирует в качестве пролекарства. Пролекарства заявленных соединений включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые примеры пролекарств в объеме настоящего изобретения включают:

i. Если соединение содержит гидроксильную группу, гидроксильная группа может быть модифицирована с получением сложного эфира, карбоната или карбамата. Примеры включают ацетат, пивалат, метил- и этилкарбонаты и диметилкарбамат.

Сложный эфир может быть получен из аминокислот, таких как глицин, серин или лизин.

ii. Если соединение содержит аминогруппу, аминогруппа могут быть модифицирована с получением амида. Примеры включают ацетамид или производные с аминокислотами, такими как глицин, серин или лизин.

Некоторые соединения по изобретению и их соли могут существовать в более чем одной кристаллической форме, и настоящее изобретение включает каждую кристаллическую форму и их смеси. Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, образуя гидраты или аддукты со спиртами, такими как C1-4-спирты, и им подобные. Кроме того, соединения настоящего изобретения могут быть выделены в смеси с молекулами растворителя путем кристаллизации при выпаривании соответствующего растворителя. Такие растворители включают, но не ограничиваются ими, толуол, тетрагидрофуран, диоксан, диметилформамид, ацетонитрил, ацетат, такой как метилацетат, этилацетат, бутилацетат, изобутилацетат, пропил- и изопропилацетат, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир и этиловый эфир, спирты, такие как метанол, этанол, 1 - или 2-бутанол, 1 - или 2-пропанол, пентанол, и диметилсульфоксид. Обычно, изображение соединения структурой или наименованием подразумевает включение соединения в любой форме (например, само по себе, в виде гидрата, сольвата или в иной смеси).

Кроме того, когда особенности или аспекты изобретения описаны в терминах групп Маркуша, специалистам в данной области понятно, что изобретение также описывается терминами отдельных членов или подгрупп членов группы Маркуша. Например, если X описывается как выбранный из группы, состоящей из брома, хлора и йода, притязания распространяются на X, представляющий собой бром, и на X, представляющий собой хлор и бром. Кроме того, когда особенности или аспекты изобретения описаны в терминах группы Маркуша, специалистам в данной области понятно, что изобретение также описывается в терминах любой комбинации отдельных членов или подгруппы членов группы Маркуша. Таким образом, например, если X описывается как выбранный из группы, состоящей из брома, хлора, и йода, и Y выбран из группы, состоящей из метила, этила и пропила, подробно описаны притязания, где X представляет собой бром, и Y представляет собой метил.

Композиции и комбинации для лечения

Соединения S1P₁, их фармацевтически приемлемые соли или гидролизуемые сложные эфиры настоящего изобретения могут объединяться с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтических композиций, полезных для лечения описанных здесь биологических состояний или нарушений у млекопитающего, и более предпочтительно, человека. Конкретный носитель, используемый в этих фармацевтических композициях, может изменяться в зависимости от типа нужного введения (например, внутривенного, перорального, местного, суппозиторного или парентерального).

При получении композиций в пероральных жидких лекарственных формах (например, суспензии, эликсиры и растворы), могут использоваться обычные фармацевтические средства, такие как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и им подобное. Кроме того, при получении пероральных твердых лекарственных форм (например, порошки, таблетки и капсулы), могут использоваться носители, такие как крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и им подобные.

Другой аспект варианта осуществления по изобретению относится к композициям соединений по изобретению, отдельно или в комбинации с другим ингибитором S1P₁ или терапевтическим агентом другого типа, или ими обоими. Как указано в настоящем документе, соединения по изобретению включают стереоизомеры, таутомеры, сольваты, гидраты, соли, в том числе фармацевтически приемлемые соли, и их смеси. Композиции, содержащие соединение по изобретению, могут быть получены обычными методами, например, как описано в книге *The Science and Practice of Pharmacy*, 19-ое издание, 1995, включенной в качестве ссылки. Композиции могут присутствовать в обычных формах, например капсулах, таблетках, аэрозолях, растворах, суспензиях или составах местного применения.

Типичные композиции включают соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент, которым может быть носитель или разбавитель. Например, активное соединение, как правило, смешивают с носителем, или разбавляют носителем, или заключают в носитель, который может присутствовать в виде ампул, капсул, саше, бумаги или других контейнеров. Когда активное соединение смешивают с носителем, или когда носитель выступает разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который выступает в качестве носителя, эксципиента или среды для активного соединения. Активное соединение может быть адсорбировано на

гранулированном твердом носителе, например, содержащемся в саше. Некоторыми примерами подходящих носителей являются вода, растворы солей, спирты, полиэтиленгликоль, полигидроксиэтоксилированное касторовое масло, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактоза, терра альба, сахароза, декстрин, карбонат магния, сахар, циклодекстрин, амилоза, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, камедь, стеариновая кислота или низшие алкильные эфиры целлюлозы, кремниевая кислота, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, пентаэритритовые эфиры жирных кислот, полиоксиэтилен, гидроксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон. Кроме того, носитель или разбавитель может включать любой материал замедленного высвобождения, известный в данной области, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или в смеси с воском.

Составы могут быть смешаны с добавками, которые не реагируют с активными соединениями. Такие добавки могут включать увлажняющие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, соль для регулирования осмотического давления, буферы и/или красители, консерванты, подсластители или ароматизаторы. При желании композиции можно стерилизовать.

Способом введения может быть любой способ, который эффективно транспортирует активное соединение по изобретению, которое ингибирует активность фермента киназы фокальной адгезии, в соответствующий нужный сайт действия, такой как пероральный, назальный, легочный, буккальный, подкожный, внутрикожный, трансдермальный или парентеральный, например, ректальный, жировой, подкожный, внутривенный, внутриуретральный, внутримышечный, интраназальный, глазной раствор или мазь, причем пероральный путь является предпочтительным.

Для парентерального введения носитель, как правило, включает стерильную воду, хотя также могут быть включены другие ингредиенты, которые облегчают растворимость или выступают в качестве консервантов. Кроме того, также могут быть получены инъекционные суспензии, и в этом случае могут использоваться соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и тому подобные.

Для местного введения соединения настоящего изобретения могут быть составлены с помощью мягких увлажняющих основ, таких как мази или кремы.

Если для перорального введения используется твердый носитель, препарат может быть таблетирован, помещен в твердую желатиновую капсулу в виде порошка или

гранул, или он может присутствовать в форме пастилок или таблеток. Если используется жидкий носитель, препарат может присутствовать в виде сиропа, эмульсии, мягких желатиновых капсул или стерильной инъекционной жидкости, такой как водная или неводная жидкая суспензия или раствор.

Инъекционные дозированные формы, как правило, включают водные суспензии или масляные суспензии, которые могут быть получены с использованием подходящего диспергирующего или увлажняющего агента и суспендирующего агента. Инъекционные формы могут присутствовать в растворенной фазе или в форме суспензии, которую получают с растворителем или разбавителем. Приемлемые растворители или носители включают стерилизованную воду, раствор Рингера или изотонический водный солевой раствор. Альтернативно, стерильные масла могут использоваться в качестве растворителей или суспендирующих агентов. Предпочтительно, масло или жирная кислота является нелетучей, включая природные или синтетические масла, жирные кислоты, моно-, ди- или триглицериды.

Для инъекций состав также может представлять собой порошок, подходящий для восстановления соответствующим раствором, как описано выше. Примеры их включают, но не ограничиваются ими, порошки, высушенные замораживанием-сушкой, роторной сушкой или сушкой спреем, аморфные порошки, гранулы, осадки или твердые частицы. Для инъекций составы необязательно могут содержать стабилизаторы, модификаторы pH, поверхностно-активные вещества, модификаторы биодоступности и их комбинации. Соединения могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, такой как болюсная инъекция или инфузия. Единичной дозированной формой для инъекций могут быть ампулы или многодозовые контейнеры.

Составы по изобретению могут быть разработаны с получением быстрого, длительного или отсроченного высвобождения активного ингредиента после введения пациенту, используя методики, хорошо известные в данной области техники. Таким образом, составы можно получать для контролируемого высвобождения или для медленного высвобождения.

Композиции, предусмотренные настоящим изобретением, могут включать, например, мицеллы или липосомы или другие инкапсулированные формы, или могут вводиться в форме длительного высвобождения для обеспечения длительного хранения и/или эффективной доставки. Следовательно, составы могут быть спрессованы в

шарики или цилиндры и имплантированы подкожно или внутримышечно в качестве депонируемых инъекций. Такие имплантаты могут включать известные инертные материалы, такие как силиконы и биоразлагаемые полимеры, например, полилактид-полигликолиды. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды).

Для назального введения препарат может содержать соединение по изобретению, который ингибирует активность киназы фокальной адгезии, растворенный или суспендированный в жидком носителе, предпочтительно водном носителе, для аэрозольного применения. Носитель может содержать добавки, такие как солюбилизующие агенты, например, пропиленгликоль, поверхностно-активные вещества, усилители абсорбции, такие как лецитин (фосфатидилхолин) или циклодекстрин, или консерванты, такие как парабены.

Для парентерального применения особенно подходят инъекционные растворы или суспензии, предпочтительно водные растворы с активным соединением, растворенным в полигидроксилированном касторовом масле.

Дозированные формы могут вводиться один раз в день или более одного раза в день, например дважды или трижды в день. Альтернативно, лекарственные формы могут вводиться реже, чем один раз в день, например на любой другой день или один раз в неделю, если установлено, что это целесообразно по назначению врача.

Вариант осуществления изобретения также включает пролекарства соединения по изобретению, которые при введении подвергаются химическому превращению метаболическими или другими физиологическими процессами, прежде чем стать активными фармакологическими веществами. Превращение метаболическими или другими физиологическими процессами включает, без ограничения, ферментативное (например, катализируемое конкретным ферментом) и неферментативное (например, вызванное общей или конкретной кислотой или основанием) химическое превращение пролекарства в активное фармакологическое вещество. Обычно, такие пролекарства являются функциональными производными соединения по изобретению, которые легко превращаются *in vivo* в соединение по изобретению. Обычные методики отбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в книге *Design of Prodrugs*, под ред. Н. Bundgaard, Elsevier, 1985.

В другом варианте осуществления описаны способы получения композиции описанного здесь соединения, включающие объединение соединения по изобретению с

фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель предназначен для перорального введения. В некоторых таких вариантах осуществления способы могут также включать стадию введения композиции в капсулу или таблетку. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель предназначен для парентерального введения. В некоторых таких вариантах осуществления способы также включают стадию лиофилизации композиции с получением лиофилизованного препарата.

Соединения по изобретению могут использоваться терапевтически в комбинации с i) одним или несколькими другими ингибиторами S1P₁ и/или ii) одним или несколькими другими типами ингибиторов протеинкиназы и/или одним или несколькими другими типами терапевтических агентов, которые могут вводиться перорально в той же дозированной форме, в отдельной пероральной лекарственной форме (например, последовательно или непоследовательно) или в виде инъекции вместе или отдельно (например, последовательно или непоследовательно).

Соответственно, в другом варианте осуществления изобретение относится к комбинациям, включающим:

- a) соединение по изобретению, как описано выше, и
- b) одно или несколько соединений, включающих:
 - i) другие соединения настоящего изобретения,
 - ii) другие лекарственные средства, пригодные для лечения злокачественности, для которых медицински показана активация S1P₁, например рассеянного склероза, отторжения трансплантата или зрелого респираторного дистресс-синдрома.

Комбинации по изобретению включают смеси соединений из (a) и (b) в одном составе и соединения из (a) и (b) в виде отдельных составов. Некоторые комбинации по изобретению могут быть упакованы в отдельных составах в наборе. В некоторых вариантах осуществления два или более соединений из (b) составлены вместе, соединение по изобретению составлено отдельно.

Дозы и составы для других используемых агентов, где возможно, приведены в последнем выпуске *Physicians' Desk Reference*, включенном в качестве ссылки.

Способы лечения

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает перорально биодоступные соединения, которые специфично агонизируют S1P₁ без

связывания (S1P₂, S1P₃ и S1P₄), или имеют существенную специфичность по отношению к (S1P₅), другим рецепторам EDG. Селективный агонист S1P₁ может использоваться для лечения заболеваний с аутоиммунным компонентом, компонентом гиперактивного иммунного ответа, ангиогенеза или воспалительного компонента, но не ограничиваются такими состояниями. Селективные агонисты S1P₁ имеют преимущества по сравнению с обычными терапиями благодаря повышенному терапевтическому окну благодаря пониженной токсичности вследствие привлечения других рецепторов EDG.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает соединения, которые связываются с высоким сродством и специфичностью с рецептором S1P₁ в качестве агониста. После лигирования рецептора S1P₁ агонистом, передача сигнала происходит через G_{αi}, ингибируя выработку цАМФ аденилатциклазой.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу активации или агонизма (то есть проявления агонизирующего действия, действию в качестве агонистов) подтипа рецептора сфингозин-1-фосфата, такого как S1P₁, соединением по изобретению. Способ включает контактирование рецептора с соединением по изобретению в соответствующей концентрации, чтобы вызвать активацию рецептора. Контактное взаимодействие может происходить *in vitro*, например при проведении анализа, чтобы определить активность в отношении активации рецептора S1P соединением по изобретению, проходящим эксперименты, связанные с представлением официального одобрения.

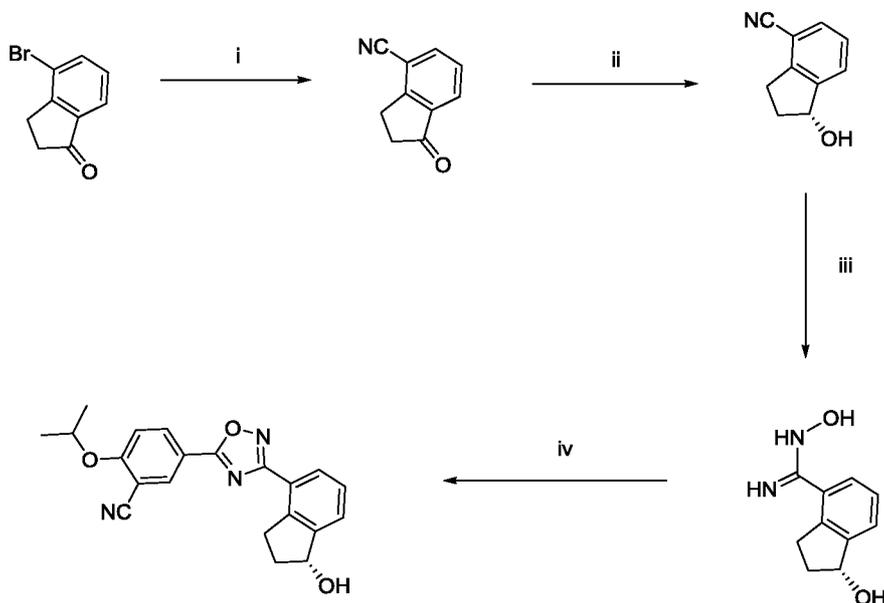
В некоторых вариантах осуществления способ активации рецептора S1P, такого как S1P₁, может также осуществляться *in vivo*, то есть в живом организме млекопитающего, такого как человек или тестируемое животное. Соединение по изобретению может вводиться в живой организм одним из способов, описанных выше, например, перорально, или может вводиться локально в ткань организма, например в виде инъекции в опухоль организма. В присутствии соединения по изобретению имеет место активация рецептора, и может быть изучена его эффективность.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения злокачественности у пациентов, для которых медицински показана активация рецептора S1P, такого как S1P₁, в котором пациенту вводят соединение по изобретению в дозе, с частотой и длительностью, достаточными для обеспечения благоприятного

воздействия на пациента. Соединение по изобретению может вводиться любыми подходящими средствами, примеры которых описаны выше.

Осуществление некоторых вариантов

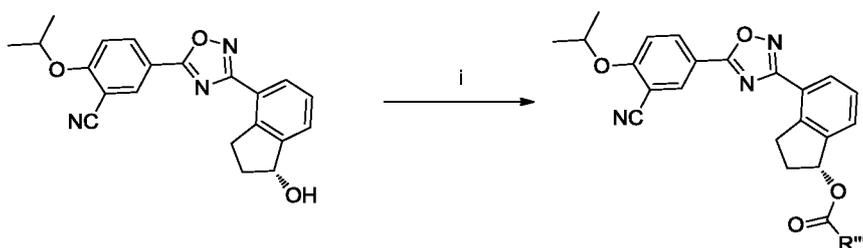
Схема 1:



Реагенты: (i) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, NMP; (ii) (*S*)-(-)-2-метил-CBS-оксазаборолидин, BH_3 -DMS, толуол; (iii) $NH_2OH \cdot HCl$, Na_2CO_3 или ТЭА, EtOH; (iv) HOBT, EDC, замещенная бензойная кислота, DMF.

(*S*)-энантиомер получали аналогично методике, приведенной на схеме 1, используя (*R*)-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолидин на стадии (ii). Рацемический материал может быть получен аналогично методике, приведенной на схеме 1, используя $NaBH_4$ на стадии (ii).

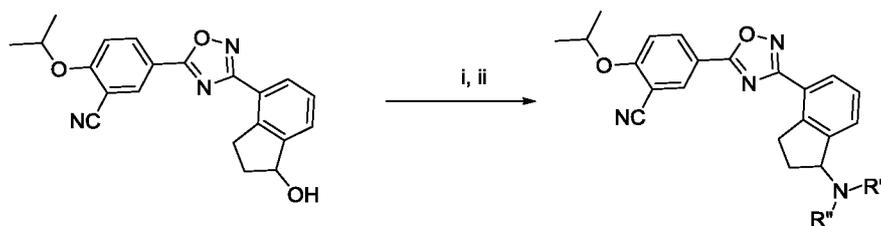
Схема 2:



Реагенты: (i) Пиридин, $R'''-COCl$, ДХМ.

(*S*)-энантиомер и рацемический материал может быть получен аналогично методике, приведенной на схеме 2, используя соответствующие исходные материалы.

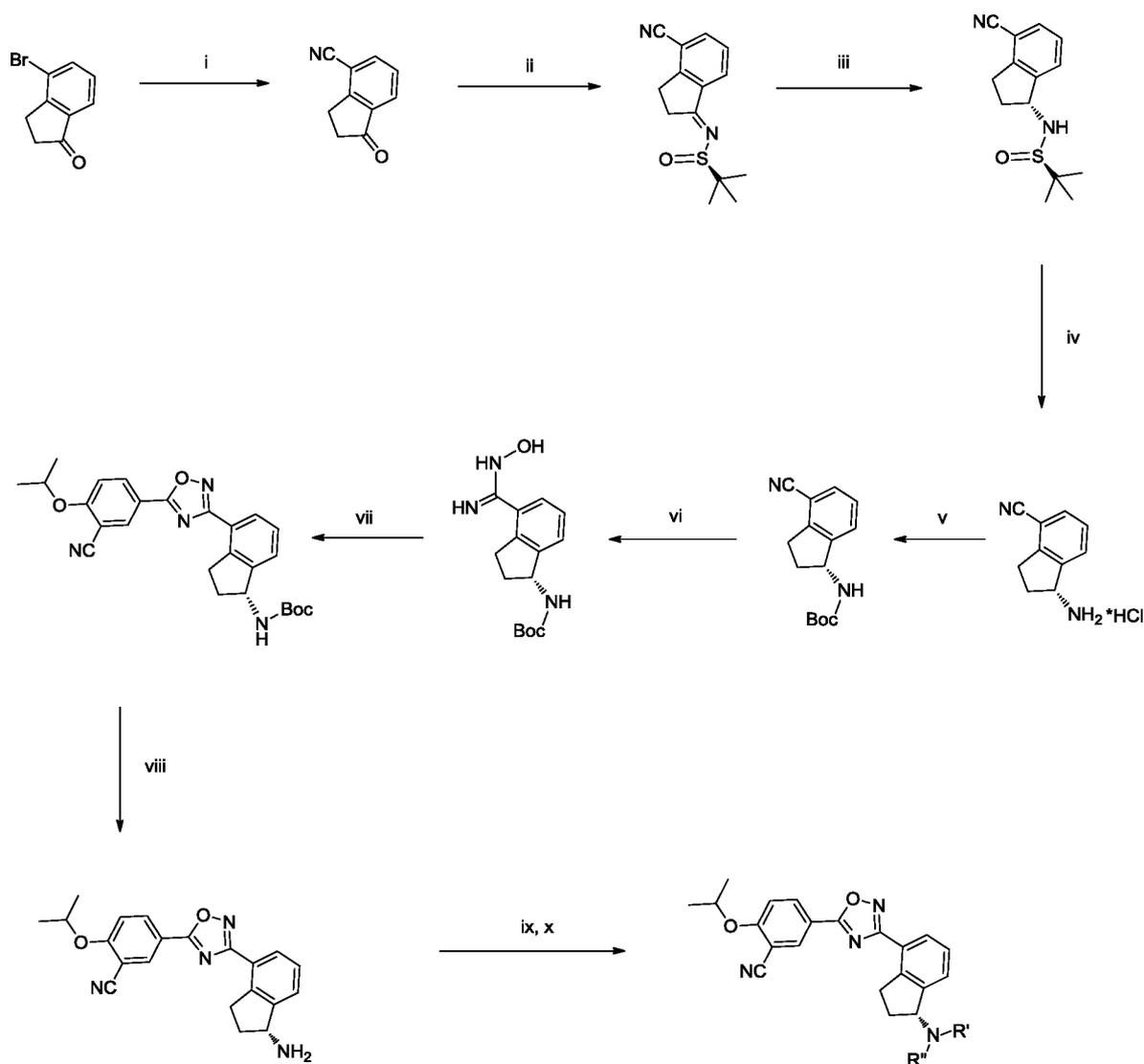
Схема 3:



Реагенты: (i) (a) MsCl, пиридин; (b) TsCl, пиридин; (c) NsCl, пиридин; (d) SOCl₂, ДХМ; (e) SOCl₂, пиридин, ДХМ; (f) NaN₃, PPh₃, CBr₄; (ii) (a) DIEA, DMA, HNR'R''; (b) DIEA, NaBr или NaI, DMA, HNR'R''.

Энантимерно обогащенный материал может быть получен аналогично методике, приведенной на схеме 3, используя (*R*)- или (*S*)-инданолы.

Схема 4:

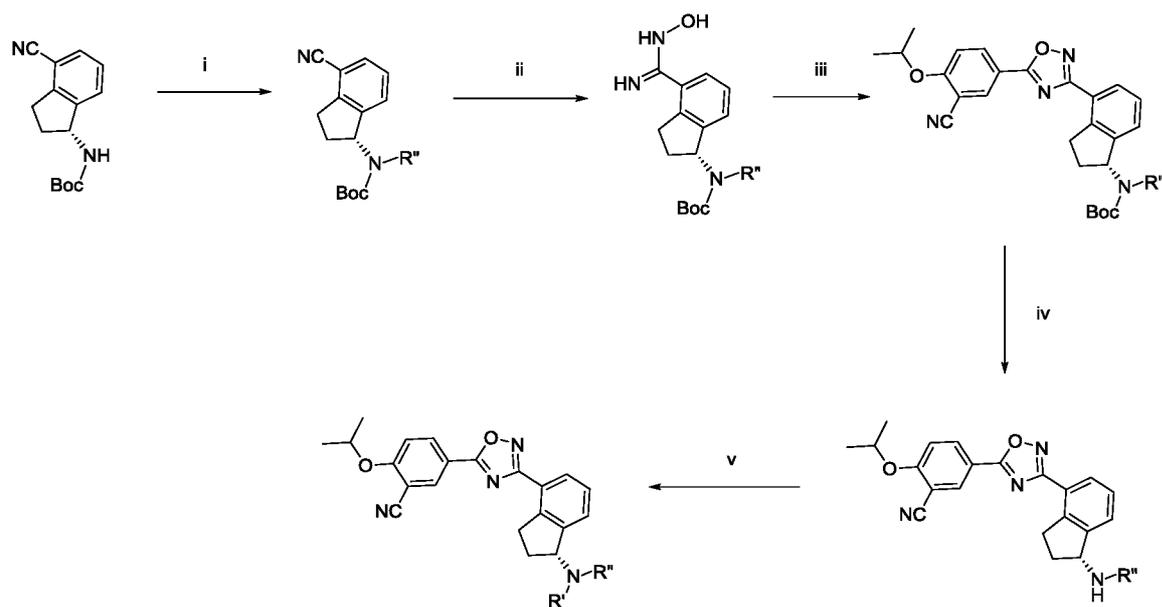


Реагенты: (i) Zn(CN)₂, Pd(PPh₃)₄, NMP; (ii) (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид, Ti(OEt)₄, толуол; (iii) NaBH₄, ТГФ; (iv) 4M HCl в диоксане, MeOH; (v) Boc₂O, ТЭА,

ДХМ; (vi) $\text{NH}_2\text{OH HCl}$, ТЭА, EtOH; (vii) HOBt, EDC, замещенная бензойная кислота, DMF; (viii) 4M HCl в диоксане; (ix) (a) $\text{R}^1\text{-LG}$ или $\text{R}^2\text{-LG}$, где LG представляет собой уходящую группу, K_2CO_3 , CH_3CN ; (b) $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ или $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{H}$, HOBt, EDC, DMF или $\text{R}^1\text{-COCl}$ или $\text{R}^2\text{-COCl}$, ТЭА, ДХМ; (c) $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{Cl}$ или $\text{R}^3\text{-SO}_2\text{Cl}$, ТЭА, ДХМ; (d) $\text{R}^2\text{-CHO}$, HOAc, NaBH_4 или NaCNBH_3 или $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, MeOH; (e) $\text{R}^1\text{-OCOCl}$ или $\text{R}^2\text{-OCOCl}$, DIEA, DMF; (f) $\text{HN(R}^5\text{R}^5)$, CDI, ТЭА, ДХМ; (g) $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$, Δ , диоксан; (h) диметилоксиран, Δ , EtOH; (x) (a) если R^1 или $\text{R}^2 = \text{H}$, затем могут осуществляться реакции (ix)(a-d); (b) если R^1 или R^2 содержит сложный эфир, затем может осуществляться (i) гидролиз NaOH, EtOH или (ii) восстановление NaBH_4 , MeOH; (c) если R^1 или R^2 содержит кислоту, затем могут осуществляться конденсации $\text{HN(R}^5\text{R}^5)$, HOBt, EDC, DMF; (d) если R^1 или R^2 содержит подходящий активированный алкен, затем могут осуществляться реакции Михаэлиса $\text{HN(R}^5\text{R}^5)$, DMF.

(S)-энантиомер получали аналогично методике, приведенной на схеме 4, используя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид на стадии (ii).

Схема 5:



Реагенты: (i) NaH, DMF и $\text{R}^2\text{-галогенид}$; (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ или Na_2CO_3 , ТЭА, EtOH; (iii) HOBt, EDC, замещенная бензойная кислота, DMF; (iv) 4M HCl в диоксане; (v) (a) $\text{R}^1\text{-LG}$, ТЭА, ДХМ; (b) $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{Cl}$ или $\text{R}^3\text{-SO}_2\text{Cl}$, ТЭА, ДХМ; (c) $\text{R}^1\text{-COCl}$ или $\text{R}^2\text{-COCl}$, ТЭА, ДХМ или $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ или $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{H}$, HOBt, EDC, DMF или $\text{R}^1\text{-COCl}$ или $\text{R}^2\text{-COCl}$, ТЭА, ДХМ; (d) $\text{R}^2\text{-CHO}$, HOAc, NaBH_4 или NaCNBH_3 или $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, MeOH; (a) если R^1 или R^2 содержит сложный эфир, затем может осуществляться (i) гидролиз NaOH, EtOH или (ii) восстановление NaBH_4 , MeOH; (b) если R^1 или R^2 содержит

кислоту, затем могут осуществляться конденсации $\text{H}(\text{R}^5\text{R}^5)$, HOBT, EDC, DMF; (с) если R' или R'' содержит подходящим образом активированный алкен, затем может осуществляться реакция Михаэлиса $\text{HN}(\text{R}^5\text{R}^5)\text{DMF}$.

(*S*)-энантиомер получали аналогично методике, приведенной на схеме 5, из (*S*)-*трет*-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамат.

Примеры

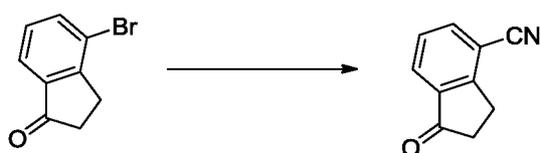
Общие способы

^1H ЯМР (400 МГц) и ^{13}C ЯМР (100 МГц) получали в растворе дейтериохлороформа (CDCl_3), дейтериометанола (CD_3OD) или диметилсульфоксида – D_6 (ДМСО). ЯМР-спектры обрабатывали с помощью Mestrec 5,3,0 и 6,0,1. Пики ^{13}C ЯМР, которые помещены в скобки, представляют собой два ротамера одного углерода. Масс-спектры (LCMS) получали с помощью Agilent 1100/6110 ВЭЖХ системы, оснащенной Thompson ODS-A, 100A, 5 мкм (50 X 4,6 мм) колонка, используя воду с 0,1% муравьиной кислоты в качестве подвижной фазы А, и ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты в качестве подвижной фазы В. Градиент составлял 20-100% подвижной фазы В в течение 2,5 мин, затем при 100% в течение 2,5 мин. Скорость потока составляла 1 мл/мин. Если не указано иное, данные LCMS приведены с помощью этого способа. Для более гидрофобных соединений использовали следующий градиент, обозначенный как способ 1: 40-95% в течение 0,5 мин, выдерживали при 95% в течение 8,5 мин, затем возвращали до 40% в течение 2 мин, со скоростью потока 1 мл/мин. Конечные соединения проверяли на чистоту с помощью способа 2: 5% в течение 1 мин, 5-95% в течение 9 мин, затем выдерживали при 95% в течение 5 мин, со скоростью потока 1 мл/мин. Энантиомерный избыток определяли объединением пиков, которые разделяли на колонке Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм. Скорость потока 1 мл/мин и изократная подвижная фаза. Если не указано иное, хиральные данные приведены с помощью этого способа. Альтернативно, хиральные разделения осуществляли в следующих условиях, обозначенных как хиральный способ 1: колонка Chiralpak AY-H, 250 x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм. Скорость потока 1 мл/мин и изократная подвижная фаза. Хиральный способ 2: колонка Chiralcel OZ-3, 150 x 4,6 мм, размер частиц 3 мкм, со скоростью потока 0,75 мл/мин. Пиридин, дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ) и толуол использовали в методиках от Aldrich в надежно закрытых бутылках, хранящихся в атмосфере азота (N_2). Все реакционные смеси перемешивали магнитной мешалкой, и температурами являются

внешние температуры реакции. Хроматографии осуществляли с помощью Combiflash Rf ускоренной системы очистки (Teledyne Isco), оснащенной Redisep (Teledyne Isco), на колонках с силикагелем (SiO₂). Препаративные ВЭЖХ очистки осуществляли в системе Varian ProStar/PrepStar, используя воду, содержащую 0,05% трифторуксусной кислоты в качестве подвижной фазы А, и ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислотой в качестве подвижной фазы В. Градиент составлял 10-80% с подвижной фазой В в течение 12 мин, выдерживали при 80% в течение 2 мин, и затем восстанавливали до 10% в течение 2 мин, со скоростью потока 22 мл/мин. Могут использоваться другие методы, аналогичные описанному. Фракции собирали с помощью коллектора фракций Varian Prostar, и упаривали с помощью вакуумного насоса Savant SpeedVac Plus. Соединения с солеобразующими центрами являлись солями с трифторуксусной кислотой (ТФУК). Микроволновое облучение осуществляли с помощью микроволнового реактора Biotage Initiator, оснащенного сосудами для микроволнового излучения Biotage. Использовали следующие сокращения: этилацетат (ЕА), триэтиламин (ТЭА), диэтиламин (DEA), гидроксibenзотриазол (HOBt), гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC), изопропанол (IPA), диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMA). Норит представляет собой активированный уголь.

Экспериментальные методики

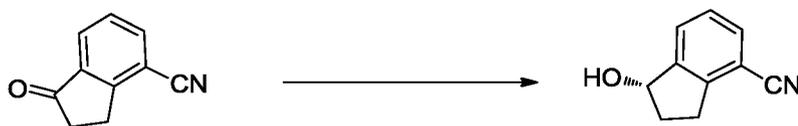
1-Оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрил (INT-1)



К перемешиваемому раствору 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (100,0 г, 0,48 моля) в 150 мл 1-метил-2-пирролидин (NMP) добавляли цианид цинка (111,8 г, 0,95 моля) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий [Pd(PPh₃)₄] (2,75 г, 0,024 моля). Раствор дегазировали N₂, и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 7 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в ледяную воду (3,5 л). Соединение и неорганические соли Zn осаждались. Твердое вещество собирали и разделяли между ДХМ (3 X 100 мл) и водой. Органические слои отфильтровывали для удаления солей Zn, и фильтрат концентрировали и перекристаллизовывали из смеси 4:1 EtOH и MeOH (400 мл) с получением 45,5 г (60%) 1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрила INT-1 в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчет. для C₁₀H₇NO:

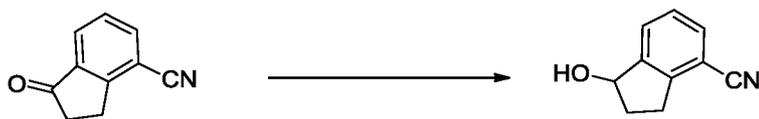
157,2; обнаруж. 158,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,67$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 – 7,90 (m, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,5, 1,1$, 1H), 7,50 (t, $J = 7,6$, 1H), 3,40 – 3,19 (m, 2H), 2,90 – 2,61 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 204,70, 157,90, 138,38, 137,88, 128,44, 128,28, 116,31, 111,70, 36,01, 25,49.

(S)-1-Гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрил (INT-2)



В 3-горлую колбу, оснащенную внутренним термометром и капельной воронкой, добавляли раствор (*R*)-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолидина в толуоле (3,0 мл) и боран-диметилсульфид (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем разбавляли ДХМ (25 мл). Добавляли боран-диметилсульфид (6,0 мл), и после перемешивания в течение 5 мин реакционную смесь охлаждали до $-20^\circ C$. Добавляли по каплям 1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрил INT-1 (4,7 г, 30 ммоль) в ДХМ (25 мл) через капельную воронку в течение 20 мин, поддерживая температуру реакции при $-20 \pm 5^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем гасили добавлением по каплям MeOH (20 мл). После прекращения выделения водорода добавляли MeOH (30 мл) и удаляли нагреванием при атмосферном давлении. Добавляли MeOH (50 мл) два раза, и дважды удаляли нагреванием. Весь растворитель упаривали с получением твердого вещества, которое перекристаллизовывали из EA (9 мл) и гексана (22 мл). Соединение отфильтровывали и промывали смесью 5:1 гексан/EA (30 мл) с получением 3,73 г (78%) (*S*)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрила INT-2 в виде белого порошка. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_{10}H_9NO$: 159,1; обнаруж. 160,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,39$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,28 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 3,23 (ddd, $J = 17,0, 8,7, 4,4$ Гц, 1H), 3,04 – 2,90 (m, 1H), 2,64 – 2,51 (m, 1H), 2,00 (dddd, $J = 13,4, 8,7, 7,1, 5,7$ Гц, 1H), 1,91 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H). Хиральная ВЭЖХ: (*S*)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрил элюировали 20% IPA в гексане: $>99,9\%$ ee, $t_R = 7,42$ мин. (*R*)-энантиомер получали аналогичным образом, используя (*S*)-(-)-2-метил-CBS-оксазаборолидин. t_R для (*R*)-энантиомера = 6,79 мин.

(+/-) 1-Гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрил



К перемешиваемой суспензии 1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила (1,2 г, 7,64 ммоль) и силикагеля (каталитическое количество) в EtOH при 0°C добавляли NaBH₄ (237,2 мг, 7,64 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и продукт очищали хроматографией (50% EA/гексан) с получением 1,02 г (82,3%) 1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₁₀H₉NO; 159,18; обнаруж. 160,1 [M+H]⁺, t_R = 2,39 мин.

(S)-N,1-Дигидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксимидамид (INT-3)



К гидрохлориду гидроксиламина (0,87 г, 12,5 ммоль) и карбонату натрия (1,32 г, 12,5 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли (S)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрил INT-2 (1,59 г, 10 ммоль) одной порцией, и раствор нагревали при кипении с обратным холодильником. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали и отфильтровывали для удаления твердых веществ. EtOH удаляли, и соединение очищали хроматографией (MeOH/ДХМ) с получением 1,74 г (90%) (S)-N,1-дигидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксимидамида INT-3 в виде белой пены. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₁₀H₁₂N₂O₂: 192,1; обнаруж.: 193,1 [M+H]⁺, t_R = 0,56 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 10,30 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,72 – 7,58 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 5,22 (t, J = 6,5, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 1H), 2,99 – 2,83 (m, 1H), 2,49 (dddd, J = 11,4, 8,0, 7,0, 4,4, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H). (R)-N,1-Дигидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксимидамид получали аналогичным образом из (R)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила.

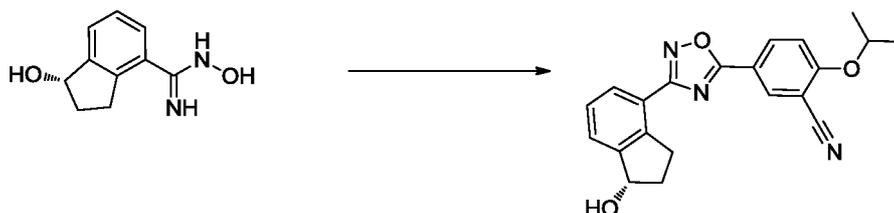
Общая методика 1. Получение инданолов

К бензойной кислоте (1эквив.) в DMF (0,15 М) добавляли HOBT (1,5 эквив.) и EDC (1,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-16 ч до полной активации кислоты. (R)- или (S)-N,1-дигидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксимидамид добавляли одной порцией, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до полного образования

предварительно циклизованного промежуточного соединения. Реакционную смесь затем нагревали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, и смесь оставляли выдерживаться. Полученный осадок отфильтровывали. Материал очищали хроматографией (ЕА/гексан) или перекристаллизовывали с получением 5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолов в виде белого твердого вещества.

Соединения 1 - 12 получали, используя общую методику 1.

(S)-5-(3-(1-Гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 6)



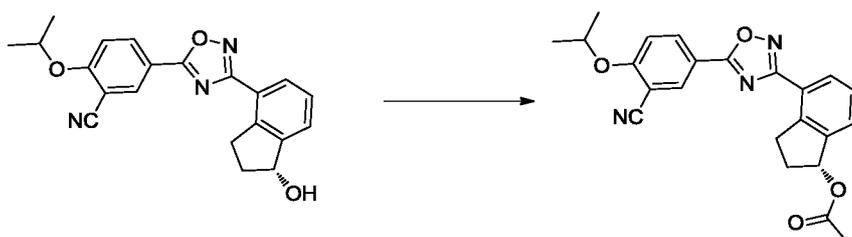
Получали, используя общую методику 1. К 3-циано-4-изопропоксибензойной кислоте (93,2 мг, 0,45 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HOBT (104,3 мг, 0,68 ммоль) и EDC (130,6 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до полной активации кислоты. (S)-N,1-дигидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксимидамид INT-2 (97 мг, 0,5 ммоль) добавляли одной порцией, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырой материал нагревали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (15 мл), и смесь оставляли выдерживаться, и темно-коричневый осадок отфильтровывали. Осадок очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/гексан) с получением 73 мг (40%) (S)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 6 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчет. для C₂₁H₁₉N₃O₃: 361,1; обнаруж. 362,1 [M+H]⁺, t_R = 3,63 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 2,1, 1H), 8,36 (dd, J = 8,9, 2,2, 1H), 8,16 (dd, J = 7,7, 0,5, 1H), 7,63 (d, J = 7,5, 1H), 7,46 (t, J = 7,6, 1H), 7,15 (d, J = 9,0, 1H), 5,36 (dd, J = 12,6, 6,8, 1H), 4,82 (hept, J = 6,1, 1H), 3,54 (ddd, J = 17,5, 8,7, 4,6, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,63 (dddd, J = 13,2, 8,4, 7,1, 4,7, 1H), 2,07 (dddd, J = 14,1, 8,7, 6,6, 5,5, 1H), 1,84 (d, J = 7,1, 1H), 1,50 (d, J = 6,1, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 173,07, 168,30, 162,46, 148,27, 142,29, 134,57, 133,77, 127,53, 127,28, 127,05, 122,26, 116,00, 115,25, 114,87, 102,43, 74,05, 72,49, 35,03, 30,80, 21,46. Хиральная ВЭЖХ: (S)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-

изопропоксибензонитрил элюировали 20% IPA в гексане: >99,9% ee, $t_R = 25,07$ мин.

(*R*)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-

изопропоксибензонитрил 5 и рацемический материал получали аналогичным образом из (*R*)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила и рацемического 1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила соответственно, используя общую методику 1. t_R для (*R*)-энантиомера = 17,60 мин.

(*R*)-4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил ацетат (соединение 13)

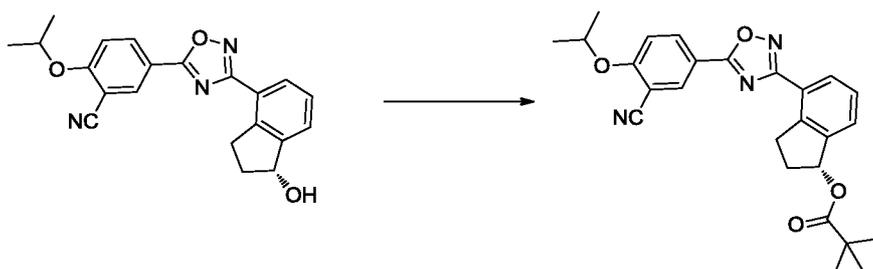


В колбу, содержащую (*R*)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 5 (36 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (1 мл), добавляли пиридин (24 мкл, 0,3 ммоль) и ацетилхлорид (21 мкл, 0,3 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток.

Сырую реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом магния и очищали хроматографией (EA/гексан) с получением 37 мг (92%) (*R*)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил ацетата 13 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_{23}H_{21}N_3O_4$: 403,2; обнаруж. 426,1 [$M+Na$] $^+$, $t_R = 4,19$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, $J = 2,1$, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,9, 2,2$, 1H), 8,10 (dd, $J = 7,7, 0,9$, 1H), 7,53 (d, $J = 7,4$, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$, 1H), 7,06 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,21 (dd, $J = 7,2, 3,7$, 1H), 4,73 (hept, $J = 6,1$, 1H), 3,44 (ddd, $J = 17,5, 8,3, 6,3$, 1H), 3,26 (ddd, $J = 17,6, 8,7, 4,8$, 1H), 2,52 (tdd, $J = 14,9, 7,9, 6,3$, 1H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 6,1$, 6H).

(*R*)-4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ила пивалат (соединение 14)



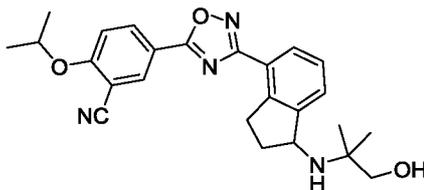
В колбу, содержащую (*R*)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 5 (36 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (1 мл), добавляли пиридин (24 мкл, 0,3 ммоль) и пивалоилхлорид (37 мкл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Сырую реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом магния и очищали хроматографией (ЕА/гексан) с получением 23 мг (52%) (*R*)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илпивалата 14 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для $C_{26}H_{27}N_3O_4$: 445,2, $t_R = 4,7$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, $J = 2,2$, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,9$, 2,2, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 7,4$, 1H), 7,34 (t, $J = 7,6$, 1H), 7,06 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,19 (dd, $J = 7,3$, 4,6, 1H), 4,73 (hept, $J = 6,1$, 1H), 3,44 (ddd, $J = 17,5$, 8,7, 5,4, 1H), 3,24 (ddd, $J = 17,5$, 8,6, 5,7, 1H), 2,56 (tdd, $J = 8,6$, 7,4, 5,4, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,1$, 6H), 1,14 (s, 9H).

Общая методика 2. Получение инданаминов из инданолов

В колбу, содержащую рацемический 5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (1 эквив.) в ДХМ (0,14М) при 0°C добавляли $SOCl_2$ (2 эквив.). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум на 2 ч. Полученный сырой хлорид растворяли в DMA (0,02М). Добавляли амин (3 эквив.), DIEA (3 эквив.), и в некоторых случаях NaBt (3 эквив.), и полученные реакционные смеси перемешивали при 55-60°C в течение ночи и очищали препаративной ВЭЖХ или колоночной хроматографией. Если амин содержал простой эфир, материал может далее подвергаться гидролизу NaOH с получением кислоты. Диамины, защищенные Вос группами, могут быть разблокированы с помощью ТФУК.

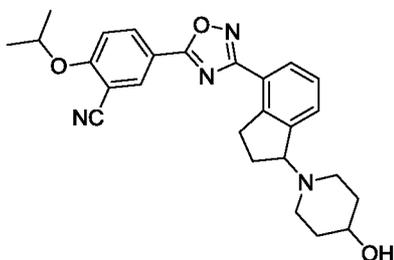
Соединения 15 – 48 получали, используя общую методику 2.

5-(3-(1-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 15)



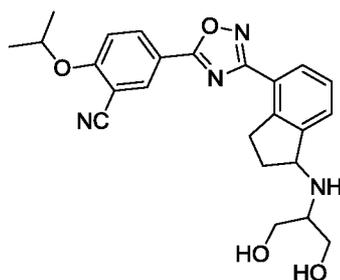
Получали, используя общую методику 2, из 2-амино-2-метилпропан-1-ола. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₅H₂₈N₄O₃: 432,5; обнаруж. 433,2 [M+H]⁺, t_R = 6,58 мин (способ 2).

5-(3-(1-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 16)



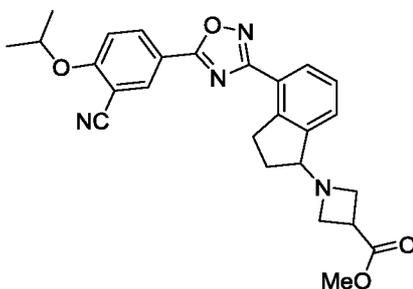
Получали, используя общую методику 2, из пиперидин-4-ола. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₆H₂₈N₄O₃: 444,5; обнаруж. 445,2 [M+H]⁺, t_R = 6,42 мин (способ 2).

5-(3-(1-((1,3-Дигидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 17)



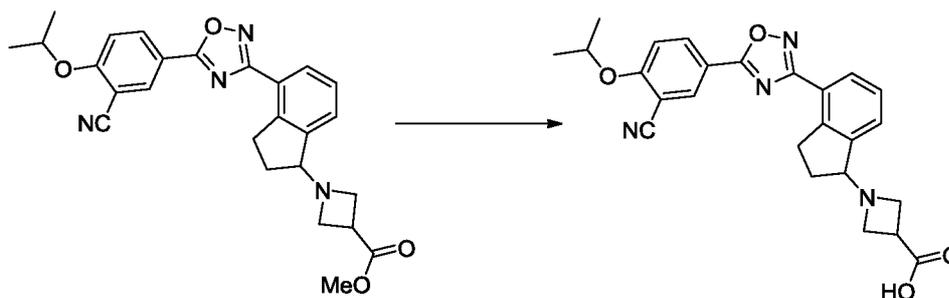
Получали, используя общую методику 2, из 2-аминопропан-1,3-диола. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₄H₂₆N₄O₄: 434,5; обнаруж. 435,2 [M+H]⁺, t_R = 6,24 мин (способ 2).

Метил 1-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилат



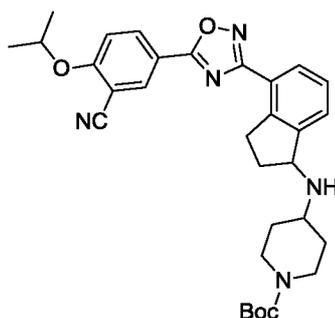
Получали, используя общую методику 2, из метилазетидин-3-карбоксилата. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₆H₂₆N₄O₄: 458,4; обнаруж. 459,2 [M+H]⁺, t_R = 2,64 мин.

1-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновая кислота (соединение 18)



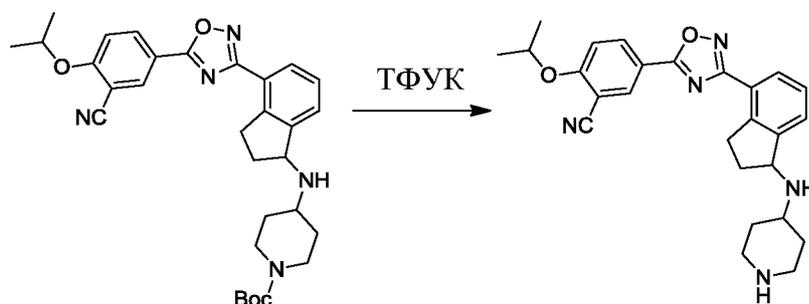
К раствору метил 1-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (6,8 мг, 0,02 ммоль) добавляли 5N NaOH (20 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, растворяли в 250 мкл смеси 1:1 ДМСО:MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₅H₂₄N₄O₄: 444,5; обнаруж. 445,1 [M+H]⁺, t_R = 6,52 мин (способ 2).

трет-Бутил 4-((4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



Получали, используя общую методику 2, из *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₃₁H₃₇N₅O₄: 543,7; обнаруж. 544,3 [M+H]⁺, t_R = 2,82 мин.

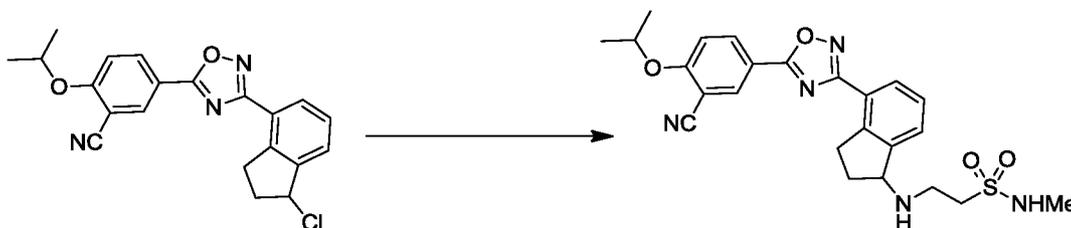
2-Изопропокси-5-(3-(1-(пиперидин-4-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрил (соединение 19)



Раствор *трет*-бутил 4-((4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (15,7 мг, 0,03 ммоль) в чистом ТФУК (1 мл) перемешивали в течение 30 мин и концентрировали с

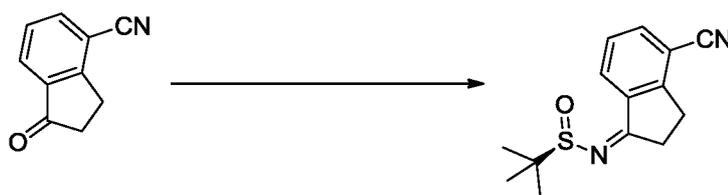
получением 12 мг (99%) 2-изопропокси-5-(3-(1-(пиперидин-4-иламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для $C_{26}H_{29}N_5O_2$: 443,5; обнаруж. 444,2 $[M+H]^+$, $t_R = 5,31$ мин (способ 2).

2-((4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)-*N*-метилэтансульфонамид (соединение 45)



Получали, используя общую методику 2. 5-(3-(1-Хлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (152 мг, 0,4 ммоль) растворяли в DMA (2 мл) и обрабатывали гидрохлоридом 2-амино-*N*-метилэтансульфамида (209 мг, 1,2 ммоль), бромидом натрия (123 мг, 1,2 ммоль) и диизопропилэтиламином (210 мкл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 24 ч. Сырую реакционную смесь выливали в воду (30 мл), и полученный осадок собирали и очищали хроматографией (EA/гексан, затем MeOH/ДХМ) с получением 30 мг (16%) 2-((4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)-*N*-метилэтансульфонамида 45 в виде коричневого масла. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для $C_{24}H_{27}N_5O_4S$: 481,2; обнаруж. 482,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,56$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,77 (hept, $J = 12,1, 6,1$ Гц, 1H), 4,32 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,43 (ddd, $J = 17,4, 8,6, 4,9$ Гц, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 5H), 2,77 (s, 3H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 173,22, 169,08, 162,93, 146,06, 143,70, 134,27, 134,09, 128,46, 127,25, 126,91, 123,50, 116,98, 115,49, 113,75, 104,03, 72,93, 63,12, 50,70, 41,86, 33,05, 32,02, 29,43, 21,91.

(*R*)-*N*-(4-Циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (INT-4)



К 1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрилу INT-1 (42,5 г, 0,27 моля) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (36,0 г, 0,30 моля) в толуоле (530 мл) добавляли тетраэтоксид титана (84,1 мл, 92,5 г, 0,40 моля), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Сырой (*R*)-*N*-(4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид INT-4 использовали непосредственно на следующей стадии эксперимента. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₁₄H₁₆N₂OS: 260,3; обнаруж. 261,1 [M+H]⁺, t_R = 3,19 мин.

(*R*)-*N*-((*R*)-4-Циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (INT-5)



В колбу, содержащую сырую суспензию (*R*)-*N*-(4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида INT-4 в атмосфере N₂, добавляли ТГФ (1,0 л), и реакционную смесь охлаждали до -78°C. Добавляли боргидрид натрия (40,9 г, 1,08 моля) порциями в течение 30 мин. (Внутренняя температура не повышалась в ходе добавления). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, наполовину вынув из бани в течение 30 мин, затем нагревали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь 0°C помещали в ледяную баню и гасили насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), затем насыщенным раствором тартрата натрия калия (420 мл), и соли Ti осаждались. Реакционную смесь разбавляли ЕА (1,5 л) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органические слои декантировали и промывали последовательно насыщенным раствором NH₄Cl, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические слои сушили MgSO₄ и отфильтровывали через слой MgSO₄. Фильтрат концентрировали с получением 52,9 г сырого (*R*)-*N*-((*R*)-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида INT-5 в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₁₄H₁₈N₂OS: 262,3; обнаруж. 263,1 [M+H]⁺, t_R = 2,99 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 7,7, 1H), 7,56 (t, J = 6,8, 1H), 7,36 (t, J = 7,7, 1H), 4,97 (q, J = 7,5, 1H), 3,50 (d, J = 7,6, 1H), 3,22 (ddd, J = 16,9, 8,8, 3,9, 1H), 3,01 (dt, J = 22,4, 6,9, 1H), 2,70 – 2,53 (m, 1H), 2,15 – 1,95 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 9H).

(R)-1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-карбонитрил (INT-6)



К сырому (*R*)-*N*-((*R*)-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду INT-5 (52,9 г, 0,20 моля) в MeOH (200 мл) добавляли 4*N* HCl в диоксане (152,0 мл, 0,60 моля), и полученную желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Сырую реакционную смесь разбавляли MeOH (500 мл) и отфильтровывали для удаления некоторого количества Ti-побочных продуктов.

Фильтрат концентрировали, и полученное твердое вещество кипятили с обратным холодильником в ацетонитриле (500 мл). Полученное белое твердое вещество собирали с получением 13,0 г (31% с 3 стадий) соли HCl (*R*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-карбонитрила INT-6. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₁₀H₁₀N₂: 158,2; обнаруж. 142,0 [M-NH₂]⁺, *t_R* = 0,84 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,61 (s, 3H), 7,96 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,7, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,23 (ddd, *J* = 16,6, 8,7, 5,2, 1H), 3,05 (ddd, *J* = 16,6, 8,6, 6,3, 1H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 148,09, 141,15, 132,48, 130,32, 127,89, 117,27, 108,05, 54,36, 39,08, 29,64. Свободное основание может быть получено экстракцией 1*N* NaHCO₃ и ДХМ.

LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₁₀H₁₀N₂: 158,2; обнаруж. 142,0 [M-NH₂]⁺, *t_R* = 0,83 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 17,4, 9,8, 1H), 4,35 (t, *J* = 7,6, 1H), 3,11 (ddd, *J* = 16,8, 8,7, 3,2, 1H), 2,89 (dt, *J* = 16,9, 8,5, 1H), 2,53 (dddd, *J* = 12,8, 8,1, 7,3, 3,2, 1H), 1,70 (dtd, *J* = 12,8, 8,8, 8,0, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 150,16, 146,67, 130,19, 128,74, 127,38, 117,77, 107,42, 56,86, 38,86, 29,14. Хиральная ВЭЖХ: (*R*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-карбонитрил элюировали, используя 5% EtOH в гексане, плюс 0,05% ТЭА: 95% ee, *t_R* = 23,02 мин. (*S*)-энантиомер INT-7 получали аналогичным образом, используя (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид. *t_R* для (*S*)-энантиомера = 20,17 мин.

(R)-трет-Бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат (INT-8)



К (*R*)-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-карбонитрилу HCl INT-6 (11,6 г, 59,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C добавляли ТЭА (12,0 мл, 131,0 ммоль). К полученному раствору добавляли раствор Вос-ангидрида (14,3 г, 65,6 ммоль) в ДХМ (30 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида натрия, и органические слои сушили MgSO₄ и отфильтровывали. Дополнительно добавляли ДХМ до общего объема 250 мл, и добавляли норит (4,5 г). Продукт кипятили с обратным холодильником в течение 15 мин, и горячую смесь отфильтровывали через слой целита/силикагеля. Фильтрат концентрировали и перекристаллизовывали из ЕА (50 мл) и гексана (150 мл) с получением 12,93 г (84%) (*R*)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамата INT-8 в виде беловатого твердого вещества. LCMS-ESI (*m/z*) расчит. для C₁₅H₁₈N₂O₂: 258,3; обнаруж. 281,1 [M+Na]⁺, *t_R* = 3,45 мин. Элементный анализ для C₁₅H₁₈N₂O₂; С расчит. = 69,74%; обнаруж. = 69,98%. Н расчит. = 7,02%; обнаруж. = 7,14%. N расчит. = 10,84%; обнаруж. = 10,89%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64 – 7,49 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 7,7, 3,8, 1H), 5,36 – 5,20 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 6,8, 1H), 3,20 (ddd, *J* = 16,9, 8,9, 3,3, 1H), 3,02 (dt, *J* = 25,4, 8,4, 1H), 2,82 – 2,53 (m, 1H), 1,88 (dq, *J* = 13,2, 8,6, 1H), 1,55 – 1,44 (m, 9H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 155,52, 146,68, 146,32, 130,89, 128,70, 127,63, 117,51, 107,76, 77,98, 55,09, 31,88, 29,11, 28,19. Хиральная ВЭЖХ: (*R*)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамат элюировали, используя 2,5% EtOH в гексане: >99,9% ee, *t_R* = 19,36 мин. (*S*)-Энантиомер INT-9 получали аналогичным образом, используя (*S*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-карбонитрил HCl. *t_R* для (*S*)-энантиомера = 28,98 мин.

Общая методика 3. Получение инданамидоксимов

К (*R*)- или (*S*)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамату (1 эквив.) в EtOH (0,56 M) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (3 эквив.) и ТЭА (3 эквив.), и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 1-2 ч. Органические растворенные амидоксимы выделяли удалением растворителя и разделением между водой и ДХМ. Водорастворимые амидоксимы хроматографировали или использовали

непосредственно в циклизации. Чистые амидоксимы могут быть получены перекристаллизацией из спиртовых растворителей.

(R)-трет-Бутил 4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат (INT-10)

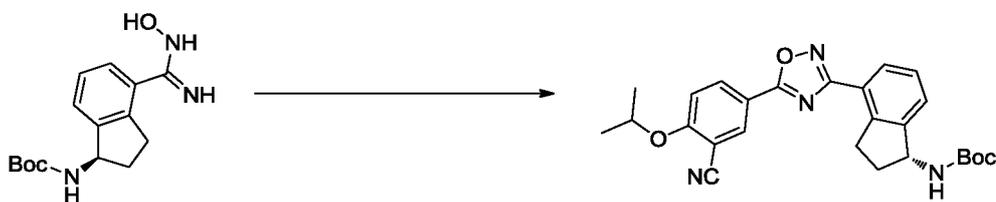


Получали, используя общую методику 3. К (R)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамату INT-8 (15,0 г, 58,2 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (12,1 г, 174,2 ммоль) и ТЭА (17,6 мл, 174,2 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Растворители удаляли, и полученное белое твердое вещество разделяли между водой и ДХМ. Органические слои сушили Na₂SO₄, концентрировали и перекристаллизовывали из изопропанола (50 мл) с получением 14,4 г (85%) (R)-трет-бутил 4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамата INT-10 в виде белого кристаллического твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчет. для C₁₅H₂₁N₃O₃: 291,4; обнаруж. 292,1 [M+H]⁺, t_R = 2,04 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,12 (m, 3H), 5,68 (s, 2H), 4,97 (q, J = 8,5, 1H), 3,07 (ddd, J = 16,6, 8,7, 2,6, 1H), 2,86 (dt, J = 16,8, 8,4, 1H), 2,30 (ddd, J = 12,6, 7,6, 3,6, 1H), 1,75 (dq, J = 12,3, 9,0, 1H), 1,44 (s, 9H).

Общая методика 4. Циклизация с инданоксадиазолами

Раствор подходящей кислоты (1 эквив.), НОВt (1,3 эквив.) и EDC (1,3 эквив.) в DMF (0,08 М в кислоте) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂. После окончания образования комплекса НОВt-кислота (1-3 ч) к смеси добавляли (R)- или (S)-амидоксим (1,1 эквив.). После окончания образования конденсированного промежуточного соединения (около 0,5-2 ч) смесь нагревали при 75-95°C до окончания циклизации (8-12 ч). Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EA. Объединенные органические экстракты сушили, концентрировали и очищали хроматографией (EA/гексан) или использовали непосредственно. Оксадиазол обрабатывали HCl (5N в диоксане, 5 эквив.) при 50-60°C в течение 0,5-6 ч. Реакционную смесь можно экстрагировать (ДХМ/NaHCO₃), или полученную соль HCl концентрировали, суспендировали в Et₂O и собирали. Чистые инданамины могут быть получены перекристаллизацией из спиртовых растворителей или хроматографией.

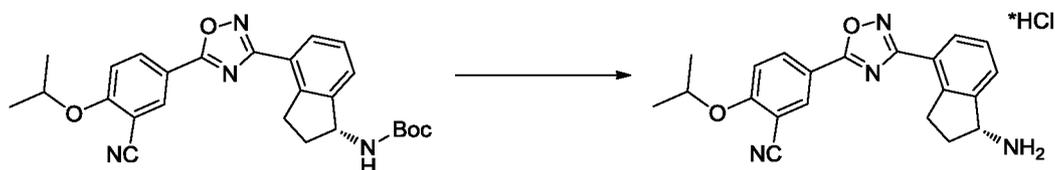
(R)-трет-Бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат (INT-12)



Получали, используя общую методику 4. К раствору 3-циано-4-изопропоксибензойной кислоты (7,74 г, 37,7 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли НОВт (6,02 г, 44,6 ммоль) и EDC (8,53 г, 44,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч до окончания образования комплекса НОВт-кислота. Добавляли (R)-трет-бутил 4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат INT-10 (10,0 г, 34,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до образования INT-11, (R)-трет-бутил 4-(N-(3-циано-4-изопропоксибензоилокси)карбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамата. Смесь разделяли между EA и NaHCO₃, и органический слой собирали и сушили MgSO₄. Соединение INT-11 (16,3 г, 34,0 ммоль) повторно растворяли в DMF (50 мл), и смесь нагревали при 95°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали EA (3 X 50 мл). Органический слой сушили Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,8 г (81%) (R)-трет-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамата INT-12 в виде светло-коричневого твердого вещества, и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₆H₂₈N₄O₄: 460,5; обнаруж. 483,2 [M+Na]⁺, t_R = 4,25 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 2,1, 1H), 8,34 (dd, J = 8,9, 2,2, 1H), 8,09 (d, J = 7,6, 1H), 7,51 (d, J = 7,5, 1H), 7,39 (t, J = 7,6, 1H), 7,12 (d, J = 9,0, 1H), 5,28 (d, J = 8,2, 1H), 4,80 (hept, J = 6,0, 1H), 3,47 (ddd, J = 17,4, 8,9, 3,5, 1H), 3,27 – 3,03 (m, 1H), 2,68 (d, J = 8,7, 1H), 1,87 (td, J = 16,7, 8,5, 1H), 1,53 – 1,43 (m, 15H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173,00, 168,82, 162,70, 155,68, 145,31, 142,96, 134,05, 133,83, 128,25, 127,21, 126,79, 123,09, 116,78, 115,24, 113,52, 103,87, 79,52, 72,70, 55,72, 33,86, 31,47, 28,39, 21,70. Хиральная ВЭЖХ: (R)-трет-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат элюировали, используя 20% изо-

PrOH в гексане: >99,9% ee, $t_R = 13,33$ мин. (*S*)-энантиомер INT-13 получали аналогичным образом, используя (*S*)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамат, используя общие методики 3 и 4 (t_R для (*S*)-энантиомера = 16,31 мин).

Гидрохлорид (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила (соединение 49)



К (*R*)-трет-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамату (12,8 г, 27,8 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли 4*N* HCl в диоксане (69 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 ч, и продукт осаждался. Диоксан удаляли, и полученное твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире и собирали. Материал перекристаллизовывали из MeOH (200 мл) с получением 8,11 г (81%) (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 в виде соли HCl. LCMS-ESI (*m/z*): расчит. для: C₂₁H₂₀N₄O₂: 360,4; обнаруж. 383,2 [M+Na]⁺, $t_R = 2,49$ мин. Элементный анализ и ЯМР спектр определены для C₂₁H₂₁N₄O₂Cl * 0,5 H₂O; C расчит. = 62,14%; обнаруж. = 62,25%. H расчит. = 5,46%; обнаруж. = 5,30%. N расчит. = 13,80%; обнаруж. = 13,84%. Cl расчит. = 8,73%; обнаруж. = 8,34%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,71 (s, 3H), 8,49 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,39 (dd, *J* = 9,0, 2,3, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,5, 2H), 4,97 (hept, *J* = 6,1, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,47 (ddd, *J* = 17,4, 8,7, 5,3, 1H), 3,23 (ddd, *J* = 17,4, 8,6, 6,4, 1H), 2,55 (ddd, *J* = 13,7, 8,3, 3,2, 1H), 2,22 – 1,97 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,0, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173,28, 167,98, 162,53, 143,69, 141,29, 134,59, 133,80, 128,93, 128,11, 127,55, 122,72, 115,87, 115,24, 114,91, 102,46, 72,54, 54,38, 31,51, 29,91, 21,47. Хиральная ВЭЖХ свободного основания: (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил элюировали, используя 15% *изо*-PrOH в гексане плюс 0,3% DEA: > 99,9% ee, $t_R = 30,80$ мин. (*S*)-5-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 50 получали аналогичным образом из (*S*)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамата: >99,9% ee, t_R для (*S*)-энантиомера = 28,58 мин.

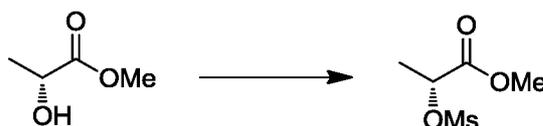
Общая методика 5. Алкилирование инданаминов

К 0,2М раствору (*R*)- или (*S*)-инданамина в CH₃CN (0,15 М) добавляли K₂CO₃ (2 эквив.) и подходящий алкилгалогенид или мезилат (1,1 эквив.). В некоторых случаях также добавляли ТЭА (1,1 эквив.). Смесь нагревали при конвекции или микроволновом излучении при 80-160°C с 30-минутными интервалами до исчезновения исходного материала или протекания диалкилирования амина. При необходимости, добавляли дополнительный алкилгалогенид или мезилат для управления реакцией. Реакционную смесь концентрировали, повторно суспендировали в ЕА и промывали водой.

Органический слой сушили и концентрировали, затем очищали хроматографией (MeOH/ДХМ) с получением целевого продукта.

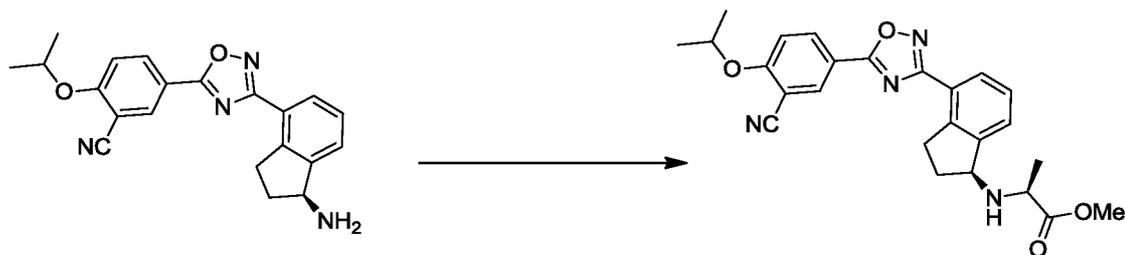
Соединения 51 – 56, 58, 118, 124, 140 – 142 и 144 получали, используя общую методику 5.

(*R*)-Метил 2-((метилсульфонил)окси)пропаноат



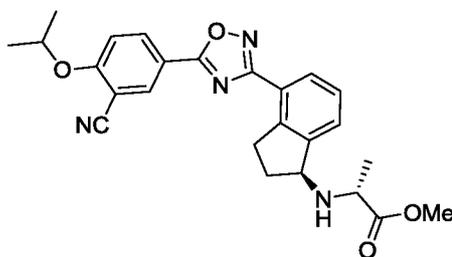
Перемешиваемый раствор (*R*)-метил 2-гидроксипропаноата (1,0 г, 9,61 ммоль) в толуоле (15 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,82 мл, 10,6 ммоль). Через 2 ч раствор нагревали до комнатной температуры и далее перемешивали в течение 45 мин. Полученный тяжелый белый осадок удаляли вакуумной фильтрацией, и прозрачный раствор концентрировали с получением 1,75 г (99%) (*R*)-метил 2-((метилсульфонил)окси)пропаноата в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,14 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,81 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H), 3,16 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H). (*S*)-Метил 2-((метилсульфонил)окси)пропаноат получали аналогичным образом, используя (*S*)-метил 2-гидроксипропаноат.

(*S*)-Метил 2-(((*S*)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пропаноат



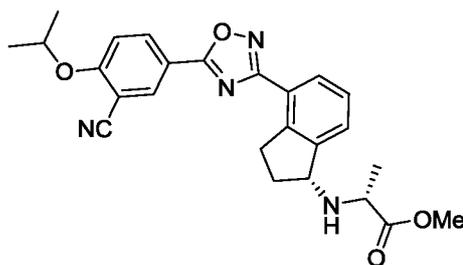
Получали, используя общую методику 5. К раствору (*S*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50 (75,0 мг, 0,21 моля) в CH₃CN (290 мл) добавляли (*R*)-метил 2-((метилсульфонил)окси)пропаноат (75,8 мг, 0,42 ммоль) и K₂CO₃ (57 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C, используя микроволновое излучение, в течение 1,5 ч. Дополнительно добавляли (*R*)-метил 2-((метилсульфонил)окси)пропаноат (36 мг, 0,21 ммоль), и смесь нагревали в течение дополнительно 0,5 ч при 150°C. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в ДХМ и хроматографировали (ЕА/гексан) с получением 33 мг (35%) (*S*)-метил 2-(((*S*)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)пропаноата в виде белого порошка. LCMS-ESI (*m/z*) расчет. для C₂₅H₂₆N₄O₄: 446,5; обнаруж. 447,2 [M+H]⁺, *t_R* = 2,61 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 – 8,40 (m, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,11 – 8,03 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 4,88 – 4,71 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 3,65 – 3,54 (s, 3H), 3,55 – 3,35 (m, 1H), 3,27 – 3,03 (m, 2H), 2,52 – 2,35 (m, 1H), 1,95 – 1,76 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H), 1,36 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H).

(*R*)-Метил 2-(((*S*)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)пропаноат



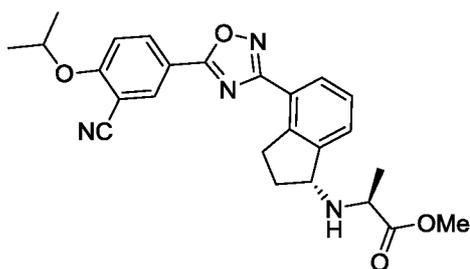
Получали, используя общую методику 5. LCMS-ESI (*m/z*) расчет. для C₂₅H₂₆N₄O₄: 446,5; обнаруж. 447,2 [M+H]⁺, *t_R* = 2,61 мин.

(*R*)-Метил 2-(((*R*)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)пропаноат



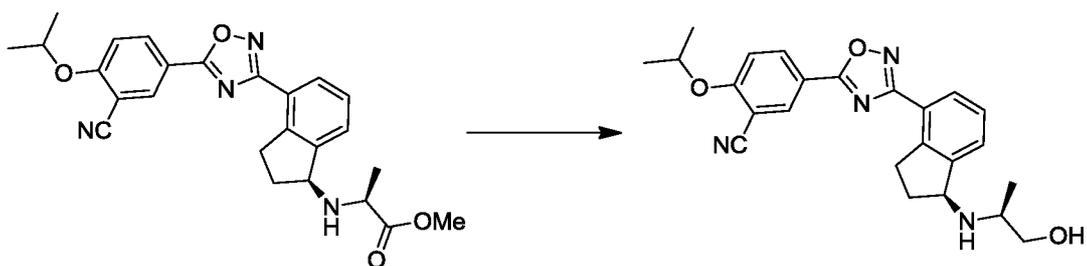
Получали, используя общую методику 5. LCMS-ESI (m/z) расчет для $C_{25}H_{26}N_4O_4$: 446,5; обнаруж. 447,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,61$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,87 – 4,72 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 3,53 – 3,36 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,52 – 2,26 (m, 1H), 2,11 – 1,78 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 5,5$ Гц, 6H), 1,35 (t, $J = 6,3$ Гц, 3H).

(S)-Метил 2-(((R)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пропаноат



Получали, используя общую методику 5. LCMS-ESI (m/z) расчет для $C_{25}H_{26}N_4O_4$: 446,5; обнаруж. 447,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,65$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,88 – 4,69 (m, 1H), 4,26 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66 – 3,39 (m, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 1H), 2,46 – 2,28 (m, 1H), 2,11 – 1,81 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,37 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

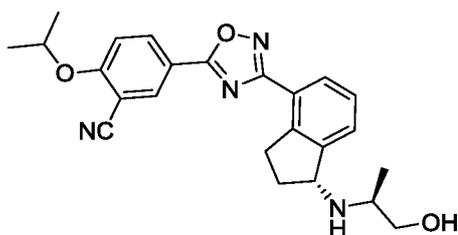
5-(3-((S)-1-(((S)-1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 53)



К раствору (S)-метил 2-(((S)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пропаноата (33 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (2 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (14 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры через 1 ч. Добавляли дополнительное количество $NaBH_4$ (~10-15 мг каждого) с интервалами 1 ч до того, как LC/MS покажет >80% превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли 1N HCl и экстрагировали

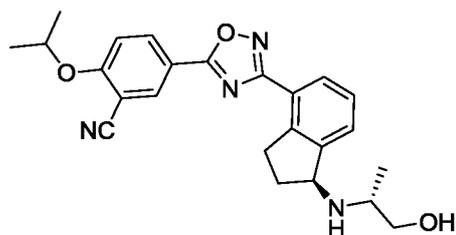
ДХМ (2X). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученное сырое твердое вещество растворяли в ДХМ и хроматографировали (MeOH/ДХМ) с получением 12,1 мг (40%) 5-(3-((S)-1-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 53. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: 418,5; обнаруж. 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,56$ мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,69 – 4,51 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,37 – 3,19 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 1H), 2,46 (dd, $J = 6,5, 4,6$ Гц, 1H), 2,34 – 2,17 (m, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ, элюируя 10% IPA/гексан, плюс 0,3% ТЭА, $t_R = 13,72$ мин.

5-(3-((R)-1-(((S)-1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 54)



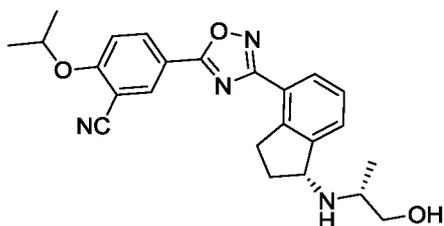
Получали аналогично соединению 53 с получением 5-(3-((R)-1-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 54. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: 418,5; обнаруж. 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,52$ мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,79 (dt, $J = 12,2, 6,1$ Гц, 1H), 4,33 (dd, $J = 16,1, 7,4$ Гц, 1H), 3,68 (ddd, $J = 10,0, 5,5, 4,2$ Гц, 1H), 3,47 (ddd, $J = 17,3, 8,8, 3,7$ Гц, 1H), 3,36 – 3,24 (m, 1H), 3,26 – 3,02 (m, 2H), 2,99 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 2,51 – 2,36 (m, 1H), 1,82 (ddd, $J = 15,9, 12,7, 8,4$ Гц, 1H), 1,46 (t, $J = 11,3$ Гц, 6H), 1,16 (dd, $J = 12,3, 7,3$ Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ, элюируя 10% IPA/гексан, плюс 0,3% ТЭА, $t_R = 33,15$ мин.

5-(3-((S)-1-(((R)-1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 55)



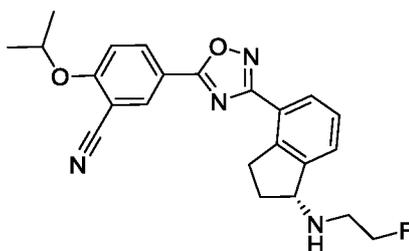
Получали аналогично соединению 53 с получением 5-(3-((*S*)-1-(((*R*)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 55. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₅H₂₆N₄O₄: 418,5; обнаруж. 419,2 [M+H]⁺, *t_R* = 2,52 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,87 – 4,71 (m, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 1H), 3,24 – 3,01 (m, 2H), 2,73 – 2,57 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H), 1,18 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: 10% IPA/гексан, плюс 0,3% ТЭА, *t_R* = 29,36 мин.

5-(3-((*R*)-1-(((*R*)-1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 56)



Получали аналогично соединению 53 с получением 5-(3-((*R*)-1-(((*R*)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 56. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₅H₂₆N₄O₄: 418,5; обнаруж. 419,2 [M+H]⁺, *t_R* = 2,52 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,41 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,30 (dd, *J* = 10,5, 7,3 Гц, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,52 – 2,38 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ, элюируя 10% IPA/гексан, плюс 0,3% ТЭА, *t_R* = 37,38 мин.

(*R*)-5-(3-(1-((2-Фторэтил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 124)



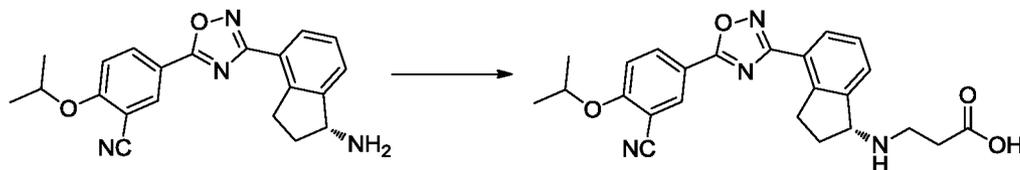
Получали, используя общую методику 5, из (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49, 2-фторэтилметансульфоната, K_2CO_3 и ТЭА при микроволновом излучении при 140°C в течение 2 ч. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для $C_{23}H_{23}FN_4O_2$: 406,4; обнаруж. 407,1 $[M+H]^+$, $t_R = 6,89$ мин (способ 2). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 – 8,38 (m, 2H), 8,28 – 8,23 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J = 7,7$, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 2H), 4,83 (t, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,71 (t, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,56 – 3,33 (m, 4H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,41 – 2,34 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H).

Общая методика 6. Получение индановых кислот

К раствору (*R*)- или (*S*)-инданамина (1 эквив.) в CH_3CN (0,1 М) добавляли K_2CO_3 (3 эквив.) и бромметилловые эфиры (1 эквив.) или мезилатметилловые эфиры (1 эквив.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин или до окончания реакции. Растворитель упаривали, и остатки разделяли между EA и водой. Органический слой собирали, сушили $MgSO_4$ и очищали хроматографией (MeOH/ДХМ с 0,025% ТЭА) с получением инданметилового эфира в виде белого твердого вещества. Иندانметилловый эфир растворяли в EtOH (0,03 М), и добавляли водный раствор NaOH (11,8 М). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 40°C. Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ.

Соединения 61 – 64 и 145 – 148 получали, используя общую методику 6.

(*R*)-3-((4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)пропановая кислота (соединение 62)



Получали, используя общую методику 6. К раствору (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 (90,0 мг, 0,25 ммоль) и K_2CO_3 (103,5 мг, 0,75 ммоль) добавляли метил 3-бромпропаноат (41,8 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, и повторяли

четыре раза при 80°C в течение 30 мин с дополнительным количеством метил 3-бромпропаноата (41,8 мг, 0,25 ммоль), которое добавляли каждый раз. Растворитель упаривали, и остаток разделяли между EA и водой. Органический слой собирали, сушили MgSO₄ и очищали хроматографией (MeOH/ДХМ с 0,025% ТЭА) с получением 71 мг (63%) (*R*)-метил 3-((4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)пропаноата в виде твердого вещества. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₅H₂₆N₄O₄: 446,5; обнаруж. 447,2 [M+H]⁺, *t_R* = 2,61 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,9, 2,2, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,77 (dt, *J* = 12,2, 6,1, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,8, 1H), 3,73 – 3,58 (m, 3H), 3,43 (ddd, *J* = 17,4, 8,7, 4,6, 1H), 3,24 – 3,08 (m, 1H), 3,04 – 2,85 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 6,5, 2H), 2,47 (dtd, *J* = 12,8, 8,4, 4,7, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,54 – 1,32 (m, 6H).

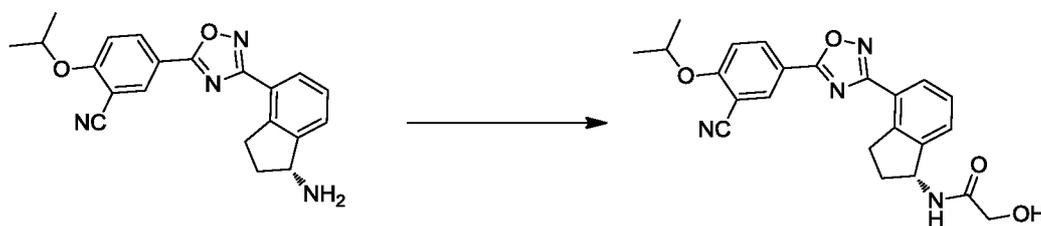
К (*R*)-метил 3-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-иламино)пропаноату (71,0 мг, 0,16 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли водный раствор NaOH (1,9 мл, 1M). Раствор перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в лед (10 мл) и нейтрализовали до pH 7 с 1M HCl. Раствор разделяли между ДХМ и H₂O. Органические слой собирали, сушили в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 29,7 мг (31%) (*R*)-3-((4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)пропановой кислоты 62. LCMS-ESI (*m/z*): рассчит. для: C₂₄H₂₄N₄O₄, 432,5; [M+H]⁺ обнаруж. 433,20, *t_R* = 2,51 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,45 – 8,40 (m, 1H), 8,29 – 8,23 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,0, 1H), 5,06 – 4,92 (m, 2H), 3,69 – 3,52 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,75 – 2,58 (m, 1H), 2,56 – 2,46 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,0, 6H).

Общая методика 7. Получение инданамидов конденсацией кислоты

К подходящей кислоте (1,1 эквив.) в DMF (0,04 M) добавляли HOBT (1,3 эквив.) и EDC (1,3 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч или до полной активации кислоты. (*R*)- или (*S*)-инданамин (1 эквив.) добавляли одной порцией, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EA и промывали NaHCO₃. Полученные объединенные органические слои сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ или хроматографией (MeOH/ДХМ) с получением инданамидов.

Соединения 65 – 68, 136 и 137 получали, используя общую методику 7.

(R)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-гидроксиацетамид (соединение 65)



Получали, используя общую методику 7. К 2-гидроксиуксусной кислоте (7 мг, 0,08 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HOBt (12 мг, 0,09 ммоль) и EDC (17 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч до полной активации кислоты. Добавляли (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 49 (25,0 мг, 0,07 ммоль) одной порцией, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EA и промывали NaHCO₃. Объединенные водные слои снова экстрагировали EA. Полученные объединенные органические слои сушили Na₂SO₄ и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали хроматографией (MeOH/ДХМ) с получением 14 мг (48%) (R)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-гидроксиацетамида 65 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₂H₂₂N₄O₄: 418,5; обнаруж. 419,0 [M+H]⁺, t_R = 2,47 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,80 (dt, J = 12,2, 6,1 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 17,1, 8,5 Гц, 1H), 2,80 – 2,60 (m, 1H), 1,93 (dd, J = 13,0, 8,4 Гц, 1H), 1,47 (t, J = 5,6 Гц, 6H), ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173,11, 171,21, 168,78, 162,78, 144,48, 143,21, 134,11, 133,88, 128,56, 127,42, 126,83, 123,29, 116,76, 115,26, 113,55, 103,90, 72,77, 62,25, 54,00, 33,52, 31,71, 21,72.

Общая методика 8А. Получение индансульфонамидов через сульфонилхлориды

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-инданамина (1 эквив.) в ДХМ (0,05М) добавляли ТЭА (2 эквив.) и подходящий сульфонилхлорид (2 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали, и чистый продукт выделяли после очистки препаративной ВЭЖХ.

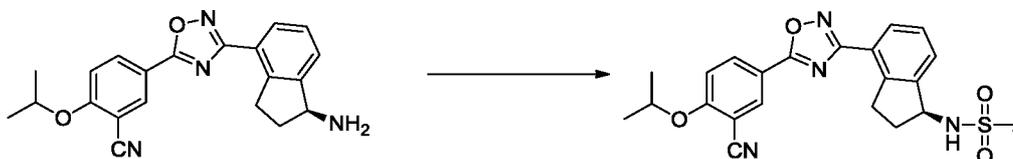
Соединения 69, 70, 73, 76, 79 – 82 и 163 – 167 получали, используя общую методику 8А.

(S)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метансульфонамид (соединение 69)



Получали, используя общую методику 8А: К перемешиваемому раствору (S)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50 (18 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТЭА (13,9 мкл, 0,1 ммоль) и метансульфонилхлорид (19 мг, 0,1 ммоль). Через 1 ч добавляли дополнительно ТЭА (13,9 мкл, 0,1 ммоль) и метансульфонилхлорид (19 мг, 0,1 ммоль). Через дополнительный 1 ч перемешивания растворитель упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 9,8 мг (45%) (S)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метансульфонамида 69. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₂H₂₂N₄O₄S: 438,1; обнаруж. 439,1 [M+H]⁺, t_R = 3,70 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,07 (dd, J = 16,5, 7,8 Гц, 1H), 4,78 (hept, J = 6,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,51 (ddd, J = 17,5, 8,8, 3,4 Гц, 1H), 3,29 – 3,12 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,74 (dtd, J = 12,9, 8,0, 3,5 Гц, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,1 Гц, 6H).

(S)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)этенсульфонамид (INT-14)



К перемешиваемому раствору (S)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50 (180 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляли ТЭА (348 мкл, 2,5 ммоль) и 2-хлорэтансульфонилхлорид (245 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество ТЭА (348 мкл, 2,5 ммоль) и 2-хлорэтансульфонилхлорид (245 мг, 1,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли, и продукт очищали

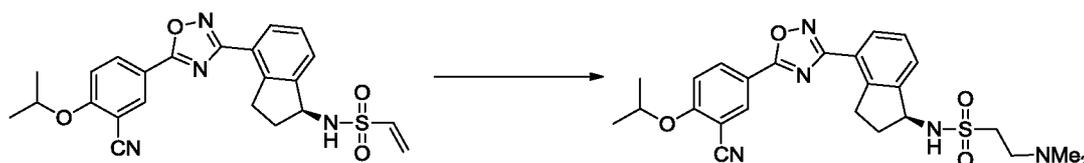
хроматографией (ЕА/гексан) с получением 144 мг (64%) (*S*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)этансульфонамида INT-14 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₃H₂₂N₄O₄S: 450,1; обнаруж. 473,1 [M+Na]⁺, *t*_R = 3,84 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,64 (dd, *J* = 16,5, 9,9 Гц, 1H), 6,32 (d, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,97 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,94 – 4,85 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,75 (hept, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3,42 (ddd, *J* = 17,4, 8,8, 3,3 Гц, 1H), 3,17 – 3,01 (m, 1H), 2,63 (dtd, *J* = 13,0, 8,0, 3,4 Гц, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173,20, 168,72, 162,89, 143,74, 142,71, 137,15, 134,16, 134,00, 128,91, 127,62, 127,15, 126,54, 123,38, 116,77, 115,38, 113,70, 103,96, 72,89, 58,59, 34,71, 31,56, 21,83. (*R*)-*N*-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)этансульфонамид получали аналогично из (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49.

Общая методика 8В. Получение индансульфонамидов реакцией Михаэлиса

К перемешиваемому раствору (*R*)- или (*S*)-инданвинилсульфонамида (1 эквив.) в DMF (0,1M) добавляли подходящий амин (10 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Продукты очищали препаративной ВЭЖХ.

Соединения 74, 75, 77, 78 и 168 – 181 получали, используя общую методику 8В.

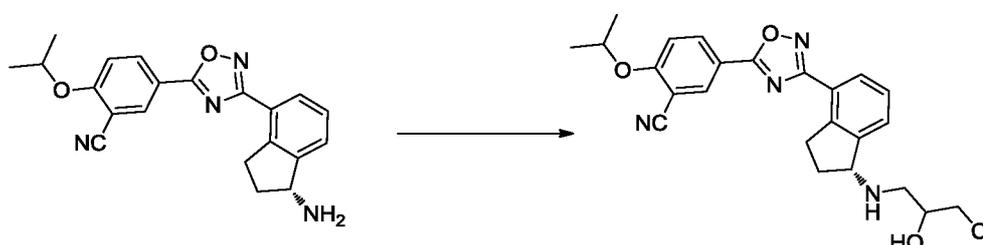
(*S*)-*N*-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-(диметиламино)этансульфонамид (соединение 78)



Получали, используя общую методику 8В. К раствору (*S*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)этансульфонамида INT-14 (22,50 мг, 0,05 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли 2*N* метиламин в ТГФ (0,25 мл, 0,50 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 17,6 мг (58%) соли ТФУК (*S*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-(диметиламино)этансульфонамида 78 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₅H₂₉N₅O₄S: 495,2; обнаруж. 496,2

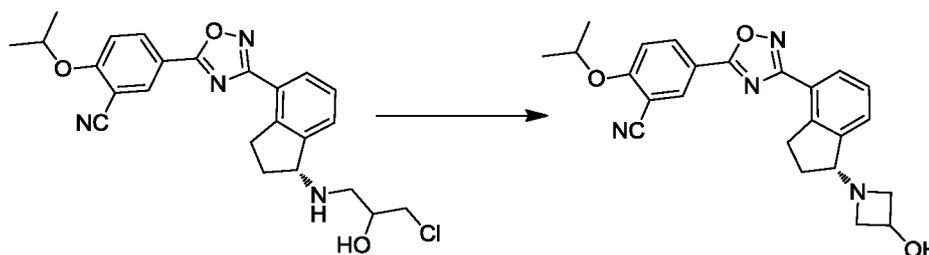
$[M+H]^+$, $t_R = 2,65$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,14 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,93 – 4,81 (m, 1H), 4,74 (hept, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,70 – 3,57 (m, 2H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 3,43 – 3,23 (m, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,12 – 2,93 (m, $J = 16,9, 8,3$ Гц, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,65 – 2,44 (m, 1H), 2,06 – 1,83 (m, $J = 11,6$ Гц, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 172,96, 168,45, 162,75, 143,40, 142,55, 133,90, 128,76, 127,46, 126,98, 123,19, 116,53, 115,28, 113,59, 103,68, 72,82, 58,75, 52,07, 48,41, 43,38, 33,89, 31,39, 21,72.

5-(3-((1R)-1-(3-Хлор-2-гидроксипропиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (INT-15)



В колбу, содержащую (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 49 (84 мг, 0,23 ммоль), добавляли 2 мл IPA. Мутную белую смесь охлаждали до 0°C и добавляли эпихлоргидрин (20,7 мкл, 0,26 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. IPA удаляли концентрированием в вакууме и добавляли воду (500 мкл) и алиquotы эпихлоргидрина (20,7 мкл, 0,26 ммоль) каждый час (всего 4 раза) при комнатной температуре до окончания превращения. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в ДХМ и очищали хроматографией (MeOH/ДХМ) с получением 19,3 мг (18%) 5-(3-((1R)-1-(3-хлор-2-гидроксипропиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила INT-15 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для $C_{24}H_{25}ClN_4O_3$: 452,9; обнаруж. 453,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,62$ мин.

Получение (R)-5-(3-(1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила (соединение 83)



В колбу, содержащую 5-(3-((1*R*)-1-(3-хлор-2-гидроксипропиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил INT-15 (77,0 мг, 0,17 ммоль) в CH₃CN (4 мл), добавляли ТЭА (44,5 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме, растворяли в ДХМ и очищали хроматографией (MeOH/ДХМ) с получением 19 мг (27%) (*R*)-5-(3-(1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 83 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₄H₂₄N₄O₃: 416,5; обнаруж. 417,1 [M+H]⁺, t_R = 6,19 мин (способ 2). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,09 (dd, J = 7,7, 0,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,79 (dt, J = 12,2, 6,1 Гц, 1H), 4,46 (p, J = 5,8 Гц, 1H), 3,99 (dd, J = 7,0, 3,5 Гц, 1H), 3,70 (dt, J = 19,2, 5,6 Гц, 2H), 3,47 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 16,6, 8,7 Гц, 1H), 3,28 (ddd, J = 17,5, 8,8, 4,2 Гц, 1H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 3,13 – 3,05 (m, 1H), 2,13 (dddd, J = 16,9, 12,6, 8,4, 5,5 Гц, 2H), 1,47 (d, J = 6,1 Гц, 6H). (*S*)-5-(3-(1-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 84 получали аналогично из (*S*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50.

Общая методика 9. Алкилирование цианоинданаминов

В высушенную в печи колбу в атмосфере N₂ добавляли (*R*)- или (*S*)-цианоинданамин (1 эквив.) в безводном DMF (0,14 М). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и порциями добавляли гидрид натрия (5 эквив., 60% в масле, 160,6 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2,75 ч добавляли алкилгалогенид. Ледяную баню удаляли через 5 минут, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1,5 ч реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщ. раствора NaHCO₃ при 0°C. После прекращения выделения газа реакционную смесь экстрагировали EA. Органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили MgSO₄ и концентрировали. Продукт очищали хроматографией (EA/гексан) или препаративной ВЭЖХ.

Соединения 85 – 91, 105, 107 и 143 получали, используя последовательно общие методики 9, 3 и 4.

(*R*)-трет-Бутил 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил(4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат (INT-16)



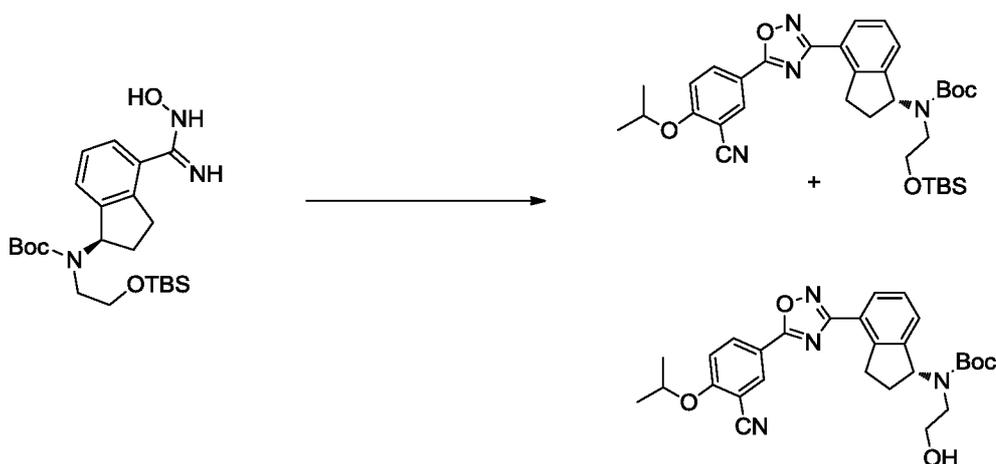
Получали, используя общую методику 9. В высушенную в печи колбу в атмосфере N_2 добавляли (*R*)-*трет*-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамат INT-8 (8,3 г, 32,1 ммоль) в безводном DMF (240 мл). Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$, и порциями добавляли гидрид натрия (3,8 г, 60% в масле, 160,6 ммоль). После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 2,75 ч добавляли (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)диметилсилан (16,9 мл, 70,7 ммоль). Ледяную баню удаляли через 5 мин, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1,5 ч реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщ. раствора $NaHCO_3$ при $0^\circ C$. После прекращения выделения газа реакционную смесь экстрагировали EA. Органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Продукт очищали хроматографией (EA/гексан) с получением 10,76 г (80%) (*R*)-*трет*-бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил(4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамата INT-16 в виде бесцветного масла. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для $C_{23}H_{36}N_2O_3Si$: 416,6; обнаруж. 317,2 $[M-Boc]^+$ и 439,0 $[M+Na]^+$, $t_R = 4,04$ мин (способ 1). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,38- 7,32 (m, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 1H), 5,69 (s, 0,5 H), 5,19 (s, 0,5 H), 3,70 (ddd, $J = 48,8$, 26,6, 22,9, 1,5 H), 3,50 – 3,37 (m, 1H), 3,17 (ddd, $J = 16,7$, 9,4, 2,2, 2H), 2,93 (m, 1,5 H), 2,45 (s, 1H), 2,21 (dd, $J = 24,5$, 14,5, 1H), 1,56 – 1,37 (bs, 4,5H), 1,22 (bs, 4,5H), 0,87 – 0,74 (m, 9H), -0,04 (dd, $J = 26,6$, 8,2, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 155,03, 146,55, 145,54, 131,16, 130,76, [128,11, 127,03], 117,58, 109,20, 79,88, [63,93, 61,88], [61,44, 60,34], [49,73, 46,76], 30,30, 29,70, 28,44, 28,12, [25,87, 25,62], -5,43. (*S*)-*трет*-Бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил(4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат INT-17 получали аналогично, используя INT-9.

(*R*)-*трет*-Бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил (4-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат (INT-18)



Получали, используя общую методику 3. К раствору (*R*)-*трет*-бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил(4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамата INT-16 (12,0 г, 28,9 ммоль) в EtOH (120 мл) в атмосфере N₂ добавляли гидроксиламин-HCl (6,0 г, 86,5 ммоль) и триэтиламин (13,4 мл, 9,7 г, 86,5 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха, и затем разбавляли ДХМ (500 мл). Органический слой промывали NaHCO₃, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили MgSO₄ и концентрировали с получением 11,8 г (*R*)-*трет*-бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил (4-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамата INT-18 в виде белого пенного твердого вещества, которое использовали без очистки на следующей стадии эксперимента. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₃H₃₉N₃O₄Si: 449,7; обнаруж. 350,2 [M-Woc]⁺ и 472,2 [M+Na]⁺, *t_R* = 1,79 мин (способ 1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 2H), 5,69 (s, 0,5 H), 5,19 (s, 0,5 H), 4,89 (s, 2H), 3,85 – 3,50 (m, 2H), 3,31 (ddd, *J* = 12,2, 9,2, 2,5 Гц, 2H), 3,28 – 3,03 (m, 2H), 3,03 – 2,70 (m, 1H), 2,29 (t, *J* = 23,6 Гц, 1H), 1,43 (bs, 4,5H), 1,28 (bs, 4,5H), 1,16 – 1,04 (m, 1H), 0,90 – 0,71 (m, 9H), 0,08 – -0,14 (m, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 170,99, [156,20, 155,62], 152,38, [144,53, 143,57], [141,82, 141,21], 129,61, 126,78, [126,59, 126,25], [125,02, 124,77], [79,91, 79,68], 64,04, 61,88, [61,57, 61,23], [46,03, 45,76], 30,76, 30,21, [28,53, 28,28], 25,95, [25,66, 25,29], 25,13, [18,28, 17,94], 3,72, -5,34. (*S*)-*трет*-Бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил (4-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат INT-19 получали аналогично, используя INT-17.

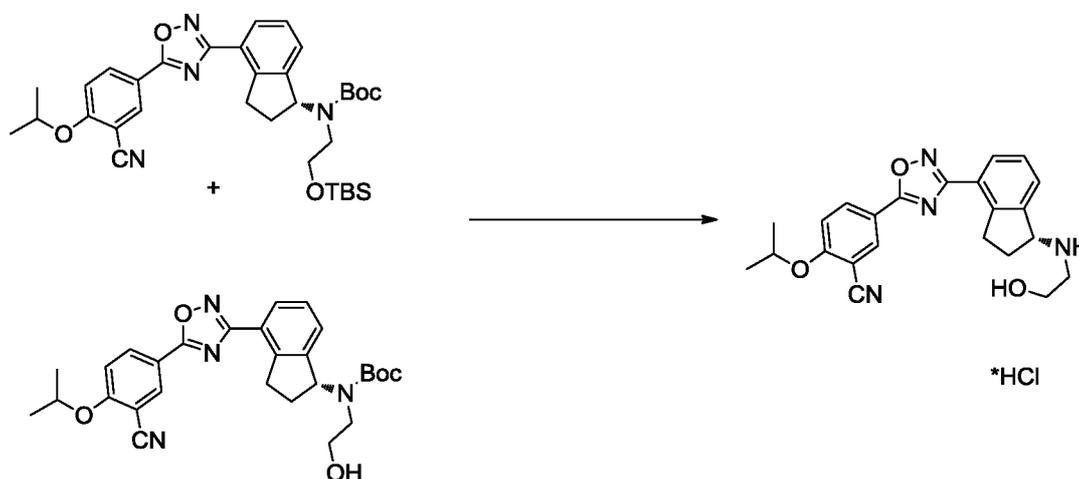
(*R*)-*трет*-Бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат и (*R*)-*трет*-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил) (2-гидроксиэтил)карбамат



Получали, используя общую методику 4. К раствору 3-циано-4-изопропоксибензойной кислоты (4,5 г, 21,9 ммоль) в безводном DMF (100 мл) добавляли HOBt (5,4 г, 40,0 ммоль) и EDC (5,6 г, 29,6 ммоль). Через 1 ч добавляли (*R*)-*трет*-бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил (4-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат INT-18 (11,8 г, 26,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS анализ показал окончание превращения в промежуточное соединение, (*R*)-*трет*-бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил (4-(*N*-(3-циано-4-изопропоксибензоилокси)карбамимидоил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат INT-20. Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EA (250 мл). Добавляли NaHCO₃ (250 мл) и воду (350 мл) до растворения всех твердых веществ. Смесь экстрагировали EA, и органические слои промывали последовательно водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические слои сушили MgSO₄ и концентрировали с получением 15,3 г смеси (*R*)-*трет*-бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамата INT-21 и соответствующего материала без TBS-защитной группы, (*R*)-*трет*-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)(2-гидроксиэтил)карбамат INT-22. Смесь получали в виде коричневого масла, которое можно использовать непосредственно без дополнительной очистки или очищали хроматографией (EA/гексан). INT-21: LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₃₄H₄₆N₄O₅Si: 618,8; обнаруж. 519,2 [M-Boc]⁺ и 641,3 [M+Na]⁺, *t_R* = 7,30 мин (способ 1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,9, 2,2, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,46 –

7,26 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 9,0$, 1H), 5,85 (s, 0,5H), 5,37 (s, 0,5H), 4,80 (dt, $J = 12,2$, 6,1, 1H), 3,92 – 3,32 (m, 3,5 H), 3,17 (s, 2H), 2,95 (s, 0,5 H), 2,62 – 2,39 (m, 1H), 2,38 – 2,05 (m, 1H), 1,53 (s, 4,5H), 1,48 (d, $J = 6,1$, 6H), 1,33 – 1,27 (m, 4,5H), 0,94 – 0,77 (m, 9H), 0,01 (d, $J = 20,9$, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 173,02, 169,00, 162,75, [156,22, 155,52], [145,18, 144,12], [143,39, 142,76], 134,16, 133,89, 128,20, [128,01, 127,85], [127,04, 126,90], 126,43, 123,31, 116,93, 115,30, 113,55, 103,96, [79,95, 79,68], 72,73, 67,61, 63,42, [61,91, 61,77], 60,99, 46,11, 31,78, [30,47, 29,87], [28,55, 28,26], 25,93, 21,75, 18,30, 0,00, -5,37. INT-22: LCMS-ESI рассчит. для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$: 504,6; обнаруж. 527,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_{\text{R}} = 2,65$ мин (способ 1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J = 2,1$, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,9$, 2,2, 1H), 8,03 (d, $J = 7,2$, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 9,0$, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,73 (dt, $J = 12,2$, 6,1, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,44 (ddd, $J = 17,5$, 9,5, 3,2, 2H), 3,11 (dt, $J = 17,4$, 8,6, 3H), 2,54 – 2,38 (m, 1H), 2,04 (td, $J = 17,6$, 8,8, 1H), 1,50 – 1,24 (m, 15H). (*S*)-*трет*-Бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат INT-23 и (*S*)-*трет*-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)(2-гидроксиэтил)карбамат INT-24 получали аналогичным образом.

(*R*)-5-(3-(1-(2-Гидроксиэтиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 85)



К раствору (*R*)-*трет*-бутил 2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамата INT-21 и (*R*)-*трет*-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)(2-гидроксиэтил)карбамата INT-22 (13,9 г, 27,5 ммоль) в диоксане (70 мл) при 0°C добавляли 4N HCl в диоксане (68,8 г, 275,4 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, и затем нагревали при 50°C в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры и добавляли Et₂O (75 мл). Осадок собирали фильтрацией, промывали Et₂O и сушили с получением 10,5 г беловатого твердого вещества. Соль HCl перекристаллизовывали из MeOH (165 мл) с получением 5,98 г (56% общий выход из *(R)*-трет-бутил 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил(4-циано-2,3-дигидро-*1H*-инден-1-ил)карбамата) *(R)*-5-(3-(1-(2-гидроксиэтиламино)-2,3-дигидро-*1H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 85 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₃H₂₄N₄O₃: 404,5; обнаруж. 405,4 [M+H]⁺, t_R = 2,44 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,25 (s, 2H), 8,53 (d, J = 2,3, 1H), 8,42 (dd, J = 9,0, 2,3, 1H), 8,17 (d, J = 7,7, 1H), 7,97 (d, J = 7,6, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 5,28 (t, J = 5,0, 1H), 4,99 (hept, J = 6,1, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,72 (q, J = 5,2, 2H), 3,57 – 3,43 (m, 1H), 3,27 (ddd, J = 17,6, 9,1, 5,0, 1H), 3,15-2,85 (m, J = 24,2, 2H), 2,53 (dtd, J = 9,0, 5,5, 5,3, 3,6, 1H), 2,30 (ddd, J = 13,4, 8,9, 4,6, 1H), 1,39 (d, J = 6,0, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 173,25, 167,86, 162,47, 144,56, 139,13, 134,53, 133,77, 129,30, 128,93, 127,45, 122,83, 115,79, 115,15, 114,84, 102,40, 72,46, 61,04, 56,51, 46,38, 31,53, 27,74, 21,37. Элементный анализ C₂₃H₂₅N₄O₃Cl: C рассчит. для = 62,65%; обнаруж. = 62,73%; H рассчит. для = 5,71%; обнаруж. = 5,60%; N рассчит. для = 12,71%; обнаруж. = 12,64%; Cl рассчит. для = 8,04%; обнаруж. = 8,16%. Хиральная ВЭЖХ свободного основания: *(R)*-5-(3-(1-(2-гидроксиэтиламино)-2,3-дигидро-*1H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил элюировали, используя 10% *изо*-PrOH в гексане плюс 0,3% DEA: >99,9% ee, t_R = 37,72 мин. *(S)*-5-(3-(1-(2-Гидроксиэтиламино)-2,3-дигидро-*1H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 86 получали аналогично из *(S)*-трет-бутил 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-*1H*-инден-1-ил)карбамата INT-23 и *(S)*-трет-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-*1H*-инден-1-ил)(2-гидроксиэтил)карбамата INT-24: >99,9% ee, t_R для *(S)*-энантиомера = 35,86 мин.

(R)-2-(трет-Бутоксикарбонил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-*1H*-инден-1-ил)амино)уксусная кислота (INT-25)



(*R*)-*трет*-Бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)(2-гидроксиэтил)карбамат INT-22 (4,8 г, 9,5 ммоль) растворяли в CH₃CN (48 мл) и 0,67 М буфере с фосфатом натрия с pH 6,7 (38 мл). К реакционной смеси добавляли ТЕМПО (0,10 г, 0,67 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 35°C. Одновременно по каплям добавляли хлорит натрия (1,72 г, 19 ммоль) в воде (9,5 мл) и гипохлорит натрия (0,28 мл, 0,19 ммоль) в воде (5,70 мл) из отдельных капельных воронок в течение 1 часа. После добавления реакционную смесь нагревали при 35°C в течение дополнительного часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (80 мл), и значение pH реакционной смеси доводили до 8,5 с помощью 2,0 N NaOH (12 мл). Реакцию гасили выливанием в охлажденный льдом раствор сульфита натрия (2,9 г в 50 мл воды), и температуру поддерживали ниже 20°C. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли Et₂O (50 мл), и органический слой отделяли и выгружали. Водный слой подкисляли 1,0 N HCl (55 мл) до значения pH 3,0 и экстрагировали EA (3 x 100 мл). Органический слой сушили MgSO₄ и отфильтровывали с получением 4,9 г (>99%) (*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)уксусной кислоты INT-25 в виде белой пены. LCMS-ESI (*m/z*) расчит. для C₂₈H₃₀N₄O₆: 518,2; обнаруж. 541,2 [M+Na]⁺, *t*_R = 3,97 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,08 – 7,94 (m, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,85 (t, *J* = 7,9 Гц, 0,6H), 5,51 (t, *J* = 7,8 Гц, 0,4H), 4,70 (hept, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,88 (d, *J* = 17,1 Гц, 0,4H), 3,69 (d, *J* = 18,0 Гц, 0,6H), 3,56 (d, *J* = 17,2 Гц, 0,4H), 3,43 (d, *J* = 18,0 Гц, 0,6H), 3,40 – 3,25 (m, 1H), 3,07 (dt, *J* = 17,3, 8,5 Гц, 1H), 2,53 – 2,38 (m, 1H), 1,93 – 1,77 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H).

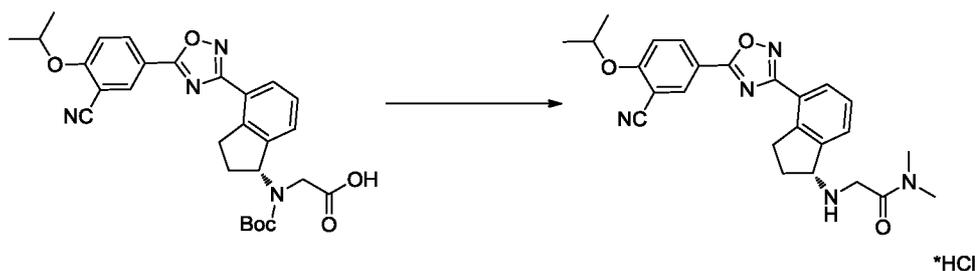
Общая методика 10. Образование амида

К Boc-защищенной (*R*)- или (*S*)-инданаминокислоте (1 эквивалент) в DMF (2 M) добавляли HOBT (3 эквив.) и EDC (3 эквив.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли амин (3 эквив.), и реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до окончания. Вос-
защищенный продукт осаждали водой или экстрагировали (ДХМ/5% MeOH) и сушили
MgSO₄. Твердое вещество растворяли в 4М HCl в диоксане, и смесь нагревали при
50°C. Через 1 ч растворитель удаляли при пониженном давлении, и твердый остаток
очищали перекристаллизацией или препаративной ВЭЖХ.

Соединения 59, 60, 90, 127 – 135 получали, используя общую методику 10.

Гидрохлорид (R)-2-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-
2,3-дигидро-1H-инден-1-иламино)-N,N-диметилацетамида (соединение 90)



Получали, используя общую методику 10. К 4,9 г (9,5 ммоль) (R)-2-(*tert*-
бутоксикарбонил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-
дигидро-1H-инден-1-ил)амино)уксусной кислоты INT-25 в DMF (20 мл) добавляли
HOBT (4,4 г, 28,5 ммоль) и EDC (5,5 г, 28,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали
при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли диметиламин (2,0N в ТГФ,
14,25 мл, 28,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре
в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), и осадок
отфильтровывали. Твердое вещество тщательно промывали водой (200 мл). Твердое
вещество растворяли в ДХМ с 5% MeOH, сушили MgSO₄ и отфильтровывали.

Добавляли 4М HCl в диоксане, и смесь нагревали при 50°C. Через 1 ч растворитель
удаляли при пониженном давлении, и твердый остаток перекристаллизовывали из
смеси 120 мл MeOH/120 мл Et₂O/70 мл гексан/10 мл IPA с получением 3,37 г (74%)
гидрохлорида (R)-2-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-
дигидро-1H-инден-1-иламино)-N,N-диметилацетамида 90 в виде белого порошка.

LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₅H₂₇N₅O₃: 445,5; обнаруж. 446,2 [M+H]⁺, t_R = 2,52 мин.
Элементный анализ C₂₅H₂₈N₅O₃Cl * H₂O: C рассчит. для = 60,05%; обнаруж. = 59,68%;
H рассчит. для = 6,05%; обнаруж. = 6,45%; N рассчит. для = 14,01%; обнаруж. =
13,91%; Cl рассчит. для = 7,09; обнаруж. = 6,98%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,44 (s,
2H), 8,53 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,41 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96 (d,
J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 5,05 – 4,92 (m, 1H), 4,88 (dd, J = 7,0, 4,2 Гц, 1H), 4,11

(d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 4,02 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 3,51 (ddd, $J = 17,2, 8,2, 6,6$ Гц, 1H), 3,25 (ddd, $J = 17,4, 8,8, 5,0$ Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,33 (dq, $J = 9,0, 4,9$ Гц, 1H), 1,39 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 173,33, 167,95, 164,97, 162,56, 144,68, 139,16, 134,61, 133,85, 129,43, 128,70, 127,63, 122,90, 115,87, 115,24, 114,92, 102,48, 72,54, 61,28, 44,84, 35,77, 34,98, 31,52, 27,68, 21,45. Хиральная ВЭЖХ свободного основания: (*R*)-2-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-иламино)-*N,N*-диметилацетамид элюировали, используя 15% *изо*-PrOH в гексане плюс 0,3% DEA: 98,5% ee, $t_R = 41,19$ мин. (*S*)-2-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-иламино)-*N,N*-диметилацетамид 91 может быть получен аналогично из (*S*)-2-(трет-бутоксикарбонил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)амино)уксусной кислоты. t_R для (*S*)-энантиомера = 34,35 мин. Альтернативный способ описан ниже.

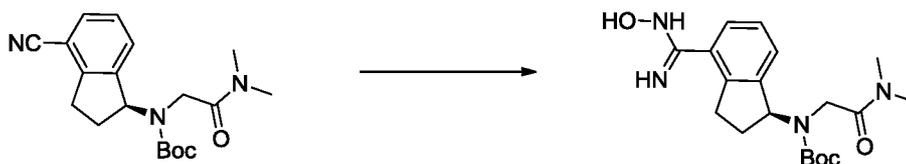
Соединение 91 получали из INT-9, используя последовательно общие методики 9, 3 и 4.

(*S*)-трет-Бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамат



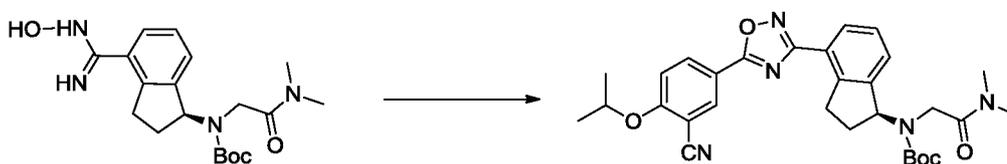
Получали, используя общую методику 9. К раствору (*S*)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамата INT-9 (3,0 г, 1,16 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaH (1,39 г 60% дисперсии в минеральном масле, 34,8 ммоль) при 0°C при перемешивании в течение 3 ч, затем добавляли 2-хлор-*N,N*-диметилацетамид (2,82 г, 23,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили водой (3 мл) при 0°C. Смесь разделяли между EA (3 x 20 мл) и водой (50 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали хроматографией (ДХМ/MeOH) с получением продукта 3,82 г (96,0%) (*S*)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_6$; 343,4; обнаруж. 366,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R = 3,16$ мин.

(S)-трет-Бутил 2-(диметиламино)-2-оксоэтил(4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат



Получали, используя общую методику 3. К раствору (*S*)-*трет*-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата (3,8 г, 11,07 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1,92 г, 27,67 ммоль) и триэтиламин (2,8 г, 27,67 ммоль). Реакционный раствор нагревали при 85°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток разделяли между ДХМ (3 x 10 мл) и водой (10 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением 4,10 г (87,7%) (*S*)-*трет*-бутил 2-(диметиламино)-2-оксоэтил(4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамата, который имел чистоту 65%, и его использовали непосредственно на следующей стадии эксперимента. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₁₉H₂₈N₄O₄; 376,45; обнаруж. 377,2 [M+H]⁺, t_R = 1,85 мин.

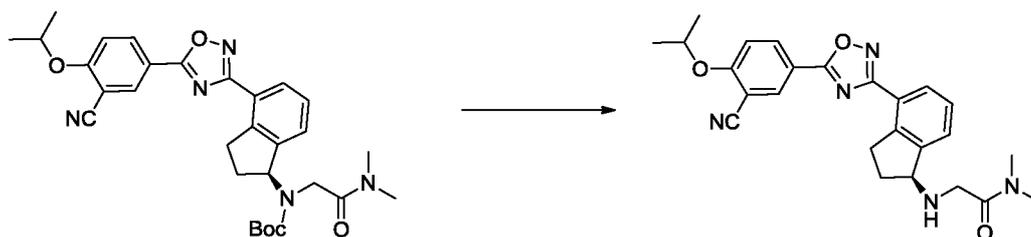
(S)-трет-Бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамат



Получали, используя общую методику 4. К раствору 3-циано-4-изопропоксибензойной кислоты (1,35 г, 6,6 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли HOBT (1,34 г, 9,9 ммоль) и EDC (1,89 г, 9,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли (*S*)-*трет*-бутил 2-(диметиламино)-2-оксоэтил(4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамат (3,82 г, 6,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разделяли между EA (3 x 10 мл) и NaHCO₃ (50 мл). Органические слои объединяли, сушили MgSO₄ и концентрировали с получением промежуточного соединения (*S*)-*трет*-бутил 4-(N-(3-циано-4-изопропоксибензоилокси)карбамимидоил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил (2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата. Это промежуточное соединение (3,2 г, 5,68

ммоля) растворяли в DMF (15 мл) и нагревали при 95°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли NaHCO₃ (30 молей) и экстрагировали EA (3 x 15 мл). Органическую фазу сушили MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,36 г (78,4%) (*S*)-*трет*-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата в виде светло-коричневого твердого вещества, и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии эксперимента.

(S)-2-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-иламино)-*N,N*-диметилацетамид (соединение 91)

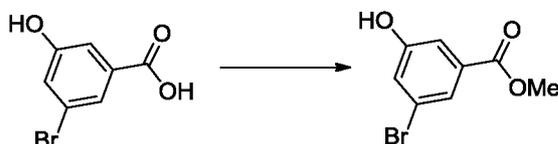


К раствору сырого (*S*)-*трет*-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата (2,36 г, 4,33 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4 N HCl в диоксане (10 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем суспендировали в Et₂O. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением 2,3 г (78,4%) соли HCl (*S*)-2-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-иламино)-*N,N*-диметилацетамида 91, который имел чистоту 95%. Материал может быть далее перекристаллизован из изопропанола. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₅H₂₇N₅O₃: 445,51; обнаруж. 446,2 [M+H]⁺, *t_R* = 2,55 мин. ¹H ЯМР и ¹³C для C₂₅H₂₈N₅O₃Cl: (400 МГц, ДМСО) δ 9,46 (s, 2H), 8,53 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,42 (dd, *J* = 9,0, 2,3, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 2H), 4,99 (hept, *J* = 6,1, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 16,0, 1H), 4,04 (d, *J* = 16,0, 1H), 3,59 – 3,44 (m, 1H), 3,30 – 3,11 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,0, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 173,30, 167,95, 164,93, 162,54, 144,69, 139,17, 134,61, 133,83, 129,39, 128,77, 127,58, 122,86, 115,87, 115,23, 114,92, 102,47, 72,54, 61,26, 44,73, 35,77, 34,99, 31,54, 27,61, 21,45. Хиральная ВЭЖХ свободного основания: (*S*)-2-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-иламино)-*N,N*-диметилацетамид элюировали, используя 15% изопропанол в гексане, плюс 0,3% DEA: > 99,9% ee, *t_R* = 34,35 мин. (*R*)-2-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-

3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-иламино)-*N,N*-диметилацетамид 90 может быть получен аналогично из (*R*)-*трет*-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илкарбамата. t_R для (*R*)-энантиомера = 41,19 мин.

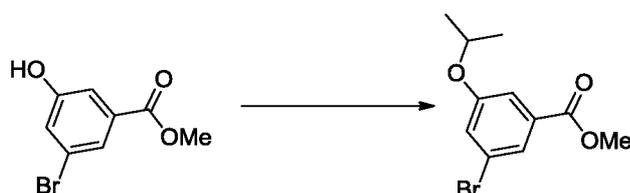
Соединения 92 – 101 и 252 получали, используя общую методику 4.

Метил 3-бром-5-гидроксibenзоат



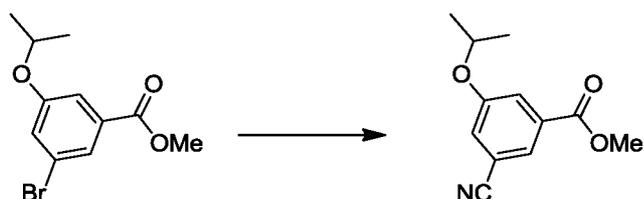
В колбу, содержащую 3-бром-5-гидроксibenзойную кислоту (2,0 г, 9,2 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли AcCl (912 мкл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь разбавляли EA и промывали NaHCO₃. Органические слои сушили и концентрировали с получением 2,1 г (97%) метил 3-бром-5-гидроксibenзоата в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (*m/z*) расчит. для C₈H₇BrO₃: 231,04; обнаруж. 232,9 [M+H]⁺, t_R = 3,06 мин.

Метил 3-бром-5-изопропоксибензоат



В колбу, содержащую метил 3-бром-5-гидроксibenзоат (2,1 г, 8,9 ммоль) в безводном DMF (10 мл), добавляли K₂CO₃ (2,47 г, 17,9 ммоль) и 2-йодпропан (1,07 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение ночи, затем разбавляли EA и промывали NaHCO₃. Органические слои сушили и концентрировали с получением 1,81 г (75%) метил 3-бром-5-изопропоксибензоата в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (*m/z*) расчит. для C₁₁H₁₃BrO₃: 273,12; не наблюдали *m/z* ион, t_R = 4,17 мин.

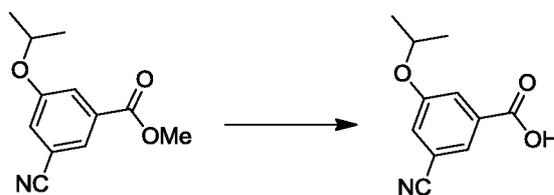
Метил 3-циано-5-изопропоксибензоат



Раствор метил 3-циано-5-изопропоксибензоата (1,81 г, 6,6 ммоль) в безводном NMP (15 мл) дегазировали 3 раза. Добавляли цианид цинка (1,56 г, 13,3 ммоль) и

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38 мг, 0,03 ммоль), и реакционную смесь дегазировали еще 4 раза. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 65°C в течение ночи. Дополнительно добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 мг, 0,09 ммоль), и реакционную смесь дегазировали и перемешивали в течение ночи при 65°C . Реакционную смесь разбавляли ЕА и промывали NaHCO_3 . Органические слои сушили и концентрировали с получением сырого масла, которое разбавляли в ДХМ и очищали хроматографией (ЕА/гексан) с получением 1,19 г (82%) метил 3-циано-5-изопропоксибензоата в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 219,2; обнаруж. 220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 3,60$ мин.

3-Циано-5-изопропоксибензойная кислота



К раствору метил 3-циано-5-изопропоксибензоата (1,19 г, 5,4 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли 5N NaOH (3 мл, 15 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли 1N HCl и экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 и концентрировали с получением 920 мг (83%) 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоты в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205,2; обнаруж. 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 2,97$ мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 (t, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J = 2,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,6, 1,4$ Гц, 1H), 4,71 – 4,56 (m, 1H), 1,38 (dd, $J = 6,1, 2,2$ Гц, 6H).

4-Циано-3-изопропоксибензойная кислота

Получали аналогично 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоте исходя из 4-бром-3-гидроксибензойной кислоты. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205,2; обнаруж. 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 2,90$ мин.

5-Циано-2-изопропоксибензойная кислота

Получали аналогично 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоте исходя из 5-бром-2-гидроксибензойной кислоты. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205,2; обнаруж. 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 2,70$ мин.

Метил 3-хлор-4-изопропоксибензоат

Получали из метил 3-хлор-4-гидроксибензоата в соответствии с методикой, описанной для получения метил 3-бром-5-изопропоксибензоата. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$: 228,7; обнаруж. 229,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 3,90$ мин. ^1H ЯМР (400

МГц, CDCl₃) δ 8,05 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,67 (dt, $J = 12,2, 6,1$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,37 (dd, $J = 34,4, 30,1$ Гц, 6H).

3-Хлор-4-изопропоксибензойная кислота

Получали из метил 3-хлор-4-изопропоксибензоата в соответствии с методикой, описанной для получения 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоты. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₁₀H₁₁ClO₃: 214,7; обнаруж. 215,0 [M+H]⁺, $t_R = 3,22$ мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,94 (s, 1H), 7,98 – 7,74 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,80 (dt, $J = 12,1, 6,0$ Гц, 1H), 1,33 (t, $J = 5,6$ Гц, 6H).

Метил 3-бром-4-(циклопропилметокси)бензоат

Получали из метил 3-бром-4-гидроксибензоата и циклопропилметилбромида в соответствии с методикой, описанной для получения метил 3-бром-5-изопропоксибензоата. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₁₂H₁₃BrO₃: 285,1; не наблюдали m/z, $t_R = 3,96$ мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (t, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,02 – 7,88 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 5,5$ Гц, 3H), 1,41 – 1,26 (m, 1H), 0,76 – 0,59 (m, 2H), 0,52 – 0,31 (m, 2H).

Метил 3-циано-4-(циклопропилметокси)бензоат

Получали из метил 3-бром-4-(циклопропилметокси)бензоата в соответствии с методикой, описанной для получения метил 3-циано-5-изопропоксибензоата. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₁₃H₁₃NO₃: 231,3; не наблюдали m/z, $t_R = 3,97$ мин.

3-Циано-4-(циклопропилметокси)бензойная кислота

Получали из метил 3-циано-4-(циклопропилметокси)бензоата в соответствии с методикой, описанной для получения 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоты. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₁₂H₁₁NO₃: 217,2; не наблюдали m/z, $t_R = 2,92$ мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 – 8,08 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,28 (s, 1H), 0,71 – 0,52 (m, 2H), 0,49 – 0,31 (m, 2H).

Метил 3-бром-5-(трифторметокси)бензоат

Получали из 3-бром-5-(трифторметокси)бензойной кислоты в соответствии с методикой, описанной для получения метил 3-бром-5-гидроксибензоата. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₉H₆BrF₃O₃: 299,0; не наблюдали m/z, $t_R = 4,08$ мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (dd, $J = 3,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,83 (dt, $J = 2,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,57 (ddd, $J = 2,4, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 3H).

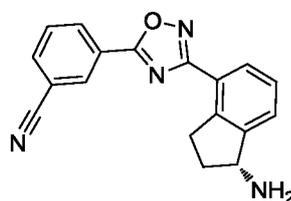
Метил 3-циано-5-(трифторметокси)бензоат

Получали из метил 3-бром-5-(трифторметокси)бензоата в соответствии с методикой, описанной для получения метил 3-циано-5-изопропоксибензоата. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_{10}H_6F_3NO_3$: 245,2; не наблюдали m/z, $t_R = 4,43$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (t, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H).

3-Циано-5-(трифторметокси)бензойная кислота

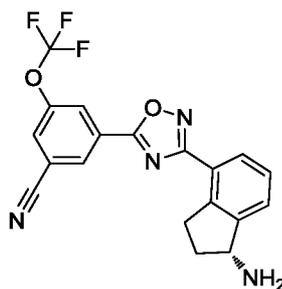
Получали из метил 3-циано-5-(трифторметокси)бензоата в соответствии с методикой, описанной для получения 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоты. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_9H_4F_3NO_3$: 231,1; не наблюдали m/z, $t_R = 2,38$ мин.

(R)-3-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрил (соединение 92)



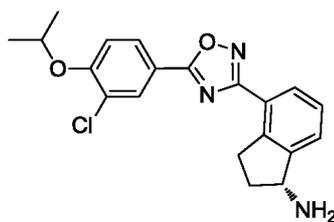
Получали из 3-цианобензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_{18}H_{14}N_4O$: 302,3; обнаруж. 286,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R = 0,78$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 – 8,60 (m, 1H), 8,54 – 8,47 (m, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 0,4$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,12 – 2,93 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,12 – 1,89 (m, 1H), 1,76 – 1,59 (m, 1H).

(R)-3-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-(трифторметокси) бензонитрил (соединение 93)



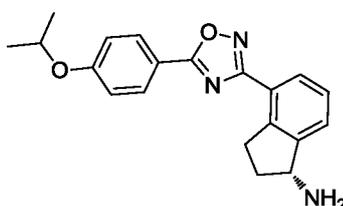
Получали из 3-циано-5-(трифторметокси)бензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_{19}H_{13}F_3N_4O_2$: 386,3; обнаруж. 370,0 $[M-NH_2]^+$, $t_R = 2,61$ мин.

(R)-4-(5-(3-Хлор-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (соединение 95)



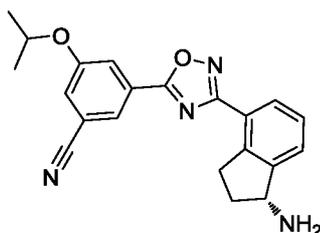
Получали из 3-хлор-4-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$: 369,8; обнаруж. 353,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R = 1,70$ мин.

(R)-4-(5-(4-Изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (соединение 96)



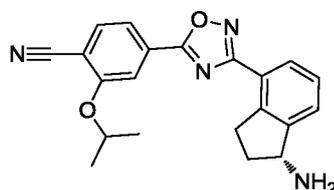
Получали из 4-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_{20}H_{21}N_3O_2$: 335,4; обнаруж. 319,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R = 1,64$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,02 – 7,89 (m, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,88 – 4,71 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 1H), 3,12 – 2,91 (m, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H).

(R)-3-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-изопропоксибензонитрил (соединение 97)



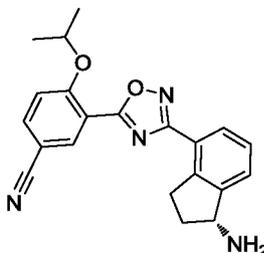
Получали из 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $C_{21}H_{20}N_4O_2$: 360,4; обнаруж. 344,1 $[M-NH_2]^+$, $t_R = 2,59$ мин.

(R)-4-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 98)



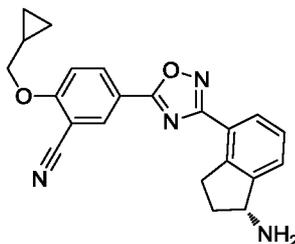
Получали из 4-циано-3-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₁H₂₀N₄O₂: 360,4; обнаруж. 344,1 [M-NH₂]⁺, t_R = 2,52 мин.

(R)-3-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-изопропоксибензонитрил (соединение 99)



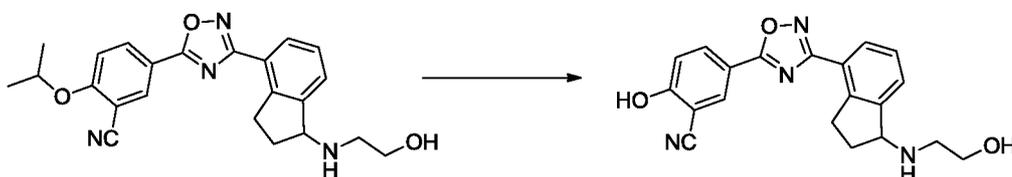
Получали из 5-циано-2-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₁H₂₀N₄O₂: 360,4; обнаруж. 344,1 [M-NH₂]⁺, t_R = 1,86 мин.

(R)-5-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(циклопропилметокси) бензонитрил (соединение 100)



Получали из 3-циано-4-(циклопропилметокси)бензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₂H₂₀N₄O₂: 372,4; обнаруж. 356,1 [M-NH₂]⁺, t_R = 1,61 мин.

2-Гидрокси-5-(3-(1-((2-гидроксиэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрил (соединение 102)



К 5-(3-(1-((2-гидроксиэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрилу (15,0 мг, 0,37 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли BCl₃ (1,85 мл 1M раствора в ДХМ). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали, и остаток очищали хроматографией (ДХМ/MeOH) с получением 900,0 мг (67%) 2-гидрокси-5-(3-(1-((2-

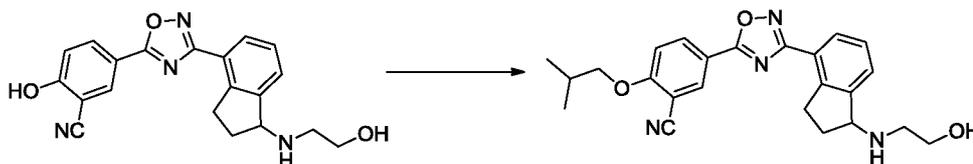
гидроксиэтил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 102 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₀H₁₈N₄O₃: 362,4; обнаруж. 363,1 [M+H]⁺, t_R = 2,13 мин. Энантиомерно чистые материалы могут быть получены аналогично из (*R*)- или (*S*)-5-(3-(1-(2-гидроксиэтиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила.

Общая методика 11. Алкилирование фенолов

К раствору инданфенола (1 эквив.) в DMA (0,75 М) добавляли подходящий алкилгалогенид (2 эквив.) и карбонат калия (3 эквив.). Смесь перемешивали в течение 6 ч при 75°C до исчезновения исходного фенола по данным ТСХ. Растворитель упаривали, и смесь экстрагировали ЕА и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали. Конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ.

Соединения 103, 104, 106, 108 и 109 получали, используя общую методику 11.

5-(3-(1-((2-Гидроксиэтил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изобутоксibenзонитрил (соединение 103)



Получали, используя общую методику 11. К раствору 2-гидрокси-5-(3-(1-(2-гидроксиэтиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 102 (15,0 мг, 0,041 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли K₂CO₃ (16,9 мг, 0,12 ммоль) и 1-бром-2-метилпропан (11,3 мг, 0,08 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч при 75°C. Растворитель упаривали, и смесь разделяли между ЕА и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили MgSO₄, отфильтровывали, и растворитель упаривали. Конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6,31 мг (37%) 5-(3-(1-((2-гидроксиэтил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изобутоксibenзонитрила 103 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₄H₁₆N₄O₃: 418,5; обнаруж. 419,2 [M+H]⁺, t_R = 2,61 мин.

Общая методика 12. Алкилирование, ацилирование и сульфонилирование вторичных аминов

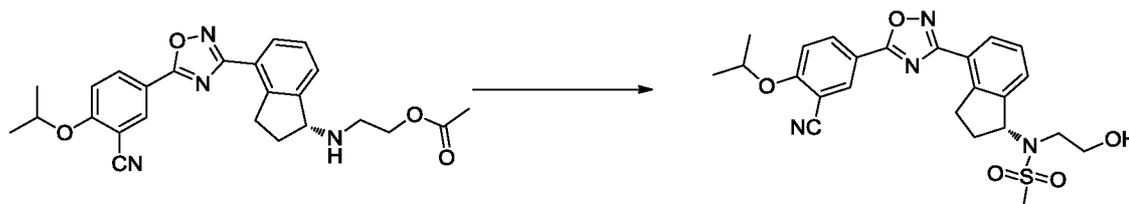
К перемешиваемому раствору вторичного (*R*)- или (*S*)-инданамина (1 эквив.) при 0°C в ДХМ (0,04М) добавляли подходящий алкилгалогенид, хлорангидрид кислоты или сульфонилхлорид (1,5 эквив.). Добавляли триэтиламин (2 эквив.), и реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре до исчезновения всего инданамина.

Реакционные смеси гасили водой, концентрировали в высоком вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ. Ацетилзащищенные производные продукты очищали после удаления ацетильной группы.

Соединения 110 – 117 получали, используя общую методику 12.

(R)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)метансульфонамид (соединение 112)



Получали, используя общую методику 12. К перемешиваемому раствору (*R*)-2-((4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)этилацетата (20 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли метансульфонилхлорид (10,2 мг, 0,08 ммоль), затем триэтиламин (9,08 мг, 0,08 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (1 мл), экстрагировали ДХМ (2 X 1 мл) и объединенные экстракты сушили MgSO₄. Органические слои концентрировали с получением 23 мг (50%) (*R*)-2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метилсульфонамида)этилацетата, который использовали на следующей стадии без очистки. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₆H₂₈N₄O₆S: 524,2; обнаруж. 547,1 [M+Na]⁺, t_R = 3,82 мин.

К раствору (*R*)-2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метилсульфонамида)этилацетата (12 мг, 0,22 ммоль) в смеси 1:1 MeOH/H₂O добавляли K₂CO₃ (9,48 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали досуха. Сырую реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)метансульфонамида 112. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₄H₂₆N₄O₅S: 482,2; обнаруж. 505,1 [M+Na]⁺, t_R = 3,55 мин.

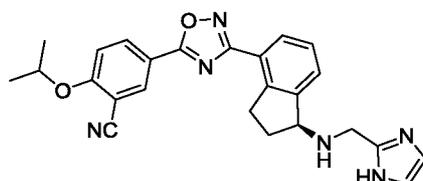
Общая методика 13. Восстановительное аминирование инданаминов

К раствору первичного или необязательно замещенного вторичного (*R*)- или (*S*)-инданамина (1 эквив.) в MeOH (0,01 M) добавляли уксусную кислоту (0,01 эквив.) и

подходящий альдегид (1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 25-50°C до окончания образования имина (2-18 ч). Добавляли боргидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия (10 эквив.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания восстановления (2-8 ч). Растворитель упаривали, и к остатку добавляли NaHCO₃, и затем экстрагировали ЕА. Органический слой собирали и сушили Mg₂SO₄. Конечный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

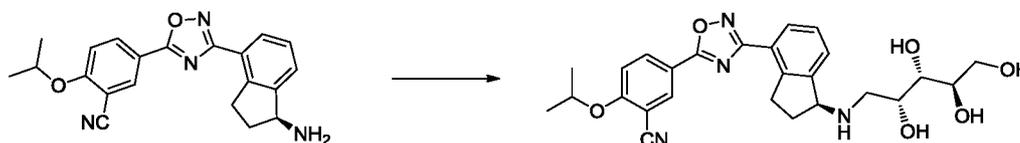
Соединения 119, 156 – 162 и 208 – 210 получали, используя общую методику 13.

(S)-5-(3-(1-(((1H-Имидазол-2-ил)метил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изобутоксibenзонитрил (соединение 158)



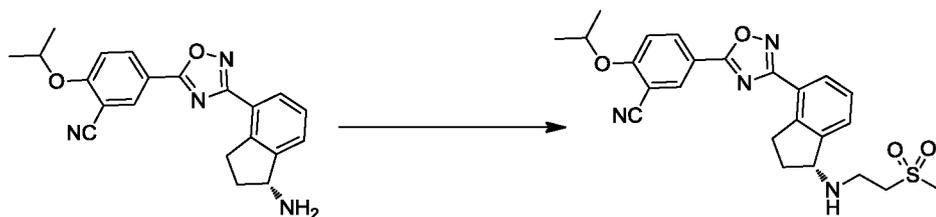
Получали, используя общую методику 13, из 1H-имидазол-2-карбальдегида, и нагревая при 50°C в течение 2 ч, восстанавливая NaBH₄ в течение 2 ч. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₆H₂₆N₆O₂: 440,5; обнаруж. 441,2 [M+H]⁺, t_R = 2,49 мин.

2-Изопропокси-5-(3-((S)-1-(((2R,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксипентил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрил (соединение 119)



Получали, используя общую методику 13. К раствору (S)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50 (50 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли (2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксипентаналь (20,71 мг, 0,14 ммоль) и уксусную кислоту (2 капли) при перемешивании в течение 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и медленно добавляли боргидрид натрия (52,2 мг, 1,38 ммоль) при перемешивании в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл), и экстрагировали ЕА (3 X 10 мл). Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили Mg₂SO₄. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 8,68 мг (25%) 2-изопропокси-5-(3-((S)-1-(((2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксипентил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 119 в виде твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₆H₃₀N₄O₆: 494,5; обнаруж. 495,2 [M+H]⁺, t_R = 2,42 мин.

(R)-2-Изопропокси-5-(3-(1-((2-(метилсульфонил)этил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрил (соединение 125)



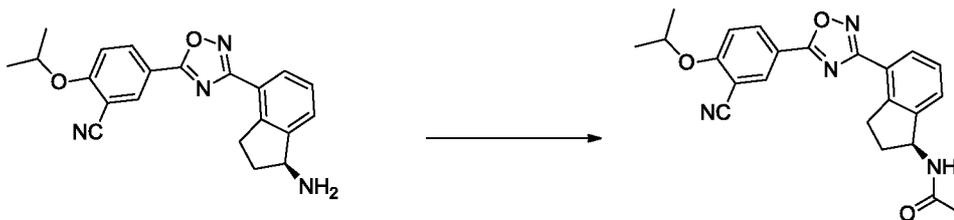
К раствору (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 (18 мг, 0,05 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли DIEA (87 мкл, 0,5 ммоль) и метилвинилсульфон (53 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Сырую реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-2-изопропокси-5-(3-(1-((2-(метилсульфонил)этил)амино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 125. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C₂₄H₂₆N₄O₄S: 466,2; обнаруж. 467,1 [M+H]⁺, t_R = 2,58 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,32 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,77 (hept, J = 6,1 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J = 17,5, 8,7, 4,8 Гц, 1H), 3,36 – 3,10 (m, 5H), 3,03 (s, 3H), 2,57 – 2,43 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,1 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173,04, 168,94, 162,76, 146,05, 143,49, 134,11, 133,92, 128,24, 127,03, 126,83, 123,28, 116,84, 115,33, 113,58, 103,88, 72,76, 63,05, 55,41, 42,42, 40,86, 32,98, 31,86, 21,75. Соединение 126 получали аналогичным образом.

Общая методика 14. Получение инданамидов через хлорангидриды кислот

К перемешиваемому раствору (*R*)- или (*S*)-инданамина (1 эквив.) в ДХМ (0,25 М) добавляли ТЭА (3 эквив.) и подходящий хлорангидрид кислоты (1,5 эквив.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали, и сырой продукт выделяли после разделения между насыщенным раствором NH₄Cl и ДХМ, затем насыщенным раствором NaHCO₃ и ДХМ. Чистый продукт может быть получен перекристаллизацией из спиртовых растворителей.

Соединения 122, 138 и 139 получали, используя общую методику 14.

(S)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетамид (соединение 139)



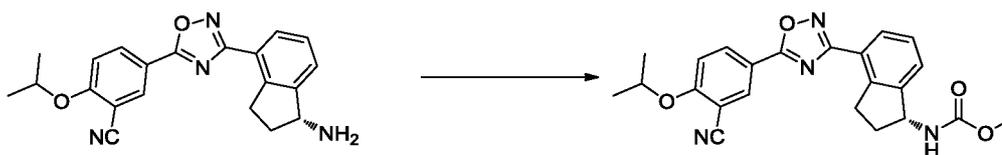
Получали, используя общую методику 14: К перемешиваемому раствору гидрохлорида (*S*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50 (500 мг, 1,26 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (527 мкл, 378 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли ацетилхлорид (135 мкл, 1,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали последовательно насыщенным раствором NH₄Cl и NaHCO₃. Органические слои сушили MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт перекристаллизовывали из горячего этанола (75 мл) с получением 420 мг (83%) (*S*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)ацетамида 139 в виде белых кристаллов. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₃H₂₂N₄O₃: 402,2; обнаруж. 403,1 [M+H]⁺, *t_R* = 8,77 мин (способ 2). Элементный анализ определен для C₂₃H₂₂N₄O₃; C рассчит. = 68,64%; обнаруж. = 68,54%. H рассчит. = 5,51%; обнаруж. = 5,36%. N рассчит. = 13,92%; обнаруж. = 13,85%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,58 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,47 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H) 8,08 (t, *J* = 4,2 Гц, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,47(m, 2H), 5,45 - 5,39 (m, 1H), 5,20 - 4,97 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 1H), 2,55 -2,50 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,0 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173,14, 169,85, 168,85, 162,79, 144,91, 143,26, 134,16, 133,89, 128,49, 127,40, 126,86, 123,29, 116,82, 115,29, 113,56, 103,97, 72,77, 54,56, 33,67, 31,70, 23,50, 21,75. Хиральная ВЭЖХ: (*S*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)ацетамид элюировали, используя 10% *изо*-PrOH в гексане плюс 0,3% DEA: > 99,9% ee, *t_R* = 15,09 мин. (*R*)-*N*-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)ацетамид 138 получали аналогично из (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49: >99,9% ee, *t_R* для (*R*)-энантиомера = 16,44 мин.

Общая методика 15. Получение инданкарбаматов

К перемешиваемому раствору (*R*)- или (*S*)-инданамина (1 эквив.) в DMF (0,05M) добавляли DIEA (3 эквив.) и подходящий хлорформиат (2 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель упаривали, и чистый продукт выделяли препаративной ВЭЖХ очисткой.

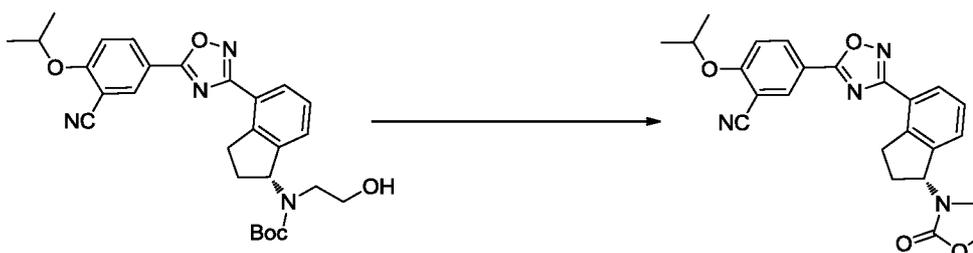
Соединения 149 – 153 получали, используя общую методику 15.

(*R*)-Метил (4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат (соединение 149)



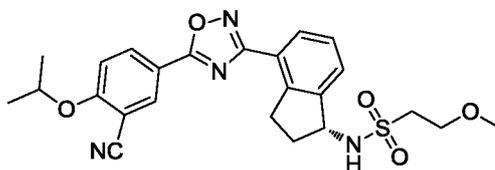
Получали, используя общую методику 15: К перемешиваемому раствору (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 (20,0 мг, 0,05 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (19,4 мг, 0,15 ммоль) и метилхлорформиат (9,5 мг, 0,1 ммоль) в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали, и остаток растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2,35 мг (11%) (*R*)-метил (4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата 149. LCMS-ESI (*m/z*) расчит. для C₂₃H₂₂N₄O₄: 418,2; обнаруж. 419,1 [M+H]⁺, *t_R* = 3,85 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,43 – 5,18 (m, 1H), 5,03 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,90 – 4,63 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 27,4 Гц, 3H), 3,59 – 3,35 (m, 1H), 3,27 – 3,01 (m, 1H), 2,68 (ddd, *J* = 12,7, 8,2, 4,7 Гц, 1H), 2,05 – 1,75 (m, 1H), 1,47 (t, *J* = 5,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 167,82, 163,56, 157,51, 151,63, 139,77, 137,77, 128,85, 128,63, 123,19, 122,08, 121,53, 117,97, 111,55, 110,03, 108,32, 98,67, 51,00, 46,99, 28,68, 26,28, 24,46, 16,50.

(*R*)-2-Изопропокси-5-(3-(1-(2-оксооксазолидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрил (соединение 154)



К перемешиваемому раствору (*R*)-трет-бутил (4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)(2-гидроксиэтил)карбамата INT-22 в DMF (1 мл) добавляли NaH (6 мг, 0,15 ммоль, 60% раствор в минеральном масле). После перемешивания в течение 20 ч реакционную смесь разбавляли EA и промывали NaHCO₃. Объединенные водные экстракты снова экстрагировали EA. Объединенные органические экстракты сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (EA/гексан) с получением 11,9 мг (29%) (*R*)-2-изопропокси-5-(3-(1-(2-оксооксазолидин-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 154. LCMS-ESI (*m/z*) расчит. для C₂₂H₂₂N₄O₄: 430,5; обнаруж. 431,1 [M+H]⁺, *t*_R = 3,72 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,14 (t, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,72 – 5,57 (m, 1H), 4,80 (dt, *J* = 12,2, 6,1 Гц, 1H), 4,35 (qt, *J* = 15,7, 7,8 Гц, 2H), 3,56 – 3,39 (m, 2H), 3,25 (dtd, *J* = 24,4, 8,6, 7,1 Гц, 2H), 2,65 – 2,48 (m, 1H), 2,10 (ddt, *J* = 13,7, 9,0, 7,1 Гц, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H). Соединение 155 получали аналогичным образом.

(*R*)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-метоксиэтансульфонамид (соединение 163)



Получали, используя общую методику 8А. LCMS-ESI (*m/z*) расчит. для C₂₄H₂₆N₄O₅S: 482,2; обнаруж. 505,1 [M+Na]⁺, *t*_R = 9,57 мин (способ 2). Элементный анализ определяли для C₂₄H₂₆N₄O₅S; С расчит. = 59,74%; обнаруж. = 59,34%; Н расчит. = 5,43%; обнаруж. = 5,37%; N расчит. = 11,61%; обнаруж. = 11,46%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,06 (q, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,80 (hept, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,67 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 3,97 – 3,78 (m, 2H), 3,50 (ddd, *J* = 17,4, 8,9, 3,4 Гц, 1H), 3,40 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,26 – 3,13 (m, 1H), 2,71 (dtd, *J* = 12,9, 8,1, 3,5 Гц, 1H), 2,07 (ddd, *J* = 16,4, 13,0, 8,6 Гц, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 172,90, 168,49, 162,70, 144,03, 142,51, 133,89, 133,84, 128,52, 127,31, 127,12, 123,02, 116,53, 115,28, 113,65, 103,61, 72,79, 66,92, 59,02, 58,70, 52,98, 34,29, 31,49, 21,72. Хиральная ВЭЖХ: (*R*)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-

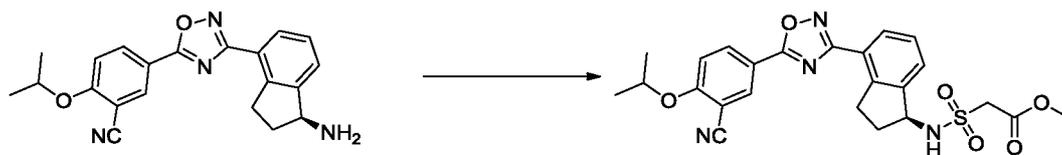
метоксиэтансульфонамид элюировали, используя метанол (хиральный способ 2): >99,9% ee, $t_R = 11,26$ мин. (*S*)-*N*-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-метоксиэтансульфонамид 164 получали аналогичным образом: >99,9% ee, t_R для (*S*)-энантиомера = 9,11 мин (хиральный способ 2).

Общая методика 16. Получение индансульфонамидных эфиров

К перемешиваемому раствору (*R*)- или (*S*)-инданамина (1 эквив.) в ДХМ (0,2 М) добавляли сульфонилхлорид (1 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Сырую реакцию смесь разделяли между ДХМ и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили MgSO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией.

Соединения 72, 182 и 183 получали, используя общую методику 16.

(*S*)-Метил 2-(*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)сульфамоил)ацетат (соединение 72)



Получали, используя общую методику 16: К перемешиваемому раствору (*S*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50 (0,36 г, 1,0 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метил-2-(хлорсульфонил)ацетат (112 мг, 0,6 ммоль). Через 0,5 ч сырую реакцию смесь разделяли между ДХМ и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили MgSO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ЕА/гексан) с получением 0,21 г (42%) (*S*)-метил 2-(*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)сульфамоил)ацетата 72. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 496,1; обнаруж. 519,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R = 3,71$ мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,78 (hept, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J = 14,9$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 14,9$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (ddd, $J = 17,4, 8,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,28 – 3,11 (m, 1H), 2,71 (dtd, $J = 11,3, 8,1, 3,6$ Гц, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H). (*R*)-Метил 2-(*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

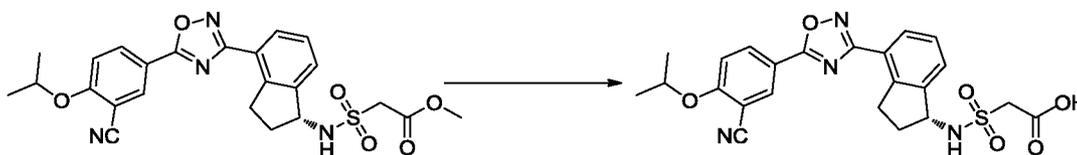
ил)сульфамоил)ацетат получали аналогично из (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксibenзонитрила 49.

Общая методика 17. Получение индансульфонамидов кислот

К перемешиваемому раствору (*R*)- или (*S*)-индансульфонамидного эфира (1 эквив.) в MeOH (0,2 M) добавляли 6N NaOH (2 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Сырую реакцию смесь концентрировали, затем разделяли между ДХМ/ИРА и 1N HCl. Органический слой сушили MgSO₄, концентрировали и выделяли после препаративной очистки ВЭЖХ.

Соединения 71, 184 и 185 получали, используя общую методику 17.

(*R*)-2-(N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)сульфамоил)уксусная кислота (соединение 184)



Получали, используя общую методику 17: К перемешиваемому раствору (*R*)-метил 2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)сульфамоил)ацетата (0,40 г, 0,8 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 6N NaOH (0,27 мл). Через 24 ч сырую реакцию смесь концентрировали, затем разделяли между ДХМ/ИРА и 1N HCl. Органический слой сушили MgSO₄ и концентрировали с получением 0,35 г (91%) (*R*)-2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)сульфамоил)уксусной кислоты 184. Аналитически чистый образец получали препаративной ВЭЖХ очисткой. LCMS-ESI (m/z) расчет. для C₂₃H₂₂N₄O₆S: 482,1; обнаруж. 505,1 [M+Na]⁺, t_R = 8,72 мин (способ 2). (*S*)-2-(N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)сульфамоил)уксусную кислоту получали аналогично из (*S*)-метил 2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)сульфамоил)ацетата.

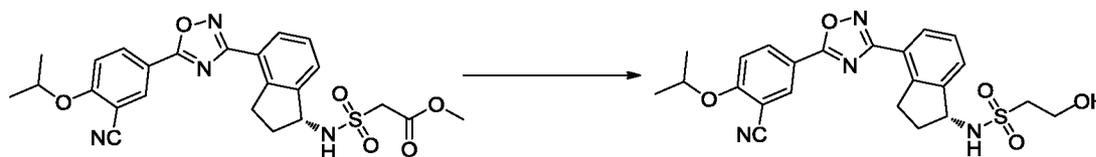
Общая методика 18. Получение индансульфонамидов спиртов

К перемешиваемому раствору (*R*)- или (*S*)-индансульфонамидного эфира (1 эквив.) в ТГФ (0,06 M) добавляли боргидрид натрия (4 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 75°C, и по каплям добавляли метанол

(1 эквив.). Через 1 ч реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между ДХМ и 0,5N HCl. Органический слой сушили MgSO₄, концентрировали и очищали перекристаллизацией.

Соединения 186 – 188 получали, используя общую методику 18.

(R)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид (соединение 186)



Получали, используя общую методику 18: К перемешиваемому раствору (*R*)-метил 2-(*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)ацетата (0,72 г, 1,5 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли боргидрид натрия (0,24 г, 6,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 75°C, и по каплям добавляли метанол (0,06 мл, 1,5 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между ДХМ и 0,5N HCl. Органический слой сушили MgSO₄, концентрировали и перекристаллизовывали из метанола с получением 0,40 г (60%) (*R*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида 186. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для C₂₃H₂₄N₄O₅S: 468,2; обнаруж. 491,1 [M+Na]⁺, *t_R* = 8,64 мин (способ 2). Элементный анализ определяли для C₂₃H₂₄N₄O₅S; C рассчит. = 58,96%; обнаруж. = 58,86%; H рассчит. = 5,16%; обнаруж. = 5,08%; N рассчит. = 11,96%; обнаруж. = 11,78%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,05 (q, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,94 – 4,69 (m, 2H), 4,30 – 3,91 (m, 2H), 3,49 (ddd, *J* = 17,4, 8,8, 3,5 Гц, 1H), 3,39 (td, *J* = 4,8, 1,6 Гц, 2H), 3,25 – 3,07 (m, 1H), 2,71 (dtd, *J* = 11,5, 8,0, 3,6 Гц, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173,30, 168,79, 162,95, 143,72, 142,80, 134,25, 134,04, 129,06, 127,76, 127,23, 123,52, 116,84, 115,41, 113,72, 104,06, 72,94, 59,01, 57,56, 55,84, 34,85, 31,61, 21,88. Хиральная ВЭЖХ: (*R*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид элюировали метанолом (хиральный способ 2): 99,9% ee, *t_R* = 8,59 мин. (*S*)-*N*-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид 187 получали аналогично из (*S*)-

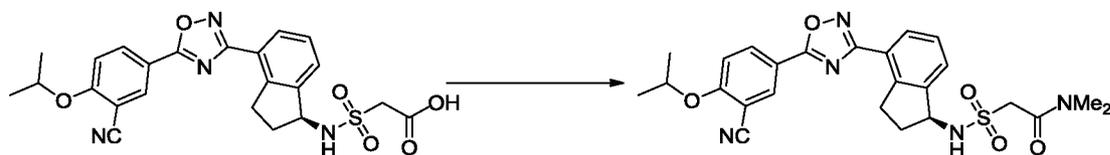
метил 2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)ацетата: >99,9% ee, t_R для (*S*)-энантиомера = 6,62 мин (хиральный способ 2).

Общая методика 19. Получение индансульфонамида

К перемешиваемому раствору (*R*)- или (*S*)-индансульфонамида кислоты (1 эквив.) в DMF (0,25 M) добавляли EDC и *N*-гидроксibenзотриазол. Через 5 мин добавляли амин, и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Сырую реакционную смесь добавляли по каплям к воде, и твердое вещество отфильтровывали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией.

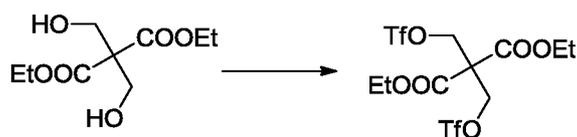
Соединения 189 – 201 получали, используя общую методику 19.

(*S*)-2-(N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)-*N,N*-диметилацетамид (соединение 195)



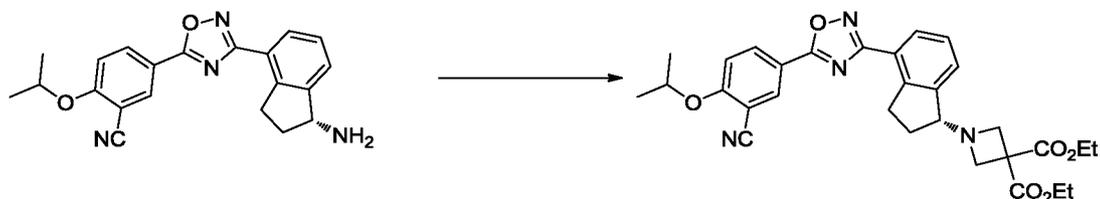
Получали, используя общую методику 19: К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)уксусной кислоты 71 (48 мг, 0,1 ммоль) в DMF (0,4 мл) добавляли *N*-гидроксibenзотриазол (46 мг, 0,3 ммоль) и EDC (57 мг, 0,3 ммоль). Через 5 мин добавляли диметиламин (40 вес. % раствор в воде, 34 мкл, 0,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли по каплям к воде (20 мл), и твердое вещество отфильтровывали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией (MeOH/ДХМ) с получением 36 мг (70%) (*S*)-2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)-*N,N*-диметилацетамида 195. LCMS-ESI (*m/z*) рассчит. для $C_{25}H_{27}N_5O_5S$: 509,2; обнаруж. 532,2 [$M+Na$]⁺, t_R = 8,99 мин (способ 2). (*R*)-2-(N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)-*N,N*-диметилацетамид 194 получали аналогично из (*R*)-2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)уксусной кислоты.

Диэтил 2,2-бис(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)малонат (INT-26)



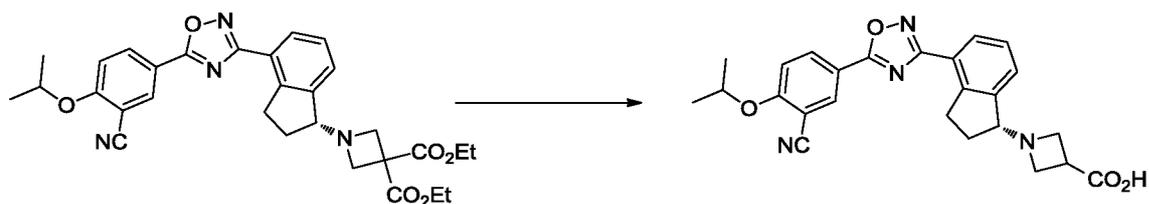
К перемешиваемому раствору диэтил 2,2-бис(гидроксиметил)малонат (330 мкл, 1,5 ммоль) в CH_3CN (6 мл) при -15°C в атмосфере N_2 , по каплям добавляли Tf_2O (324 мкл, 1,92 ммоль) в течение 20 мин. После перемешивания в течение 5 мин медленно добавляли DIEA (653 мкл, 3,75 ммоль) в течение 15 мин. Через 2 ч добавляли дополнительно DIEA (653 мкл, 3,75 ммоль). Полученный раствор диэтил 2,2-бис(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)малоната INT-26 использовали непосредственно на следующей стадии.

(R)-Диэтил 1-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3,3-дикарбоксилат (INT-27)



К раствору (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 (247 мг, 0,62 ммоль) в CH_3CN (2 мл) при -10°C в атмосфере N_2 добавляли диэтил 2,2-бис(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)малонат INT-26 (3 мл 0,25 ммольный раствор в CH_3CN). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали, растворяли в ДХМ и промывали водой. Органический слой сушили Na_2SO_4 и концентрировали с получением 93 мг (28%) сырого (R)-диэтил 1-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3,3-дикарбоксилата INT-27, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS-ESI (m/z) расчит. для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$: 544,6; обнаруж. 545,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3,03$ мин.

(R)-1-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновая кислота (соединение 202)



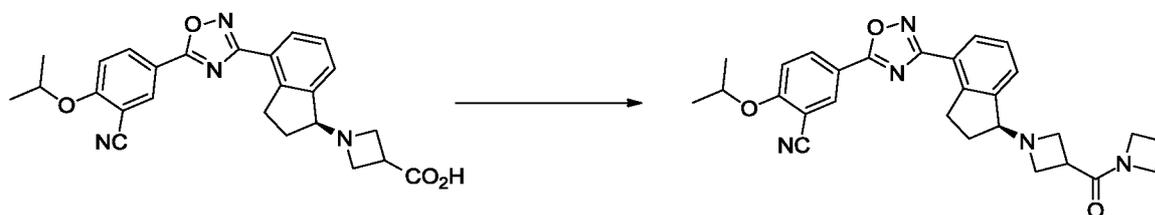
К перемешиваемому раствору сырого (*R*)-диэтил 1-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)азетидин-3,3-дикарбоксилата (93 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 6 N раствор NaOH (5 капель). Полученный раствор нагревали при 50°C в закрытом сосуде. Через 24 ч раствор концентрировали, растворяли в воде, нейтрализовали 1N раствором HCl и нагревали при 100°C. Через 15 ч добавляли дополнительно 1N раствор HCl, и смесь перемешивали при 105°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и ЕА. Органические слои объединяли, сушили Na₂SO₄ и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 25 мг (33%) (*R*)-1-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты 202. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₅H₂₄N₄O₄: 444,5; обнаруж. 445,2 [M+H]⁺, t_R = 2,55 мин. Соединение 203 получали аналогично.

Общая методика 20. Получение инданазетидинамида

К раствору (*R*)- или (*S*)-инданазетидиновой кислоты в DMF (0,03 мМ) добавляли гидроксibenзотриазол (1,3 эквив.) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1,3 эквив.). Через 2 ч раствор активированной кислоты переносили в колбу, содержащую амин (2 эквив.). Любые амины, используемые в виде соли, переводили в свободное основание добавлением DIEA (1,1 эквив.). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли ЕА и промывали NaHCO₃. Органические слои сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (MeOH/ДХМ).

Соединения 204 – 207 получали, используя общую методику 20.

(S)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метансульфонамид (соединение 207)



Получали, используя общую методику 20. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C₂₈H₂₉N₅O₃: 483,6; обнаруж. 484,2 [M+H]⁺, t_R = 2,55 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,33 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,08 (dd, J = 7,7, 0,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 16,8, 9,3 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,85 – 4,70 (m, 1H), 4,05 (ddd, J = 22,6, 15,0, 7,3 Гц, 4H), 3,98 (dd, J = 6,8, 3,1 Гц, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 2H), 3,34 – 3,20 (m, 2H), 2,34 – 2,21 (m, 2H), 2,23 –

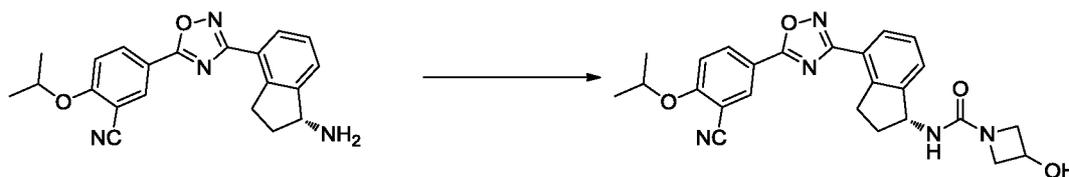
2,10 (m, 1H), 2,03 (ddd, $J = 13,0, 7,7, 3,7$ Гц, 1H), 1,51 – 1,42 (m, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172,92, 171,71, 169,02, 162,69, 144,54, 144,30, 134,12, 133,86, 128,22, 127,18, 126,66, 123,40, 116,96, 115,30, 113,51, 103,91, 72,69, 70,79, 55,05, 54,53, 49,77, 48,05, 32,13, 31,04, 28,64, 21,73, 15,34.

Общая методика 21. Получение инданмочевин

К перемешиваемому раствору CDI (2 эквив.) и Et_3N (3 эквив.) в ДХМ (0,16М) добавляли раствор (*R*)- или (*S*)-инданамина (1 эквив.) и Et_3N (3 эквив.) в ДХМ (0,01М) в течение 1 ч, и затем этот раствор добавляли к полученному раствору амина (3 эквив.) и Et_3N (3 эквив.) в ДХМ (0,4М) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч до исчезновения всего исходного материала. Растворитель упаривали, и чистый продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH).

Соединения 120, 211 – 247 получали, используя общую методику 21.

(*R*)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид (соединение 234)



Получали, используя общую методику 21: К перемешиваемому раствору CDI ((268,5 мг, 1,66 ммоль) и Et_3N (279,0 мг, 2,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксibenзонитрила 49 (500,0 мг, 1,38 ммоль) и Et_3N (279,0 мг, 2,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре, и затем этот раствор добавляли к полученному раствору гидрохлорида азетидин-3-ола (453,54 мг, 4,14 ммоль) и Et_3N (418,55 мг, 4,14 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель упаривали, и чистый продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) с получением 474,32 мг (74,8%) (*R*)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид 234. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$: 459,5; обнаруж. 460,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3,20$ мин. Элементный анализ: С рассчит. для = 65,35%; обнаруж. = 65,07%; Н рассчит. для = 5,48%; обнаруж. = 5,47%; N рассчит. для = 15,24%; обнаруж. = 15,14%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO_3) δ 8,50 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Гц, 1H), 8,08 – 7,89 (m, 1H),

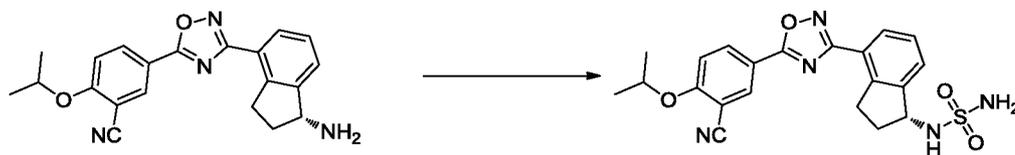
7,55 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,0, 5,9$ Гц, 2H), 6,72 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,57 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 5,23 (q, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,98 (hept, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,39 (ddd, $J = 11,3, 6,6, 1,9$ Гц, 1H), 4,10 – 3,91 (m, 2H), 3,60 (dt, $J = 8,6, 4,3$ Гц, 2H), 3,39 (ddd, $J = 9,4, 7,8, 2,3$ Гц, 1H), 3,05 (dt, $J = 8,4, 5,2$ Гц, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 1,95 – 1,74 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 173,10, 168,25, 162,48, 159,59, 147,03, 142,45, 134,57, 133,78, 127,32, 127,13, 126,97, 122,25, 115,98, 115,26, 114,86, 102,45, 72,52, 59,93, 59,08, 54,48, 32,86, 31,08, 21,48. Хиральная ВЭЖХ: (*R*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид 234 элюировали 15% EtOH в гексане: >99,9% ee, $t_R = 20,30$ мин (хиральный способ 1). Соединение 235 получали аналогично из 50: >99,9% ee, t_R для (*S*)-энантиомера = 23,61 мин (хиральный способ 1).

Общая методика 22. Получение индансульфамидов

К перемешиваемому раствору инданамина (1 эквив.) в диоксане добавляли сульфамид (5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Растворитель упаривали, и смесь очищали колоночной хроматографией (MeOH/ДХМ), и полученный выделенный материал перекристаллизовывали из MeOH.

Соединения 248 – 249 получали, используя общую методику 22.

(*R*)-*N*-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамид (соединение 248)



Получали, используя общую методику 22: К перемешиваемому раствору (*R*)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 (50 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли сульфамид (66 мг, 0,69 ммоль), и смесь нагревали при 110°C. Через 14 ч перемешивания растворитель упаривали, и остаток очищали колоночной хроматографией. Дополнительная очистка перекристаллизацией из MeOH приводила к получению 15,9 мг (26%) (*R*)-*N*-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамида 248. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 439,5; обнаруж. 440,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $t_R = 3,42$ мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J = 16,1, 7,9$ Гц, 1H),

4,80 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,50 (ddd, $J = 17,5, 8,8, 3,7$ Гц, 1H), 3,30 – 3,09 (m, 1H), 2,87 – 2,67 (m, 1H), 2,07 (dt, $J = 21,3, 8,2$ Гц, 1H), 1,47 (t, $J = 6,3$ Гц, 6H).

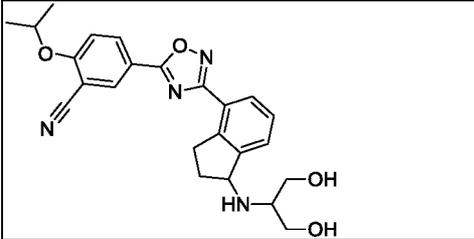
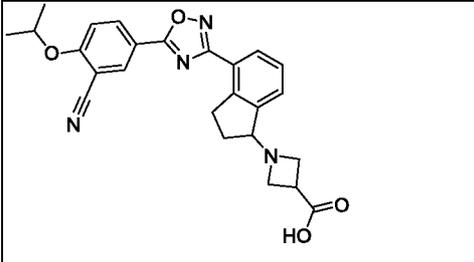
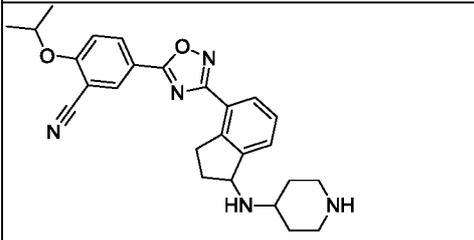
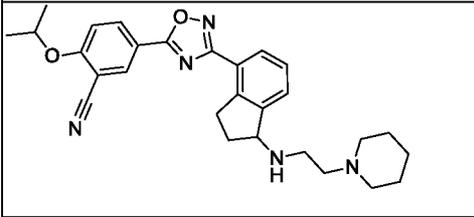
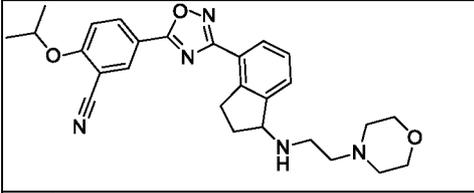
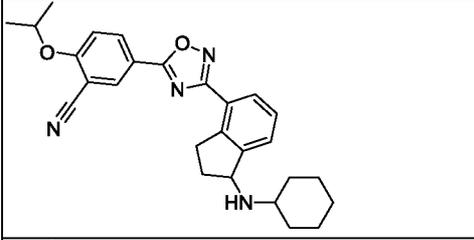
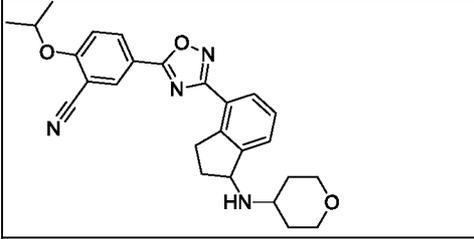
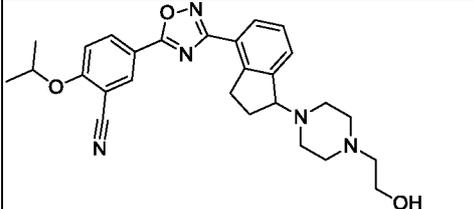
Выбранные соединения и их соответствующие аналитические данные показаны в таблице 1, где данные LCMS собирали, используя способ 2 (см. общие способы).

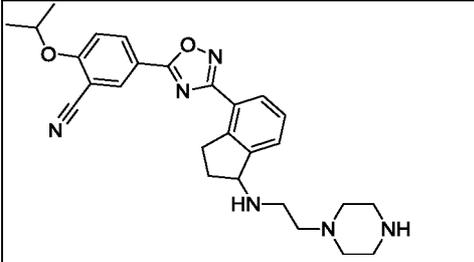
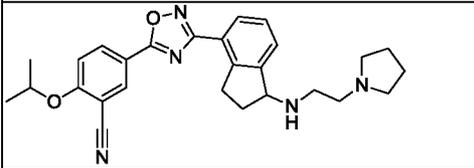
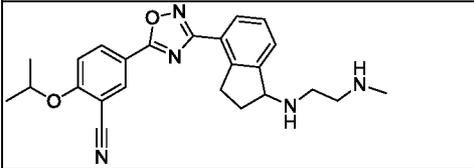
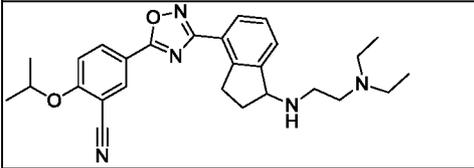
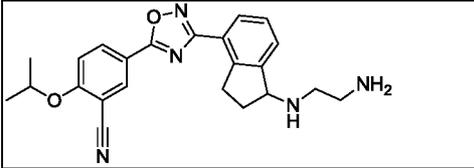
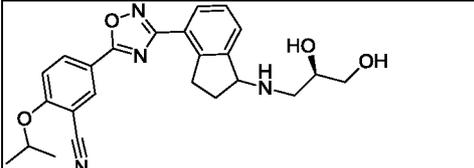
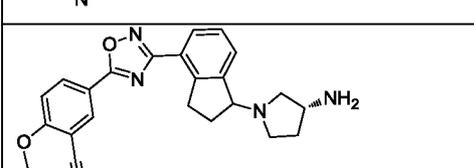
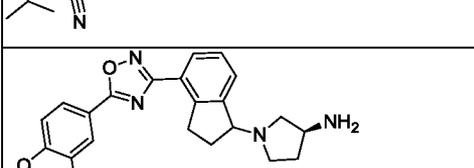
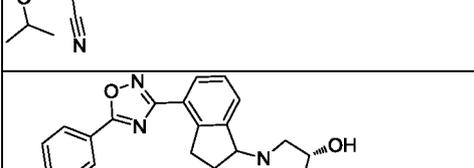
Энантиомерную чистоту определяли для ключевых промежуточных соединений и выбранных конечных соединений, и использовали для синтеза остальных соединений.

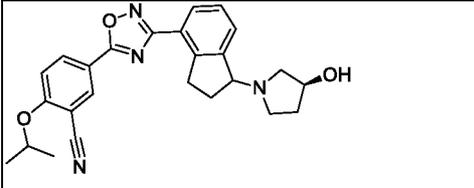
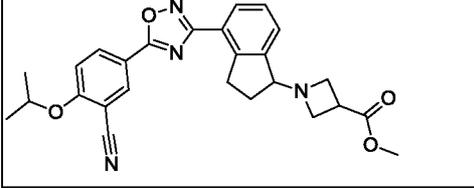
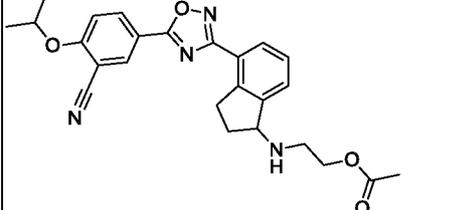
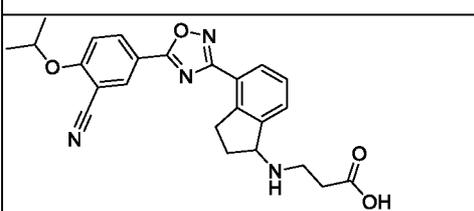
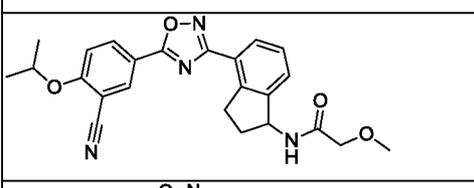
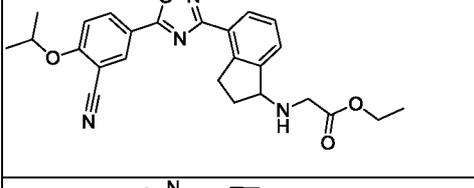
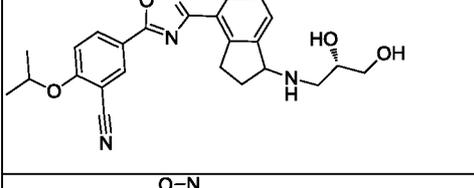
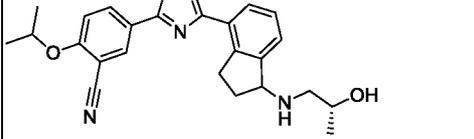
Таблица 1

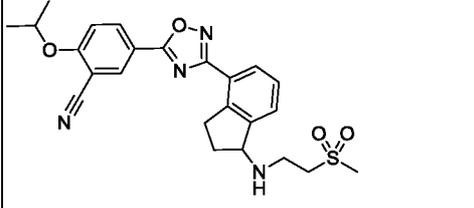
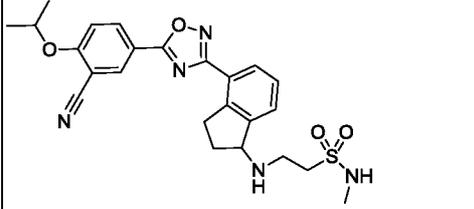
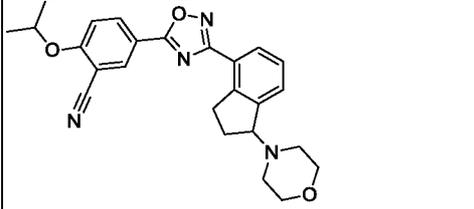
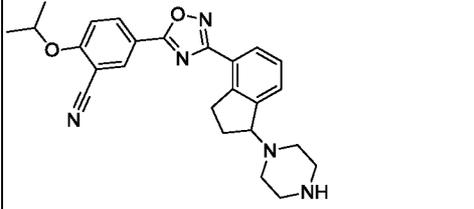
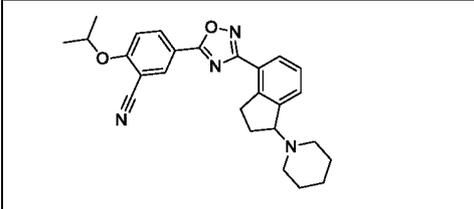
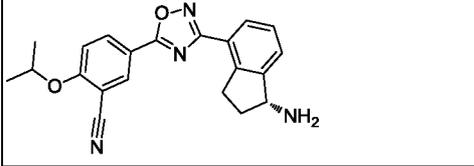
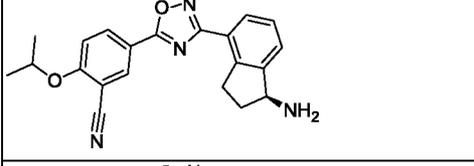
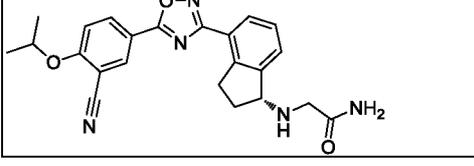
Структура	Номер соединения	LCMS, время удерживания (мин)	Хиральность инданового атома углерода
	1	9,23	R
	2	9,25	S
	3	8,69	R
	4	8,68	S
	5	9,12	R
	6	9,08	S
	7	10,54	R

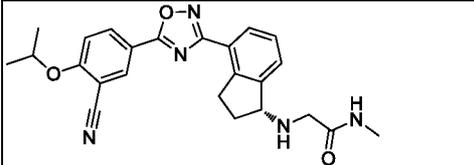
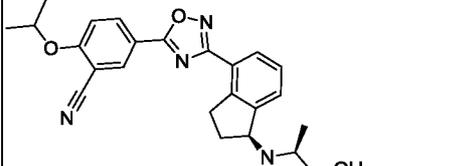
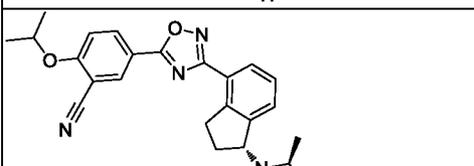
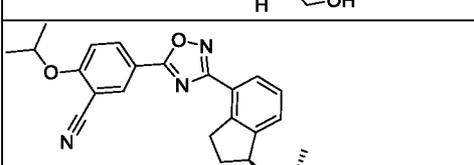
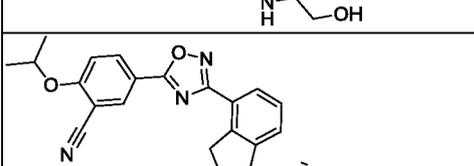
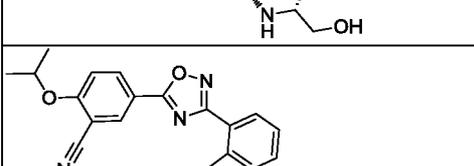
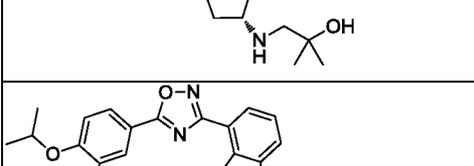
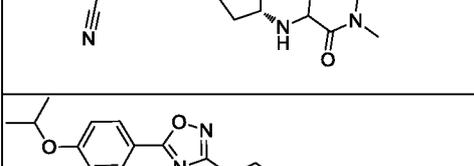
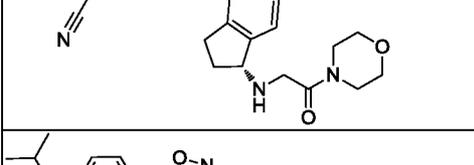
	8	10,54	S
	9	10,13	R
	10	10,09	S
	11	8,91	R
	12	8,91	S
	13	10,72	R
	14	11,96	R
	15	6,58	Рацемическая смесь
	16	6,42	Рацемическая смесь

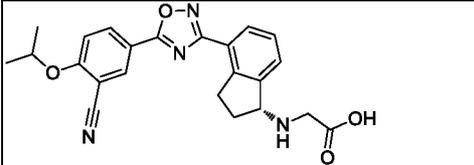
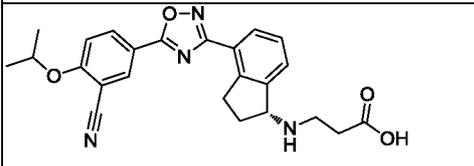
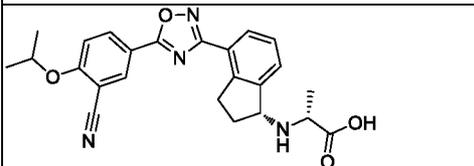
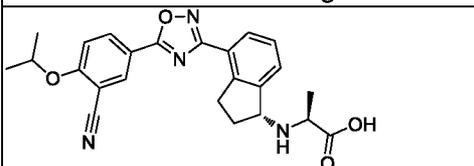
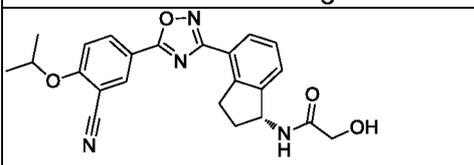
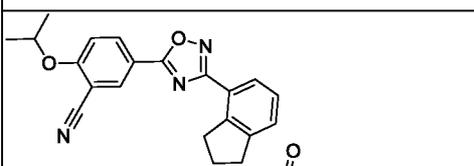
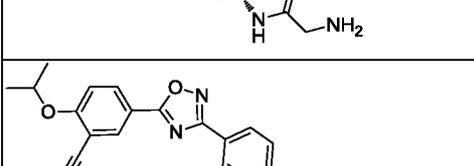
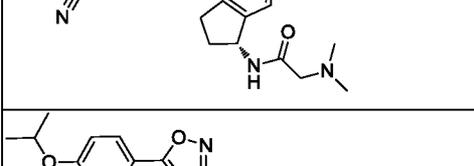
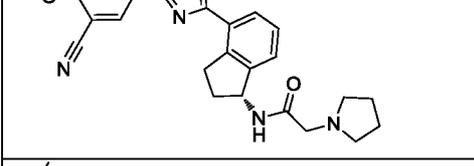
	17	6,24	Рацемическая смесь
	18	6,52	Рацемическая смесь
	19	5,31	Рацемическая смесь
	20	5,63	Рацемическая смесь
	21	5,81	Рацемическая смесь
	22	7,36	Рацемическая смесь
	23	6,65	Рацемическая смесь
	24	6,40	Рацемическая смесь

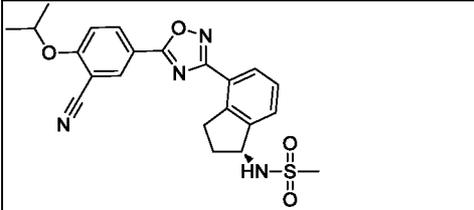
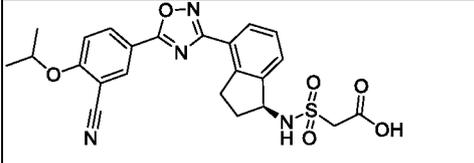
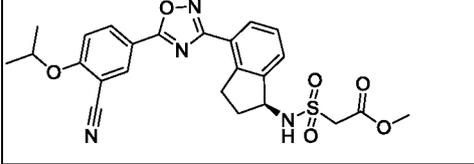
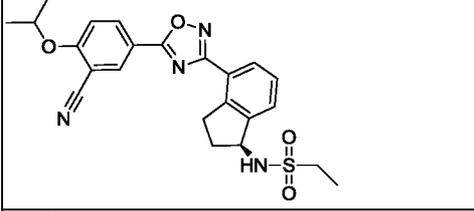
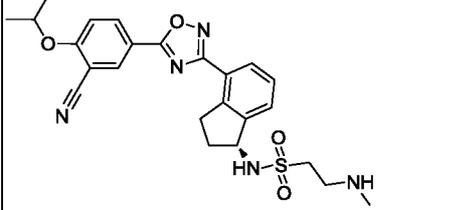
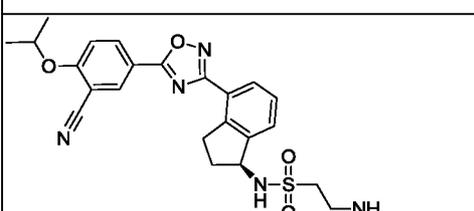
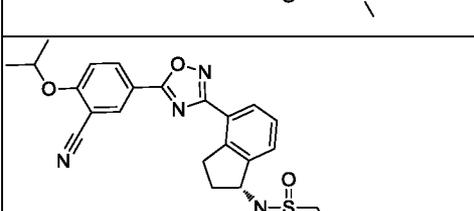
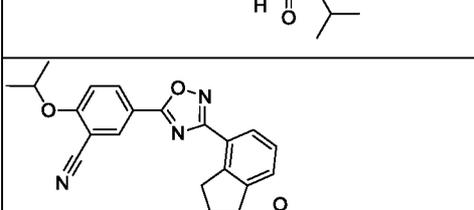
	25	5,51	Рацемическая смесь
	26	5,77	Рацемическая смесь
	27	5,43	Рацемическая смесь
	28	5,62	Рацемическая смесь
	29	5,47	Рацемическая смесь
	30	6,21	Диастереомерная смесь
	31	5,69	Диастереомерная смесь
	32	5,66	Диастереомерная смесь
	33	6,39	Диастереомерная смесь

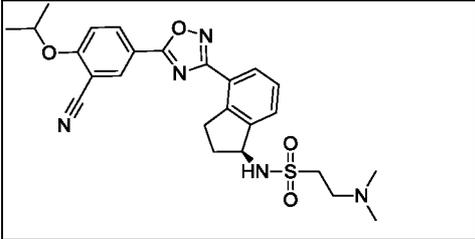
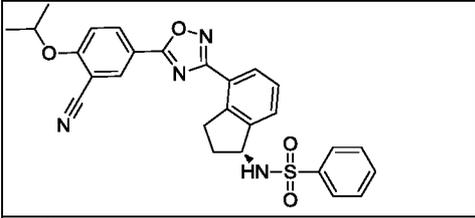
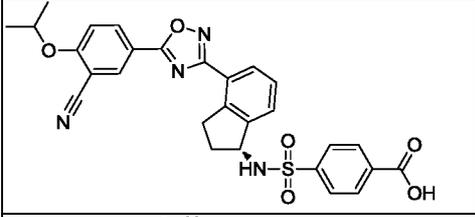
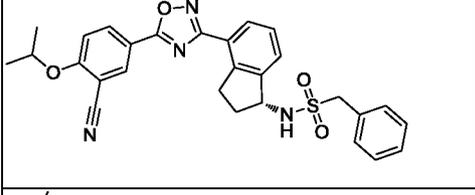
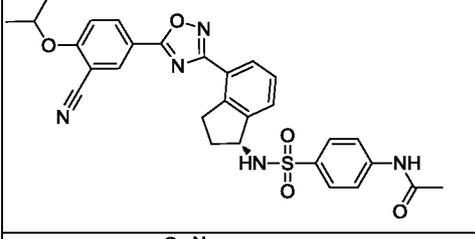
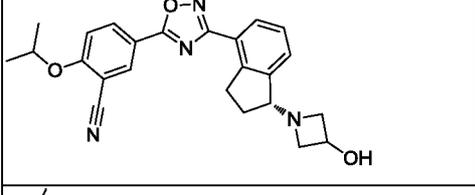
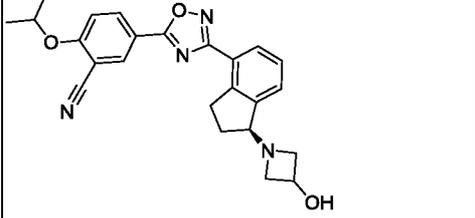
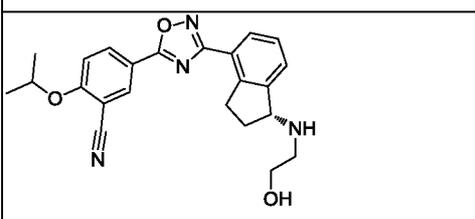
	34	6,37	Диастереомерная смесь
	35	6,70	Рацемический
	36	6,83	Рацемическая смесь
	37	6,70	Рацемическая смесь
	38	6,51	Рацемическая смесь
	39	9,22	Рацемическая смесь
	40	6,86	Рацемическая смесь
	41	6,02	Диастереомерная смесь
	42	6,26	Диастереомерная смесь

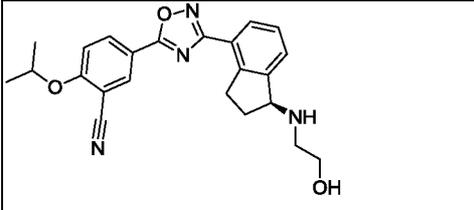
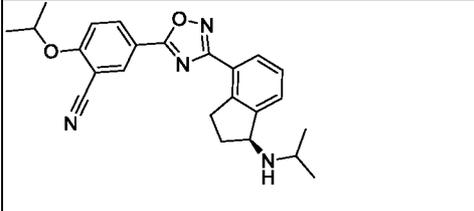
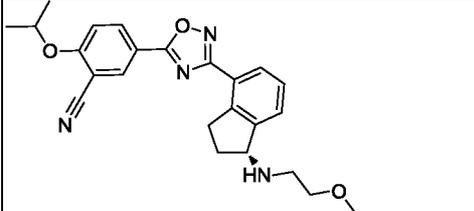
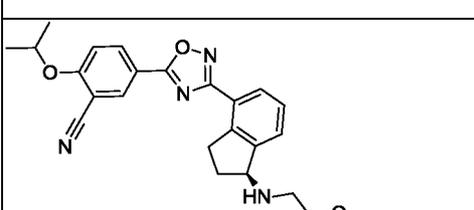
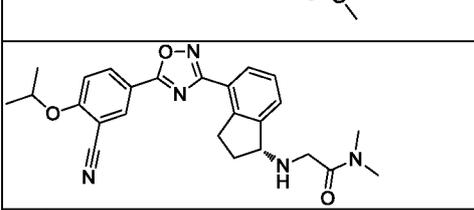
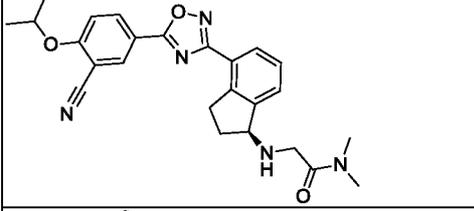
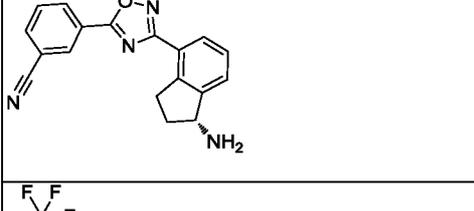
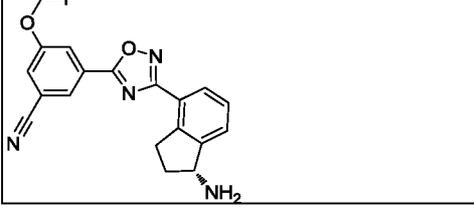
	43	6,35	Диастереомерная смесь
	44	6,61	Рацемическая смесь
	45	6,66	Рацемическая смесь
	46	6,47	Рацемическая смесь
	47	6,23	Рацемическая смесь
	48	6,81	Рацемическая смесь
	49	6,29	R
	50	6,42	S
	51	6,44	R

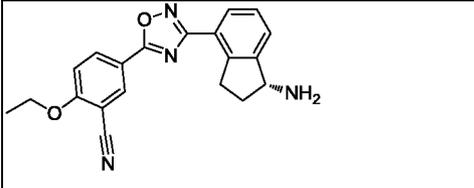
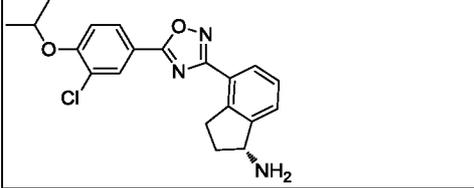
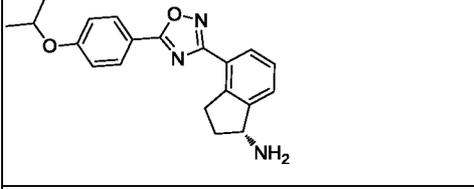
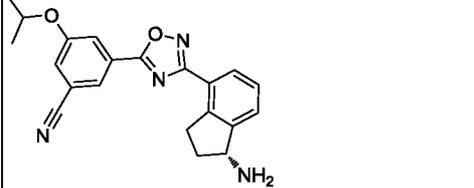
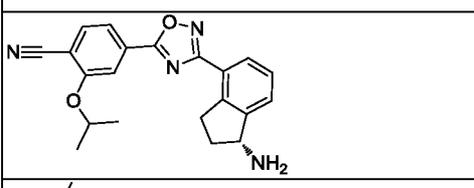
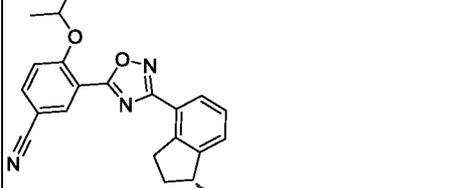
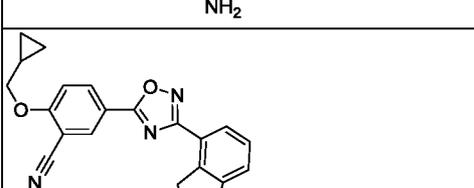
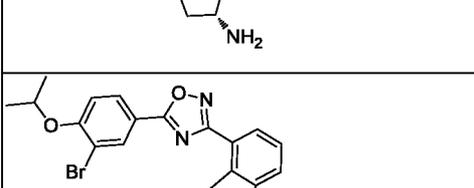
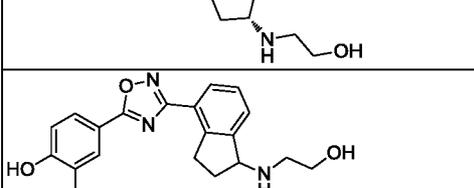
	52	6,33	R
	53	6,42	S, S
	54	6,46	R, S
	55	6,30	S, R
	56	6,36	R, R
	57	6,50	R
	58	6,61	Диастереомерная смесь
	59	6,58	R
	60	7,03	R

	61	6,63	R
	62	6,56	R
	63	6,70	R, R
	64	6,71	R, S
	65	8,23	R
	66	6,44	R
	67	6,64	R
	68	6,71	R
	69	9,30	S

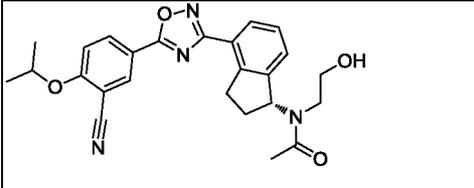
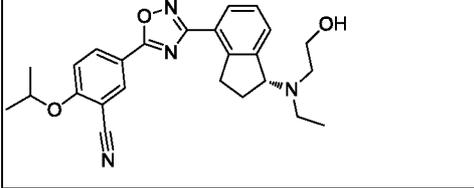
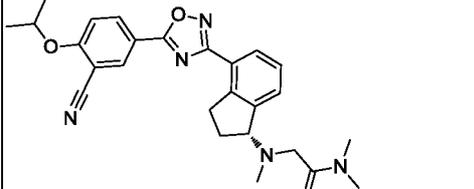
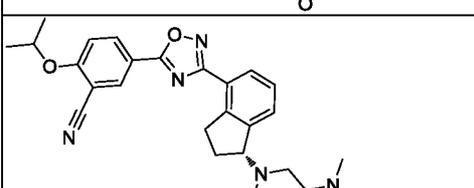
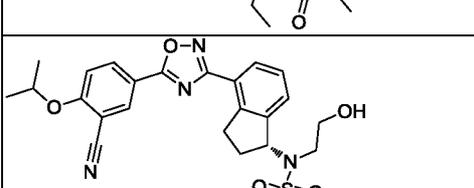
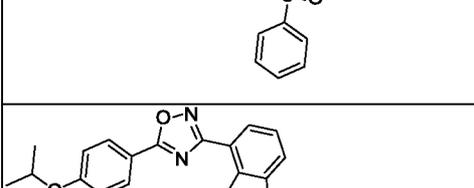
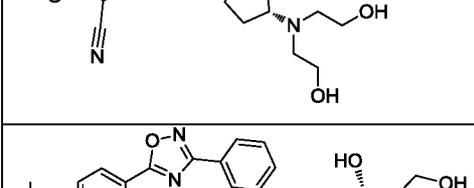
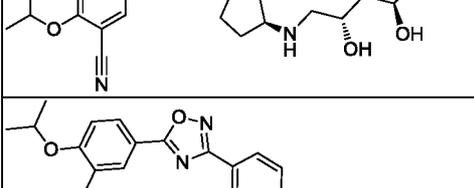
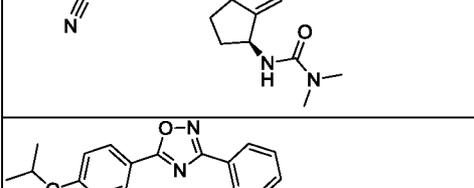
	70	9,24	R
	71	8,72	S
	72	9,51	S
	73	9,63	S
	74	6,75	R
	75	6,66	S
	76	10,35	R
	77	6,96	R

	78	6,69	S
	79	10,37	R
	80	9,36	R
	81	10,33	R
	82	9,27	R
	83	6,19	R
	84	6,46	S
	85	6,30	R

	86	6,41	S
	87	6,80	S
	88	6,61	R
	89	6,66	S
	90	6,58	R
	91	6,56	S
	92	5,46	R
	93	6,57	R

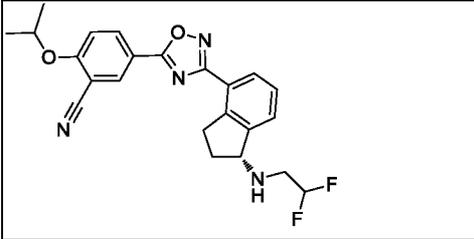
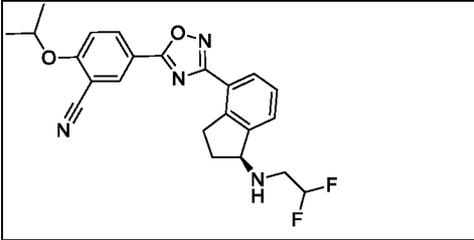
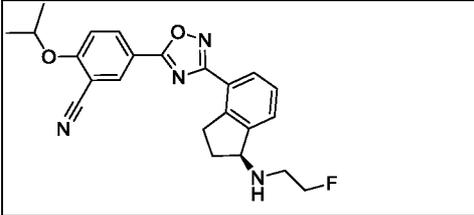
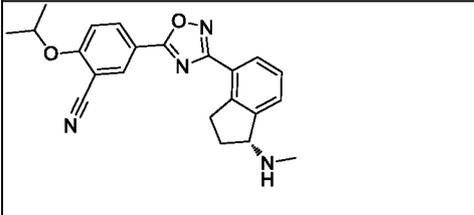
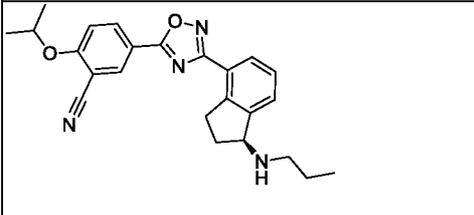
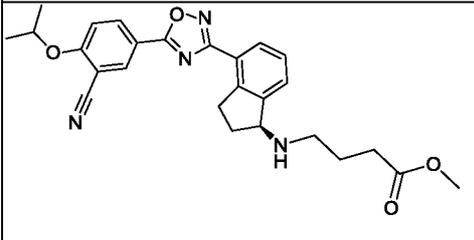
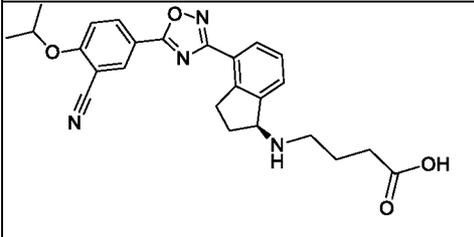
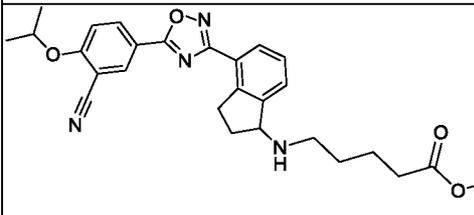
	94	8,30	R
	95	7,11	R
	96	6,55	R
	97	6,41	R
	98	6,39	R
	99	6,26	R
	100	6,47	R
	101	7,06	R
	102	5,37	Рацемическая смесь

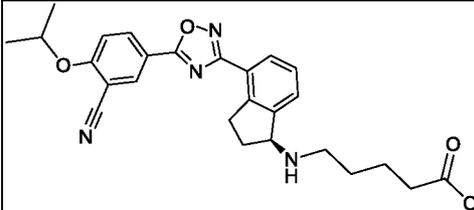
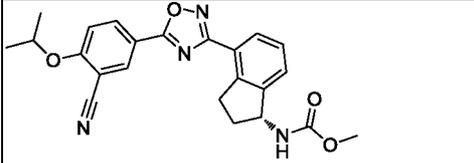
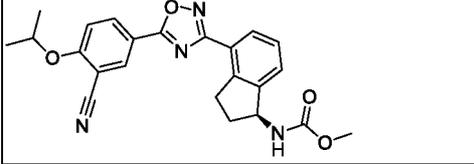
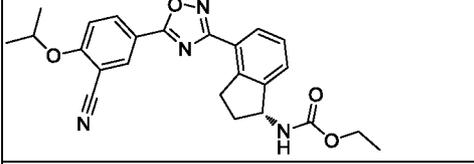
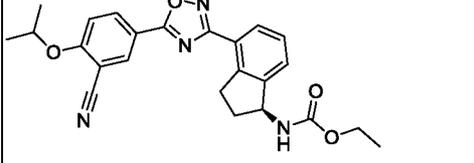
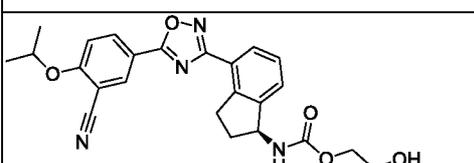
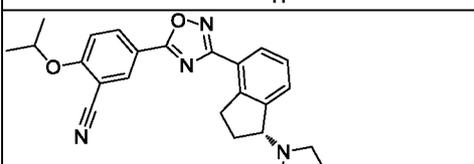
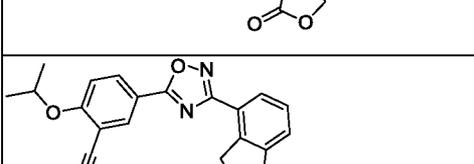
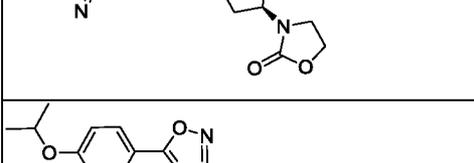
	103	6,80	Рацемическая смесь
	104	5,16	Диастереомерная Смесь
	105	6,44	S
	106	5,76	Рацемический
	107	6,70	S
	108	6,56	Рацемическая смесь
	109	6,45	Рацемическая смесь
	110	9,08	S
	111	6,42	R
	112	8,98	R

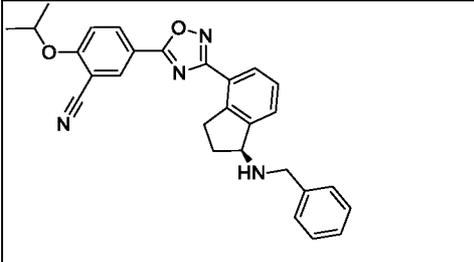
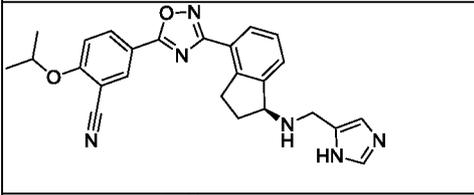
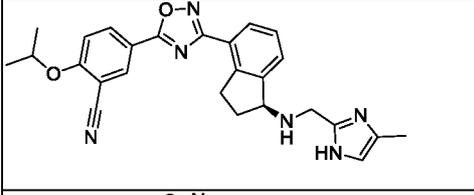
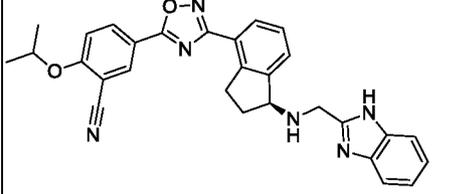
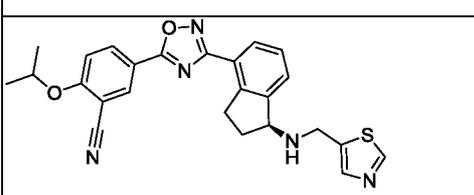
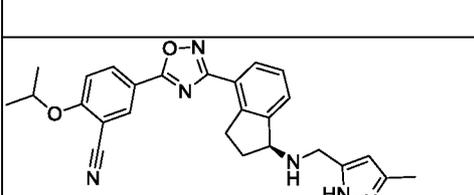
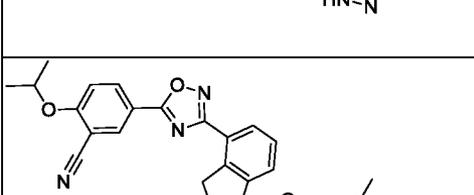
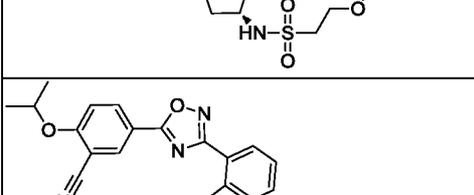
	113	8,45	R
	114	6,64	R
	115	6,77	R
	116	6,92	R
	117	10,17	S
	118	6,09	R
	119	6,15	S, R, S, R
	120	9,09	S
	121	5,87	S

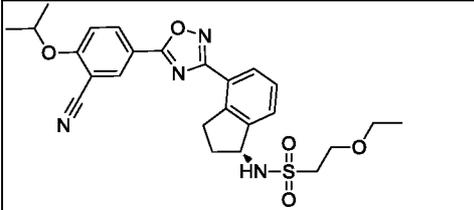
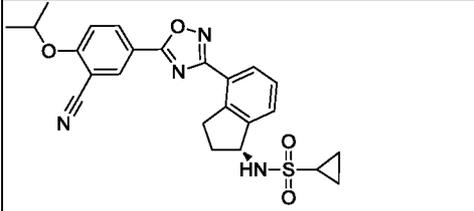
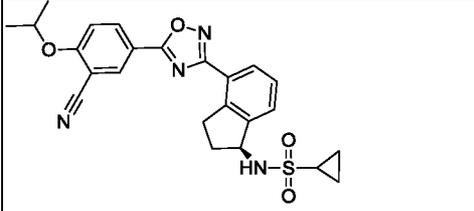
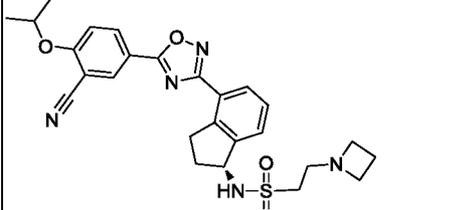
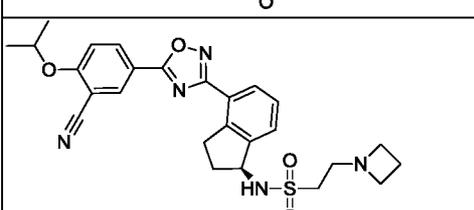
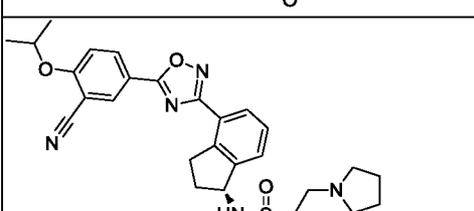
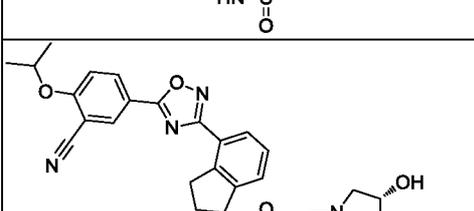
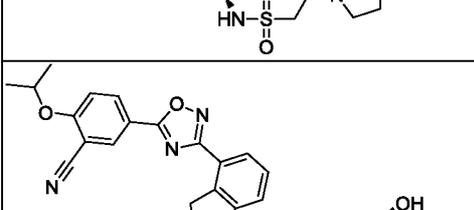
	122	10,80	R
	123	7,38	S, S
	124	6,89	R
	125	6,50	R
	126	6,67	S
	127	5,35	R
	128	6,47	R
	129	6,48	R
	130	6,95	R

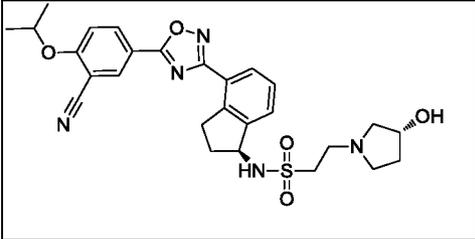
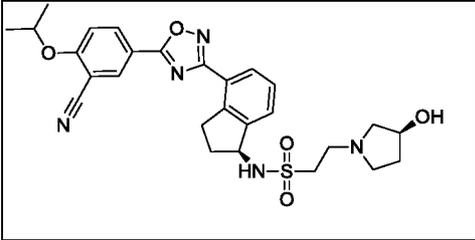
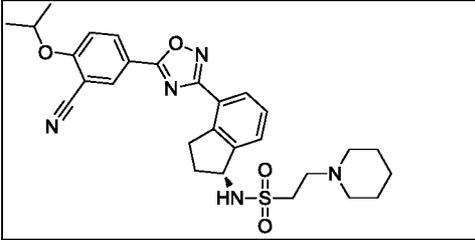
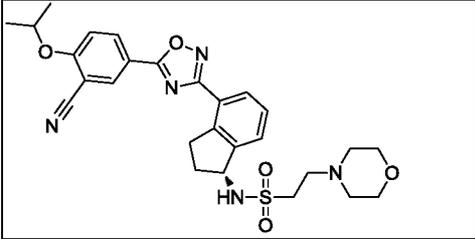
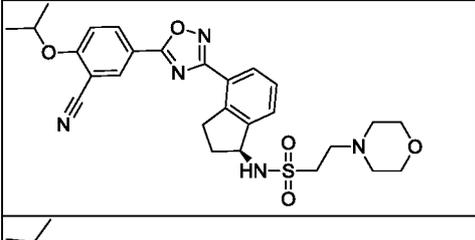
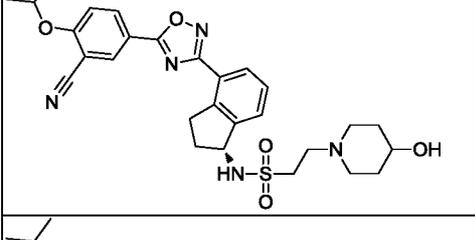
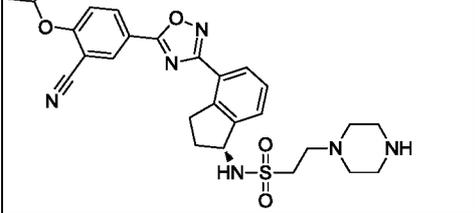
	131	5,44	R
	132	5,64	R
	133	6,34	R, R
	134	6,32	R, S
	135	6,24	R
	136	6,82	S
	137	8,21	S
	138	8,76	R
	139	8,76	S

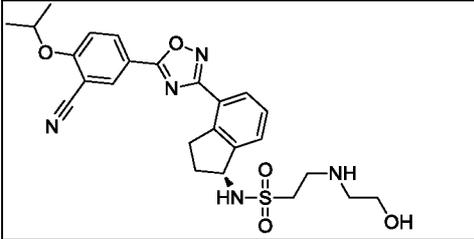
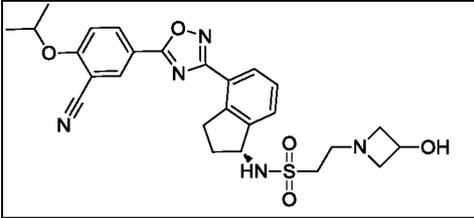
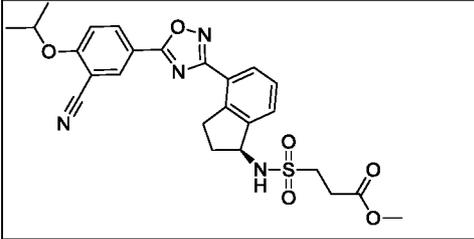
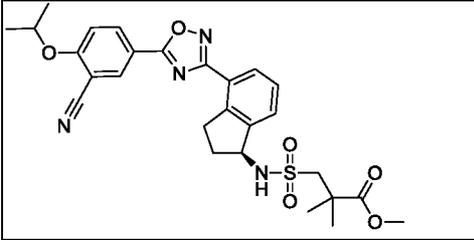
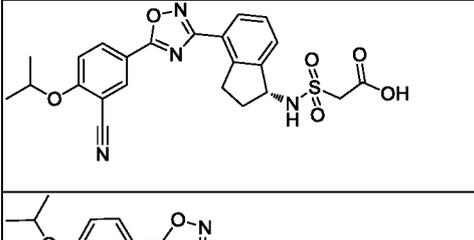
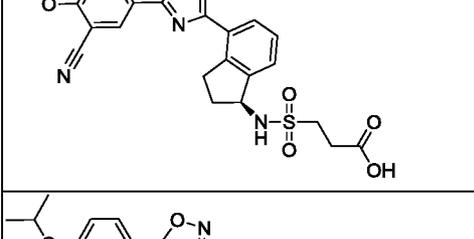
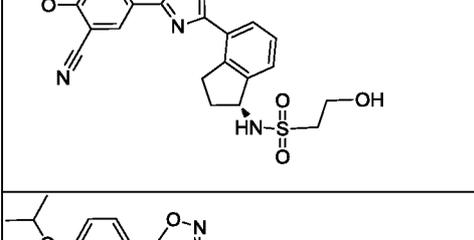
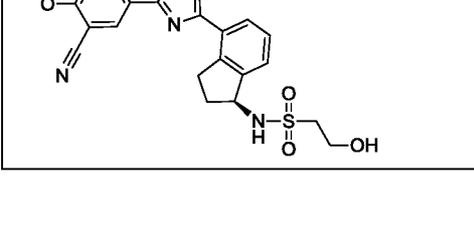
	140	7,01	R
	141	9,83	S
	142	7,11	S
	143	6,33	R
	144	6,71	S
	145	7,01	S
	146	6,65	S
	147	7,18	Рацемическая смесь

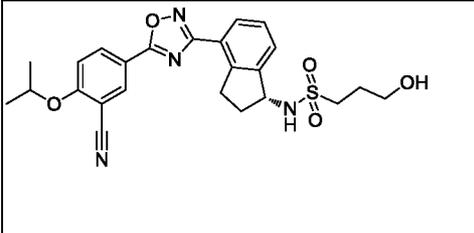
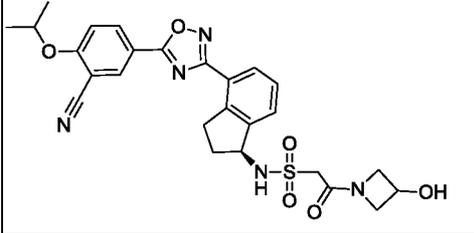
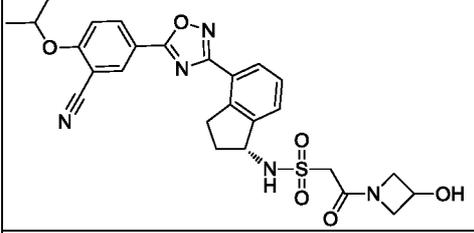
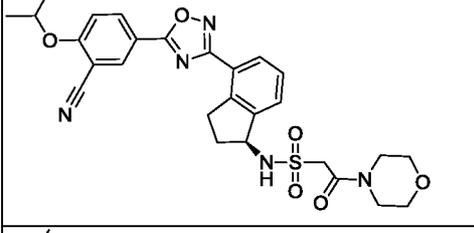
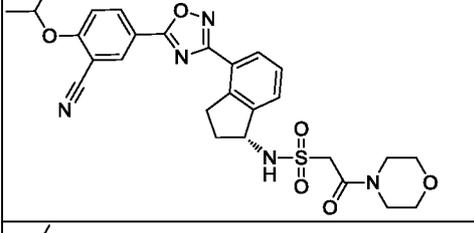
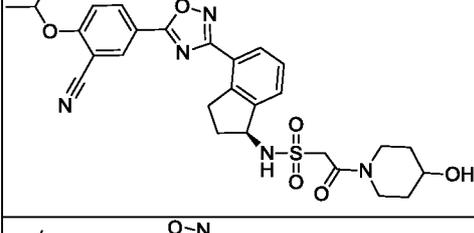
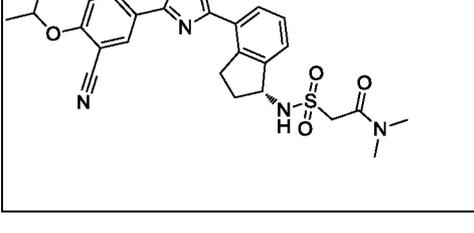
	148	6,78	S
	149	9,74	R
	150	9,75	S
	151	10,14	R
	152	10,15	S
	153	8,60	S
	154	9,40	R
	155	9,41	S
	156	7,39	R

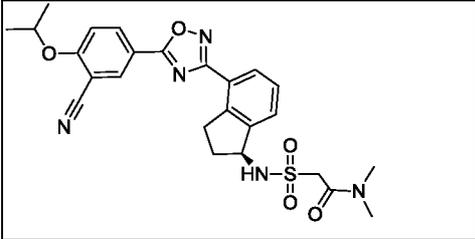
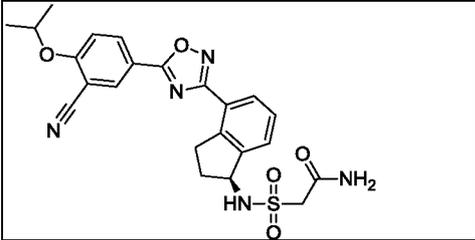
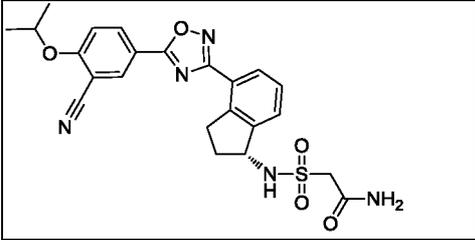
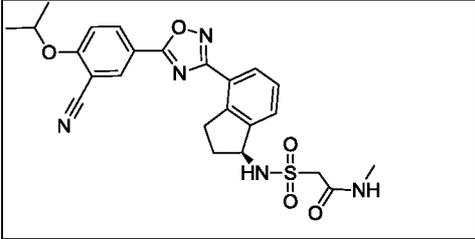
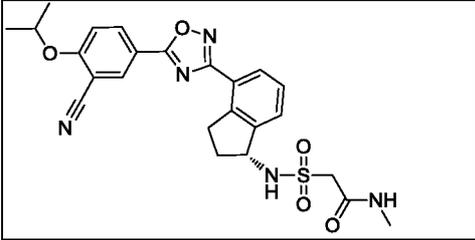
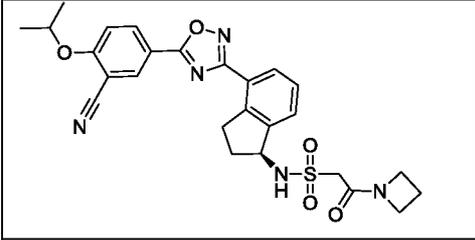
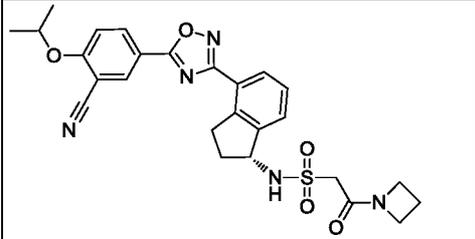
	157	7,39	S
	158	5,86	S
	159	6,29	S
	160	7,13	S
	161	6,64	S
	162	6,95	S
	163	9,55	R
	164	9,56	S

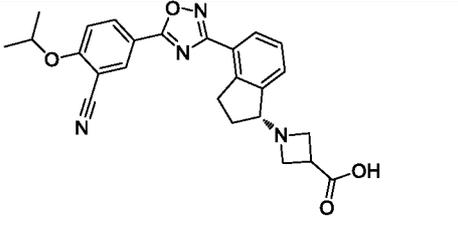
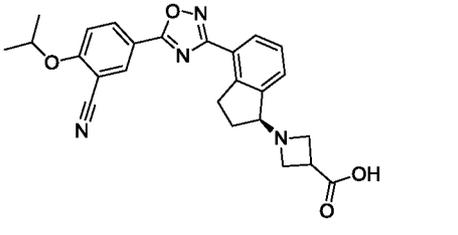
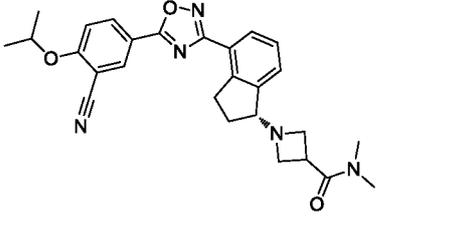
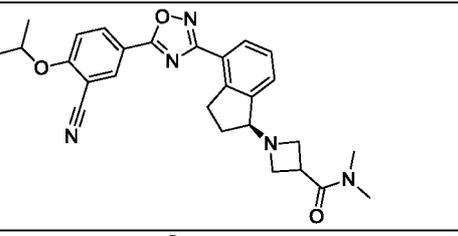
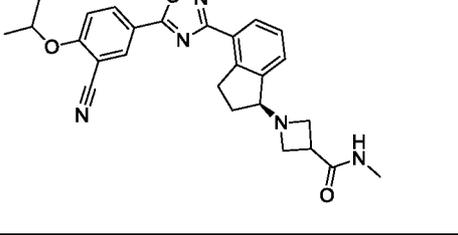
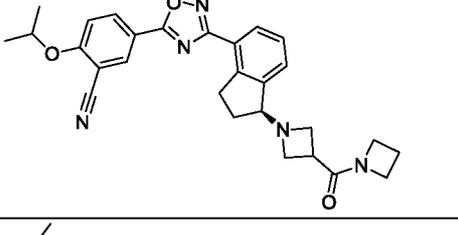
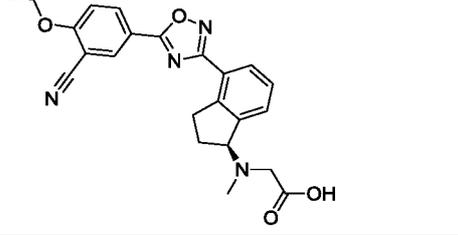
	165	9,95	R
	166	9,75	R
	167	9,73	S
	168	6,92	R
	169	7,05	S
	170	6,96	R
	171	6,78	R, R
	172	6,76	R, S

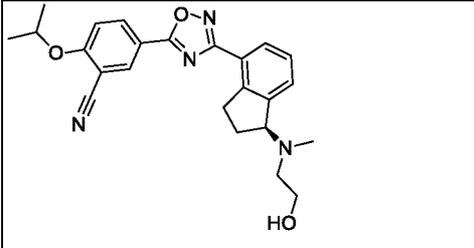
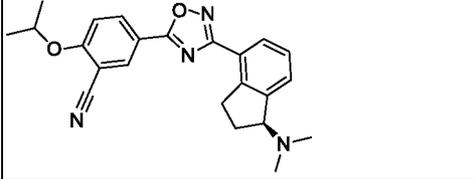
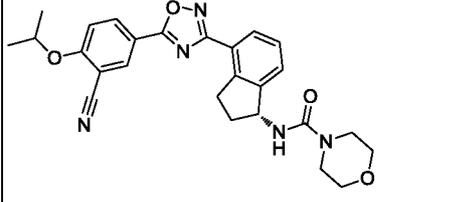
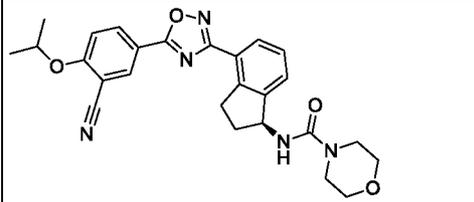
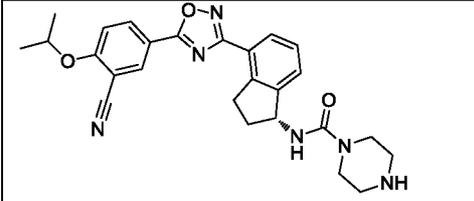
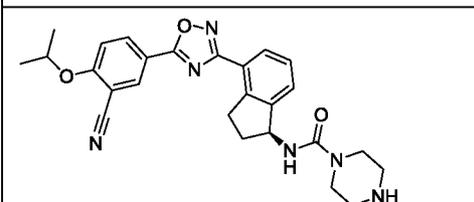
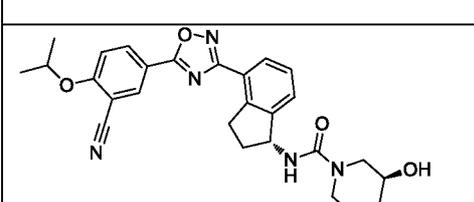
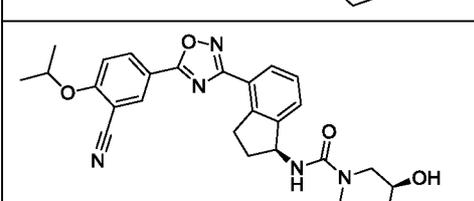
	173	6,91	S,R
	174	6,81	S,S
	175	7,12	R
	176	6,94	R
	177	7,06	S
	178	6,81	R
	179	6,70	R

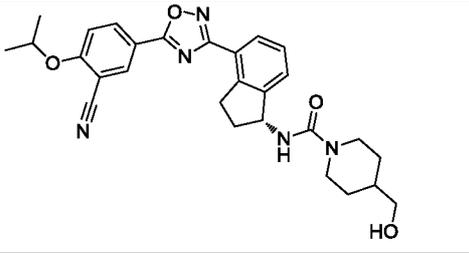
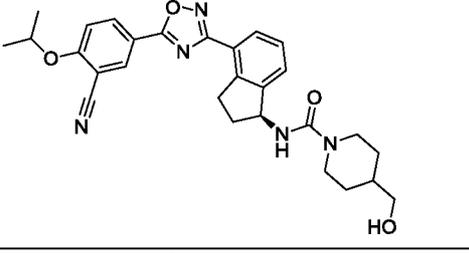
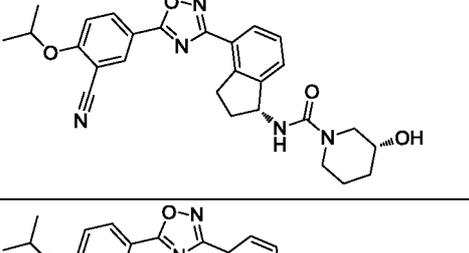
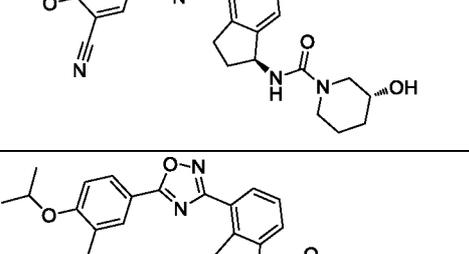
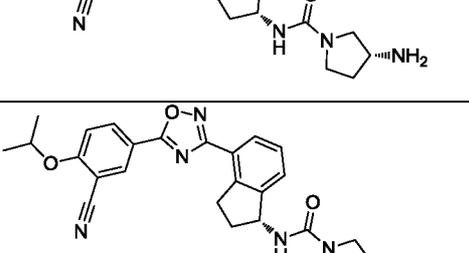
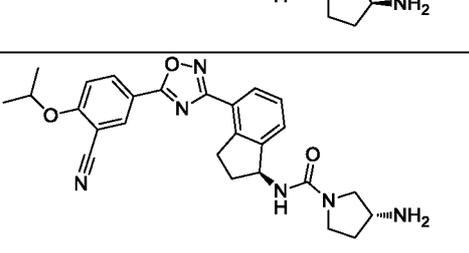
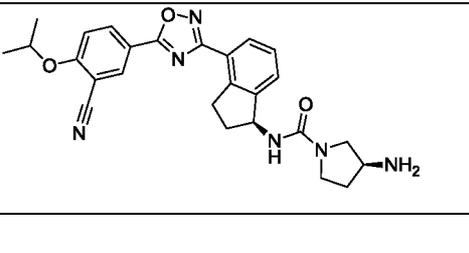
	180	6,75	R
	181	6,80	R
	182	9,54	S
	183	10,05	S
	184	8,73	R
	185	8,71	S
	186	8,58	R
	187	8,62	S

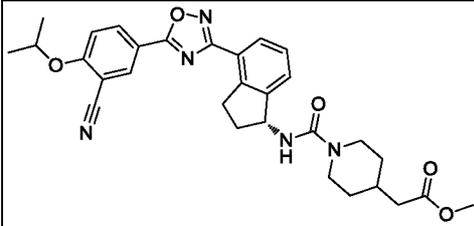
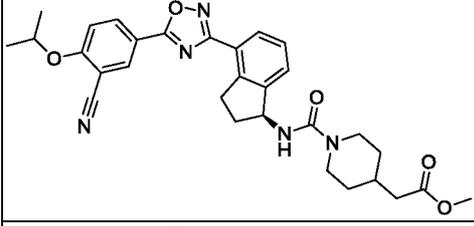
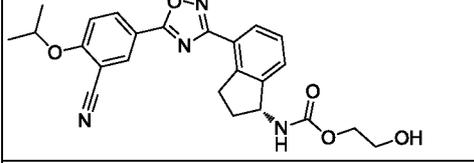
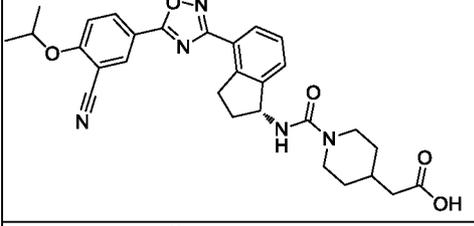
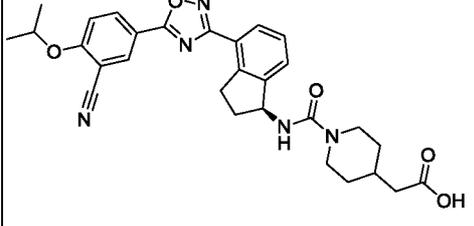
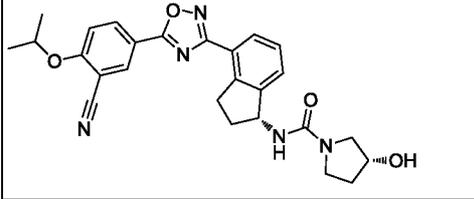
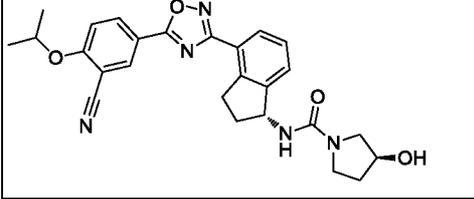
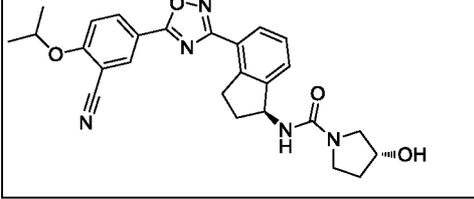
	188	8,60	R
	189	8,16	S
	190	8,15	R
	191	8,92	S
	192	8,92	R
	193	8,32	S
	194	8,98	R

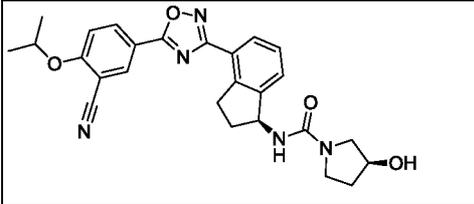
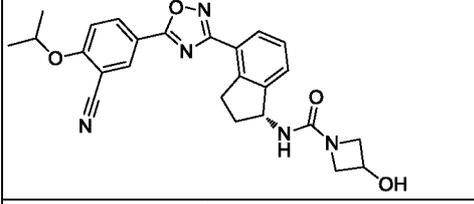
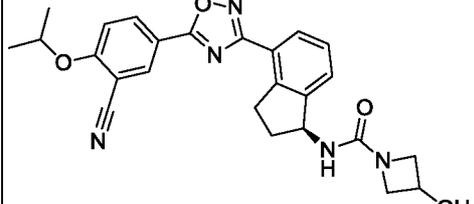
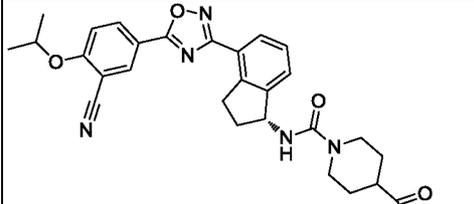
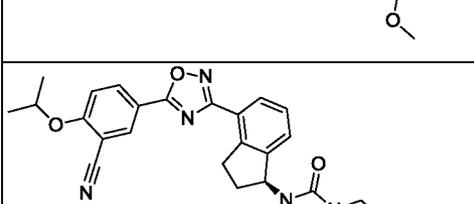
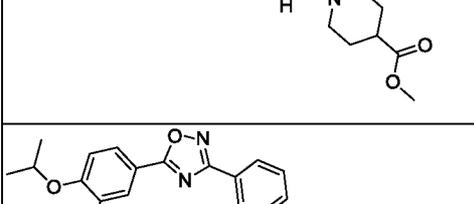
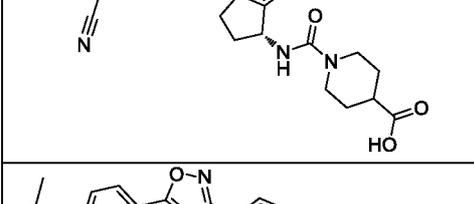
	195	8,96	S
	196	8,37	S
	197	8,36	R
	198	8,61	S
	199	8,60	R
	200	8,90	S
	201	8,91	R

	202	6,60	R
	203	6,54	S
	204	6,59	R
	205	6,55	S
	206	6,52	S
	207	6,52	S
	208	6,80	S

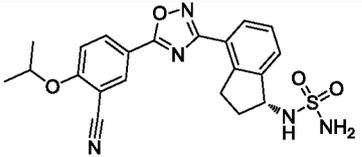
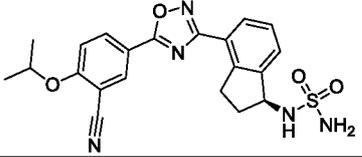
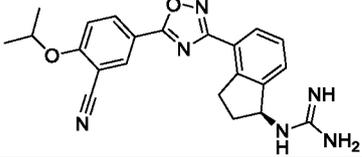
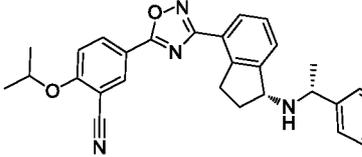
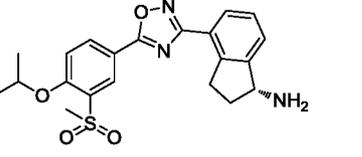
	209	6,42	S
	210	6,63	S
	211	8,86	R
	212	8,84	S
	213	6,52	R
	214	6,43	S
	215	8,40	R, S
	216	8,41	S, S

	217	8,39	R
	218	8,43	S
	219	8,40	R, R
	220	8,41	S, R
	221	6,36	R, R
	222	6,28	R, S
	223	6,35	S, R
	224	6,39	S, S

	225	9,57	R
	226	9,61	S
	227	8,61	R
	228	8,57	R
	229	8,60	S
	230	8,01	R, R
	231	8,03	R, S
	232	8,01	S, R

	233	8,02	S, S
	234	7,96	R
	235	7,95	S
	236	9,41	R
	237	9,40	S
	238	8,45	R
	239	8,46	S

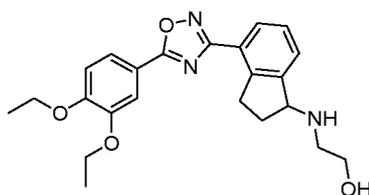
	240	8,17	R
	241	8,19	S
	242	6,39	R, R
	243	6,65	R, S
	244	6,51	S, R
	245	6,45	S, S
	246	6,34	R
	247	6,47	S

	248	8,67	R
	249	8,67	S
	250	6,54	S
	251	7,61	R,R
	252	5,85	R
<input type="checkbox"/>	253		R

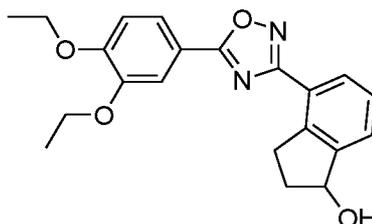
Сравнительные примеры

Соединения 254 (СУМ5442) и 255 включали в сравнительных целях.

(+/-)-2-((4-(5-(3,4-Диэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)этанол (соединение 254)



(+/-)-4-(5-(3,4-Диэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол (соединение 255)



Биологические анализы

Методики анализа

Генерирование репортерного анализа S1P₁-опосредованного ингибирования цАМФ

Экспрессионную плазмиду млекопитающих, содержащую S1P₁/EDG1, клонировали в pcDNA3,1 от Missouri S&T cDNA Resource Centre. Нуклеотидная и аминокислотная последовательность человеческого S1P₁/EDG1 опубликованы в статье Hla и Maciag (J Biol Chem, 265(1990), сс. 9308-9313). S1P₁/pcDNA3,1 трансфецировали в CRE-bla CHO K1 (Invitrogen) клеточную линию, и стабильные одиночные клеточные клоны отбирали с помощью стандартных методик. Экспрессию функционального рецептора S1P₁/EDG1 подтверждали поверхностью клеток FACS с антителами S1P₁ (R&D Systems, клон 218713) и S1P-опосредованным ингибированием индуцированного форсколином цАМФ.

S1P₁ CRE-bla CHOK1 репортерный анализ - характеристика агонистов S1P₁

Клетки высевали в 384-луночные планшеты с черными стенками/прозрачным дном с плотностью 10⁴ клеток/луночка/19,5 мкл среды для анализа (DMEM без фенола, 0,5% уголь/сыворотка без декстрана, 2 mM глутамин, 0,1 mM NEAA, 1 mM Na-пирувата, 25 mM HEPES), и выдерживали в течение 18 ч при 37°C в 5% CO₂. Дозозависимые кривые (10 точек) получали в 10 mM HEPES, 0,1% Pluronic F127, в присутствии форсколина. Клетки обрабатывали 0,5 мкл соединения в присутствии 2 мкМ форсколина в течение 4 часов при температуре 37°C. FRET-основанные β-лактамазные люминесцентные подложки (LiveBLAzer™-FRET B/G Loading Kit CC4-AM; Invitrogen) получали в соответствии с инструкцией производителя, и инкубировали с клетками в течение 2 часов при комнатной температуре. Планшеты обрабатывали на Ex:410/Em:458 и Ex:410/Em:522, и определяли соотношение отклика. Данные анализировали методом нелинейной регрессии для определения EC50 для ингибирования форсколином индуцированной цАМФ.

Специфичность по сравнению с другими рецепторами S1P

Для оценки специфичности соединения в отношении других рецепторов S1P использовали следующие клеточные линии: S1P₂ CRE-bla CHOK1, S1P₃-Gα15 NFAT-bla HEK293T (Invitrogen), S1P₄-bla TANGO U2OS (Invitrogen), S1P₅-bla TANGO U2OS (Invitrogen). Тот же тест использовали для S1P₁, но без форсколина. Анализы с S1P₄ и S1P₅ проводили в среде для экспрессии FreeStyle (Invitrogen). Клетки S1P₅ инкубировали в течение 48 часов до обработки соединением.

Определенная активность S1P₁

Данные по активности для отдельных агонистов S1P₁ представлены в таблице 2. Диапазон активности обозначен следующим образом: + + + + означает агонистическую активность <0,05 нМ. + + + Означает агонистическую активность от 0,05 до 0,50 нМ, и + + означает агонистическую активность между 0,50-5,00 нМ, и + обозначает агонистическую активность > 5,00 нМ. N/A означает не доступны.

Таблица 2

Номер соединения	Активность в отношении S1P ₁
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++++
6	++++
7	++
8	+++
9	++
10	+++
11	++
12	++
13	++
14	+
15	++
16	+++

Номер соединения	Активность в отношении S1P ₁
128	+++
129	+++
130	++
131	+
132	++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	++++
138	++++
139	+++
140	++
141	+++
142	+++
143	+++

17	+++
18	++++
19	+
20	+
21	++
22	+
23	++
24	+++
25	+
26	++
27	++
28	++
29	+++
30	+++
31	+
32	++
33	++
34	++
35	+++
36	+++
37	+++
38	++++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	++
47	+++
48	+

144	+++
145	++++
146	++++
147	++++
148	++++
149	+++
150	+++
151	++
152	++
153	+++
154	+++
155	+++
156	++
157	++
158	++
159	++
160	++
161	+++
162	++
163	+++
164	+++
165	+++
166	+++
167	+++
168	+++
169	++
170	++
171	+++
172	++
173	++
174	++
175	++

49	+++
50	+++
51	++++
52	+++
53	++
54	+++
55	+++
56	+++
57	++
58	++
59	+++
60	++
61	++++
62	++++
63	++++
64	++++
65	++++
66	+++
67	+++
68	++
69	++++
70	+++
71	+++
72	N/A
73	++
74	+++
75	++
76	++
77	+++
78	++
79	++
80	+

176	++
177	++
178	++
179	++
180	+++
181	+++
182	+++
183	++
184	++++
185	++++
186	+++
187	+++
188	++++
189	+++
190	++++
191	+++
192	++++
193	+++
194	++++
195	+++
196	++++
197	++++
198	+++
199	++++
200	++++
201	++++
202	++++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++

81	++
82	+
83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	++
88	++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+
93	+
94	++
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	++
101	++
102	+
103	++
104	+
105	+++
106	+
107	+++
108	+
109	+
110	+++
111	++
112	++

208	+++
209	+++
210	++
211	+++
212	+++
213	++
214	+++
215	++
216	+++
217	++
218	+++
219	++
220	+++
221	+++
222	++
223	++
224	++
225	++
226	+++
227	+++
228	++
229	+++
230	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+++

113	++
114	+++
115	++
116	++
117	+
118	+++
119	++
120	+++
121	+
122	+
123	+
124	+++
125	+++
126	+++
127	++

240	++
241	+++
242	++
243	++
244	++
245	++
246	+
247	++
248	++++
249	++++
250	+++
251	+
252	++
253	+++
254	++
255	+++

S1P₁ мутагенез

Мутагенез с быстрой заменой с помощью ДНК-полимеразы PfuTurbo (Stratagene) проводили с использованием S1P₁/pcDNA3,1 (Missouri S&T cDNA Resource Centre) в качестве шаблона. Использовали следующие праймеры:

	Последовательность праймера
R120A/E121A Forward	CCAGTGGTTTCTGGCGGCAGGGAGTATGTTTGT GGCC
R120A/E121A Reverse	GGCCACAAACATACTCCCTGCCGCCAGAAACC ACTGG
N101A Forward	CTACACAGCTGCCCTGCTCTTGTCTGGGGC
N101A Reverse	GCCCCAGACAAGAGCAGGGCAGCTGTGTAG

Условия PCR - 15 циклов со следующими параметрами: 95°C в течение 30 сек, 58°C в течение 30 сек, 68°C в течение 60 сек. Все конструкции были проверены на последовательности.

Фосфорилированные-ERK1/2 в клеточном вестерн-анализе

Клетки CHO-K1 трансфицировали с помощью Fugene (Roche). Стабильно экспрессирующие смешанные группы отбирали с помощью 2 мг/мл G418. Экспрессию функционального рецептора S1P₁/EDG1 подтверждали клеточной поверхностью FACS с антителами S1P₁ (R&D Systems, клон 218713). Стабильные группы высаживали с плотностью 40000 клеток/луночка в 96-луночный лоток с прозрачным дном, и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 часов. Клетки не поддерживали сывороткой в среде FreeStyle 293 (Invitrogen) в течение 4-6 ч, затем выдерживали в течение 5 мин с дозой отклика соединения, в двух экземплярах. Клетки фиксировали 4% параформальдегидом в течение 20 мин, нарушали проницаемость мембраны с помощью 0,1% Triton X-100 в PBS (4x 5 мин промывка) и блокировали в течение 1 ч в Odyssey Blocking Buffer (LI-COR). Все инкубирования проводили при комнатной температуре. Клетки инкубировали в течение 18 ч при 4°C в анти-фосфо-ERK1/2 кролика (Cell Signaling # 4377) и анти-ERK1/2 мыши (Cell Signaling # 9107), и разбавляли 1:800 в Odyssey Blocking Buffer. Планшеты промывали 0,1% Tween-20 в PBS, и затем инкубировали с Odyssey Blocking Buffer, содержащим IRDye 680-меченые анти-кроличьи антитела козы (# 926-32221; разбавляли 1/500) и IRDye 800CW-меченные антимышинные антитела козы (# 926-32210; разбавляли 1/1000). Планшеты промывали 0,1% Tween-20 в PBS, все жидкости удаляли из лунок, и планшеты сканировали с помощью сканера Licor Odyssey. Сигнал фосфо-ERK1/2 нормализовали для сигнала ERK1/2. Данные анализировали с помощью нелинейной регрессии с использованием GraphPad Prism для определения значений связывания EC₅₀.

Результаты мутагенеза показаны в таблице 3.

Таблица 3

Вариант S1P ₁	Кратность изменения значения EC ₅₀ по сравнению с S1P ₁ дикого типа
--------------------------	---

	Соединение 50	Соединение 38
R120A/E121A	2	11
N101A	32	2

Выводы для анализа мутагенеза S1P₁

В настоящее изобретение включены агонисты S1P₁, которые потенциально связывается с рецептором S1P₁ в разных сайтах. Например, соединения 50 и 38 оба являются агонистами S1P₁, которые индуцируют фосфорилирование ERK1/2 (таблица 3). Мутация S1P₁ с получением R120A/E121A S1P₁ не оказывает никакого влияния на связывание соединения 50, но уменьшает связывание соединения 38. Наоборот, мутация S1P₁ с получением N101A не влияет на связывание соединения 38, но уменьшает связывание соединения 50. Наконец, мутация W269L не дает связывания обоих соединений.

Анализы In Vivo

Определение абсолютной пероральной биодоступности у крыс

Фармакокинетические исследования проводили на неголодных самках крыс Sprague-Dawley (Simonsen Laboratories или Harlan Laboratories). Крыс помещали в одобренные ALAAC условия, и исследования утверждались одобрением Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). Животные привыкали к лаборатории по крайней мере 48 часов до начала экспериментов.

Соединения растворяли в 5% ДМСО/5% Tween20 и 90% очищенной воды (внутривенное вливание) или 5% ДМСО/5% Tween20 и 90% 0,1N HCl (пероральный зонд). Концентрацию дозированных растворов подтверждали с помощью ВЭЖХ-УФ. Для внутривенного дозирования соединения вводили инфузионным насосом в яремную вену в течение одной минуты вручную удерживаемым животным (n = 4 крысы/соединение). Пероральное дозирование осуществляли через зонд с использованием стандартной иглы для зонда из нержавеющей стали (n = 2-4 крысы/соединение). Для обоих способов введения кровь собирали в восемь временных точках после приема препарата с окончательной пробой, взятой через 24 ч после

введения дозы. Аликвоты образцов крови переносили в полипропиленовые 96-луночные планшеты и замораживали при -20°C до анализа.

После оттаивания образцов крови при комнатной температуре 5 мкл ДМСО добавляли в каждую лунку. Белки осаждали добавлением 150 мкл ацетонитрила, содержащего 200 нМ внутреннего стандарта (4-гидрокси-3-(альфааминобензил)-1-метил-6-фенилпиримидин-2-(1H)-она) и 0,1% муравьиной кислоты. Содержимое планшет перемешивали в течение 1 мин на планшетном шейкере для облегчения осаждения белков, и затем центрифугировали при 3000 оборотах в минуту в течение 10 мин с белковым остатком. Супернатант переносили в чистую планшету, и центрифугировали при 3000 оборотах в минуту в течение 10 мин для осаждения оставшегося твердого материала до анализа LC/MS/MS. Стандартные калибровочные кривые получали введением 5 мкл соединения в ДМСО в свежесобранную кровь крысы ЭДТА. Восемь точек стандартной кривой, охватывающей диапазон от 5 нМ до 10000 нМ, включали в каждый био-аналитический пробег. Стандарты обрабатывали идентично для фармакокинетических образцов крыс.

Концентрации в фармакокинетических образцах крыс определяли с помощью стандартизированного способа ВЭЖХ-LC/MS/MS по отношению к восьми-точечной стандартной кривой. Система содержала инжектор Leap CTC Pal, ВЭЖХ Agilent 1200 с бинарным насосом в сочетании с Applied Biosystems 3200 QTrap. Соединения хроматографировали на Phenomenex Synergy Fusion RP 20x2 мм 2 μm Mercury Cartridge с Security Guard. Градиентный способ использовали с подвижной фазой А, состоящей из 0,1% муравьиной кислоты в воде, и подвижной фазы В, состоящей из 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, при скорости потока от 0,7 до 0,8 мл/мин. Ионы образовывались в режиме положительной ионизации с использованием интерфейса ионизации электроспреем (ESI). Разработано несколько способов мониторинга реакции (MRM), специфичных для каждого соединения. Нагреватель распылителя устанавливали на 325°C с током распылителя 4,8 мкА. Энергию столкновения использовали для создания дочерних ионов в диапазоне от 29 до 39 В. Соотношения площади пикой получали из MRM массовых переходов, конкретных для каждого

соединения, и использовали для количественной оценки. Предел количественного определения способа, как правило, составлял 5 нМ. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Analyst версии 1,4,2.

Данные концентрации в крови и/или в плазме в зависимости от времени анализировали с использованием неблочных методов (WinNonlin версии 5,2; модель 200 для перорального приема и модель 202 внутривенной инфузии). Абсолютную пероральную биодоступность (%) рассчитывали по следующей формуле: $(\text{пероральный AUC} \times \text{доза IV}) / (\text{AUC IV} \times \text{пероральная доза}) \times 100$.

Данные абсолютной пероральной биодоступности для крыс для соединения 254 получали, как описано в уровне техники (Gonzalez-Cabrera и др., 2008, *Molecular Pharmacology*, 74(5), сс. 1308-1318). Кратко, рацемическую смесь соединений 2543 и 255 вводили в состав с 10% ДМСО/10% Tween 80 в 80% воды и вводили перорально крысам Sprague-Dawley через желудочный зонд в дозе 2 мг/кг или внутривенно в дозе 1 мг/кг. Кровь собирали с интервалами в EDTA, и концентрации соединения определяли с помощью стандартного метода ВЭЖХ-LC/MS/MS.

Лимфопения

На мышах: Самок мышей C57BL6 (Simonsen Laboratories, Gilroy CA) помещали в одобренные ALAAC условия, и исследования утверждались одобрением Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). Животные привыкали к лаборатории по крайней мере в течение 5 дней до начала эксперимента. Мышам (n = 3/соединение/временная точка) вводили пероральным зондом 1 мг/кг соединения в носителе, состоящем из 5% ДМСО/5% Tween 20 и 90% 0,1 N HCl. Контрольным мышам вводили PO с носителем. Терминальные образцы цельной крови собирали у мышей с анестезией изофлураном пункцией сердца в EDTA. Цельную кровь инкубировали с антимышиным CD16/CD32 крысы (Mouse BD Fc Block, #553141), антимышиным PE-Rat CD45R/B220 (BD #553089), антимышиным APC-Cy7-Rat CD8a (BD #557654) и антимышиным Alexa Fluor647-Rat CD4 (BD #557681) в течение 30 мин на льду. Красные кровяные клетки подвергали лизису с помощью буфера BD Pharm Lyse Lysing (# 555899), и белые кровяные клетки анализировали с помощью FACS.

Лимфопению выражали как % белых кровяных клеток, которые являлись CD4- или CD8-положительными Т-клетками. Общий ответ лимфопении в течение 24 часов оценивали путем расчета площади под кривой действия (AUEC) с помощью метода линейных трапеций.

Оценка терапевтического индекса у крыс

Исследования могут проводиться на неголодных самцах и самках крыс Sprague-Dawley (Simonsen Laboratories). Крыс можно поместить в одобренные ALAAC условия, и исследования утверждались одобрением Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). Животные должны привыкать к лаборатории, по крайней мере в течение 5 дней до начала эксперимента.

Соединения, представленные в таблице 6, составляли в виде суспензий в носителе, состоящем из 0,5% карбоксиметилцеллюлозы (Acros Organics) в очищенной воде (рН до ~ 2,2 соляной кислотой). Тот же состав используется в исследованиях с лимфопенией крысы и токсикологии, описанных ниже. Концентрация каждого соединения в суспензии должна составлять в пределах $\pm 10\%$ от целевой концентрации ВЭЖХ-УФ.

До проведения токсикологических исследований может быть определено действие от трех до пяти суточных доз каждого соединения на периферических Т-клетках самок крыс (см. измерения лимфопении у крыс выше). В этих исследованиях лимфопении образцы крови собирали в ЭДТА с интервалом после дозы последнего исследования. Время сбора не обязательно должно быть одинаковым для каждого исследования, однако, все исследования могут включать образцы, собранные через 24 часа после последней дозы. Данные лимфопении использовали в качестве биомаркеров для выбора одинаково фармакологически активных доз для последующего исследования токсикологии. Низкая доза для исследования токсикологии представляет собой дозу каждого соединения, которая приводит к 50% снижению содержания Т-клеток через 24 ч после последней дозы в исследовании лимфопении относительно крыс, обработанных носителем.

В токсикологических исследованиях трех самцов и трех самок на группу распределяли в группы дозирования, используя рандомизацию на основе веса тела. Контрольная группа в каждом исследовании получала носитель. Всем животным вводили перорально через зонд на 5 или 14 день в объеме дозы 5 мл/кг/сутки. Животных наблюдали ежедневно на любые проявления негативного воздействия. Через двадцать четыре часа после последней дозы исследования крыс анестезировали изофлураном, и образец терминальной крови отбирали пункцией сердца для гематологической и биохимической оценки (IDEXX Laboratories, Sacramento, CA). Легкие с трахеей извлекали, взвешивали, и затем готовили на гистологию перфузией с 10% нейтральным буферным раствором формалина через трахею. Внутренне фиксированные легкие затем сохраняли в 10% нейтральном буферном растворе формалина и представляли для гистологического исследования (IDEXX).

Соотношение дозы каждого соединения, приводящей к 10% повышению в легких, на терминальный вес тела может быть рассчитано для каждого соединения с помощью линейной интерполяции. Затем может оцениваться терапевтический индекс как отношение дозы, приводящей к 10% повышению веса легкого, к дозе, приводящей к 50% расщеплению Т-клеток.

Описание модели колита Крона TNBS у крыс

Самцам крыс Sprague-Dawley (180-200 г) давали привыкнуть в течение семи дней, и затем помещали по 8 крыс на группу так, что каждая группа имеет примерно один и тот же средний вес. За двадцать четыре часа до инициирования заболевания крыс лишали пищи. Крыс анестезировали и взвешивали, затем 80 мг/кг раствора TNBS (50% TNBS: 50% 200 чистого этанола) вводили в толстую кишку через питательную иглу 20g, вставленную в анус. Крыс держали вниз головой до восстановления от наркоза. Суточный пероральный прием начинали через 2 ч после введения TNBS в течение шести дней. Преднизолон выступал в качестве положительного контроля, и его вводили перорально ежедневно в количестве 10 мг/кг. Вес тела контролировали ежедневно, и через 24 ч после введения последней дозы все группы умерщвляли. Толстую кишку удаляли, очищали от фекалий и исследовали на заметные изменения, в

том числе стриктуры, спайки и язвы. Записывали длину толстой кишки, вес отрезка 2 см и толщину стенки. Пероральная доставка 1 мг/кг соединения 85 понижала TNBS-индуцированное сокращение толстой кишки с 31% для больных крыс до 15%.

Описание модели гриппа H1N1 у мышей

Самцам C57Bl/6 (6-8 недель) можно дать привыкнуть в течение семи дней, и затем помещать в группы по 5-8 мышей так, чтобы каждая группа имела примерно один и тот же средний вес. Мыши могут быть инфицированы 10^4 PFU вируса гриппа А, адаптированного для мышей (A/WSN/33) интратрахеальным способом. Мыши затем могут быть обработаны 0,2-1,5 мг/кг соединения перорально через 1 час после инфицирования. Через сорок восемь часов после инфицирования мыши могут быть умерщвлены переломом шеи, и может быть собрана жидкость бронхоальвеолярного лаважа. Количественный анализ цитокинов может осуществляться с помощью иммуноферментного анализа ELISA. В некоторых экспериментах может осуществляться перфузия всего тела, и легкие могут собираться для клеточного подсчета воспалительных клеток. Исследования на долговечность могут осуществляться с помощью заражения $3-10 \times 10^4$ PFU вирусом гриппа А, адаптированным для мышей, в течение 14 дней. Интратрахеальная доставка 0,5 мг/кг соединения 85 через 1 час после вирусной инфекции подавляла клеточный инфильтрат в легких на 40%.

Сравнительные данные

Сравнительные данные активности для S1P₁-S1P₅ показаны в таблице 4. Агонистические значения (EC₅₀) приведены в нМ.

Таблица 4

Номер соединения	S1P ₁	S1P ₂	S1P ₃	S1P ₄	S1P ₅
254	2,88	>1000	4300	3250	135,94
255	0,16	5500	5274	5500	56,81
49	0,17	1080	8945	9034	20,11
50	0,19	7717	8914	7866	44,55

85	0,16	5690	4501	1610	15,06
86	0,16	9559	9938	4192	55,20
90	0,13	6662	8816	>10000	12,90
91	0,09	>10000	>10000	>10000	15,23
163	0,09	>10000	>10000	>10000	49,98
164	0,36	>10000	>10000	>10000	173,55
186	0,05	1569	>10000	1210	32,28
187	0,10	>10000	>10000	>10000	57,11
234	0,10	>10000	>10000	739	76,11
235	0,10	>10000	>10000	>10000	39,80

Сравнительные данные РК и лимфопении представлены в таблице 5. Данные для рацемического соединения 254 взяты из статьи Gonazalez-Cabrera и др., 2008, *Molecular Pharmacology*, Т. 74, No. 5.

Таблица 5

Номер соединения	Крысы - пероральная биодоступность, раствор	Лимфопения мыши (AUEC)
254	21%	116
255	N/A	84
49	93%	1762
50	91%	1632
85	69%	1425
86	N/A	1342
90	N/A	1486
91	N/A	1408

В таблице 6 показан терапевтический индекс (ТИ), полученный через 5 или 14 дней токсикологических исследований на крысах для выбранных соединений. Дозу,

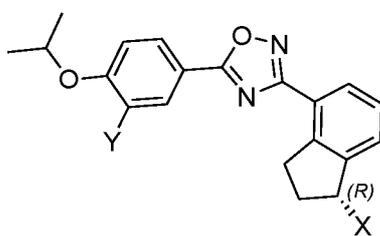
приводящая к 10% повышению веса легких по отношению к весу тела, интерполировали из графика зависимости дозы от отношения легкого к весу тела. Отклик лимфопении измеряли через 24 часа после последней дозы 3-5-дневного режима с несколькими дозировками.

Таблица 6

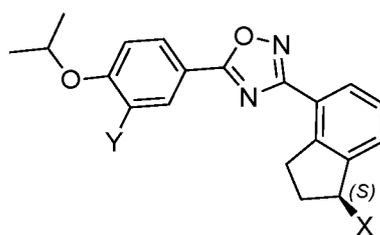
Номер соединения	Доза, приводящая к 10% повышению веса легких (мг/кг)	Доза, приводящая к 50% лимфопении (мг/кг)	ТІ 5 дней	ТІ 14 дней
49	0,2	0,10	N/A	2
50	2,0	0,10	N/A	20
85	2,8	0,15	N/A	14
86	2,7	0,15	N/A	18
90	5,5	0,40	N/A	14
91	0,3	0,30	N/A	1
163	2,1	0,07	N/A	30
164	5,0	0,25	20	N/A
186	1,1	0,07	16	N/A
187	5,0	0,50	10	N/A
234	21,3	0,90	24	N/A
235	11,3	2,00	6	N/A

Измененная формула изобретения

1. Соединение структурной формулы I-R или I-S или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство, гомолог, гидрат или сольват:



I-R



I-S

где

X представляет собой $-NR'R''$ или $-OR'''$;

Y представляет собой $-CN$, $-Cl$, $-CF_3$, I, $-COOH$ или $-COOR^1$;

R' представляет собой H, C_{1-4} алкил, n-гидрокси C_{1-4} алкил, $-SO_2-R^1$ или $-CO-R^1$;

R'' представляет собой H, $-SO_2-R^3$, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1 или несколькими R^2 , или кольцевую группу, необязательно замещенную R^4 , где такая кольцевая группа представляет собой пиперидинил, циклогексил, морфолинил, тиазолил, пиразолил, пирролидинил, имидазолил или фенил;

R''' представляет собой H, C_{1-4} алкил или $-CO-R^1$;

или R' и R'' вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, где такой дополнительный гетероатом представляет собой O или N, где такой гетероцикл необязательно один или несколько раз замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, оксогруппы, $-NH_2$, n-гидрокси- C_{1-4} алкила, $-COOH$, $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-COOR^1$, $-N(R^1R^1)$ и $-(CH_2)_m-CO-N(R^5R^5)$;

каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-4} алкил или H;

каждый R^2 независимо представляет собой H, галоген, OH, оксогруппу, $=NH$, NH_2 , $-COOH$, F, $-NHR^1$, $-N(R^5R^5)$, $-SO_2-R^1$, $-SO_2-N(R^5R^5)$, $-N(R^1)-SO_2-R^1$, $-COOR^1$, $-OCO-R^1$, $-CO-N(R^5R^5)$, $-N(R^1)-COR^1$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксигруппу и кольцевую группу, необязательно замещенную R^4 , где такая кольцевая группа представляет собой

пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, пиразолил, имидазолил, бензимидазолил, азетидинил, циклобутинил или фенил;

каждый R^3 независимо представляет собой R^2 , C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1 или несколькими R^2 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, OH, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1R^1)$, $-COOH$, $-COOR^1$, $-NHCO-R^1$; каждый R^5 независимо представляет собой C_{1-4} алкил или H, или два R^5 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, где такой дополнительный гетероатом представляет собой O или N, где такой гетероцикл необязательно замещен $-OH$, $-NH_2$, $-N(R^1R^1)$, n-гидрокси C_{1-4} алкилом, $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-COOR^1$;

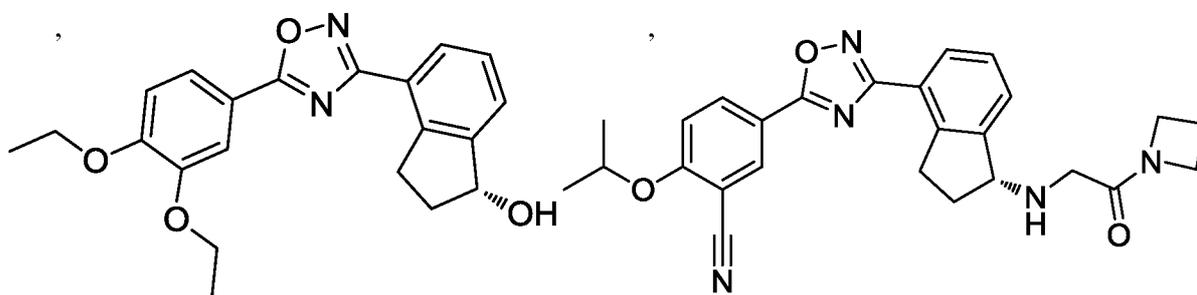
каждый m независимо обозначает 0, 1, 2 или 3.

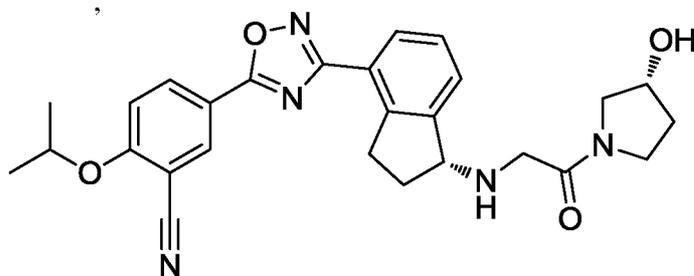
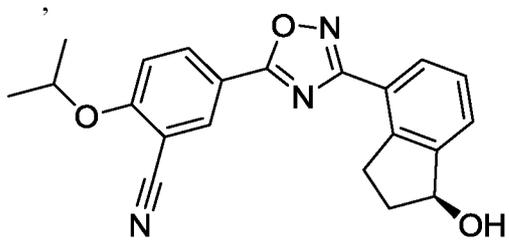
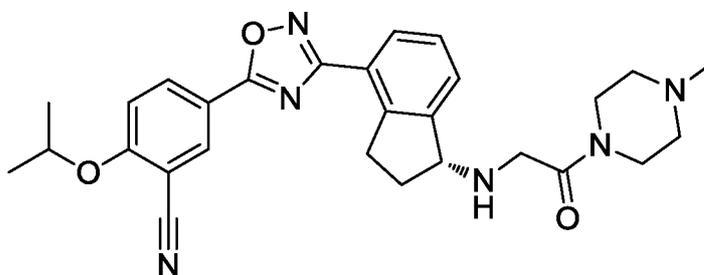
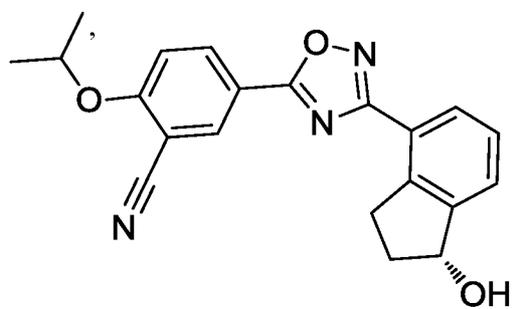
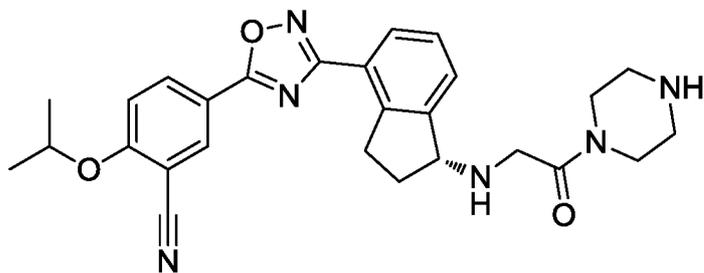
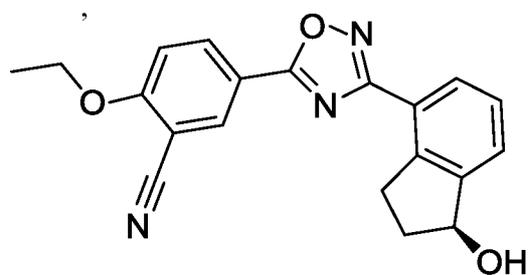
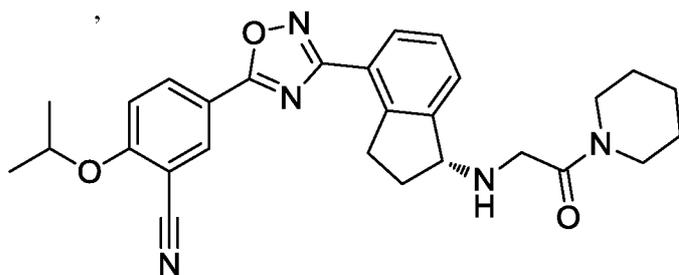
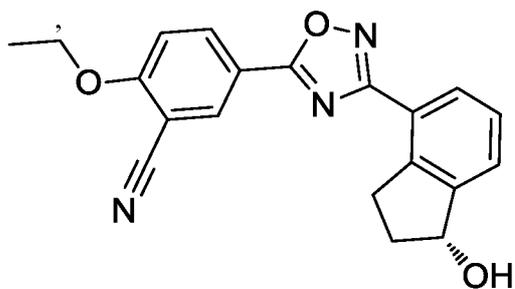
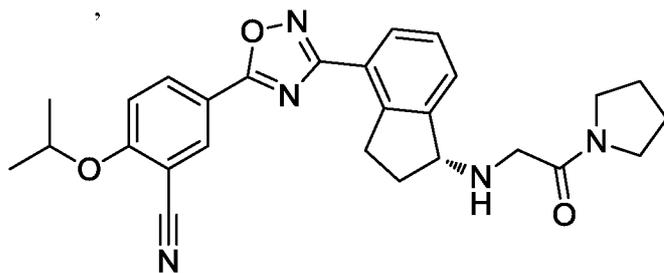
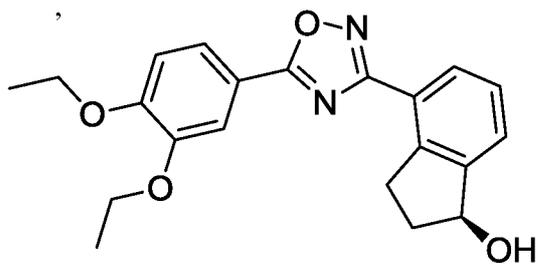
2. Соединение по п.1, где соединение по существу является энантимерно чистым.

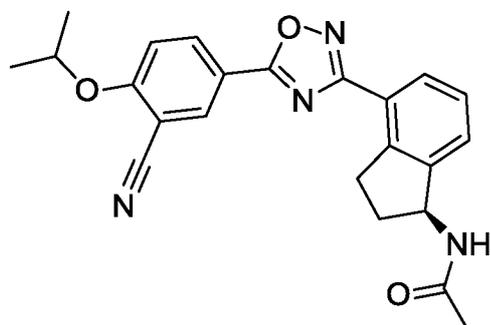
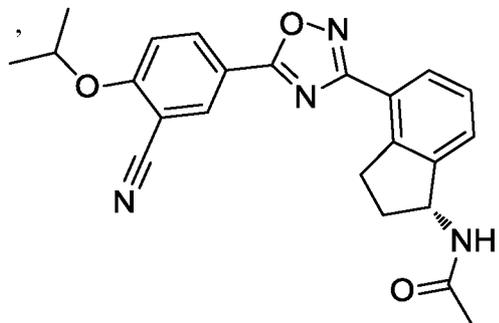
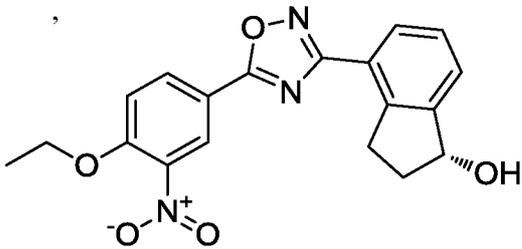
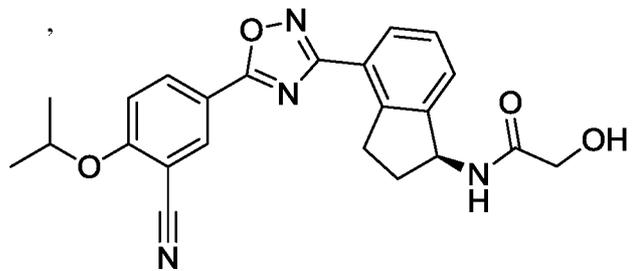
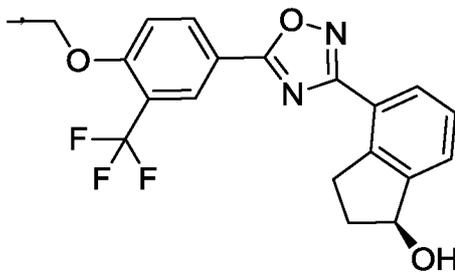
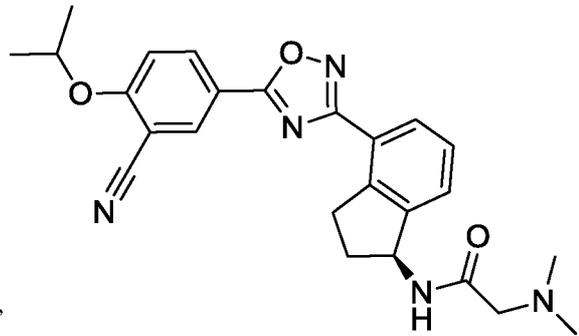
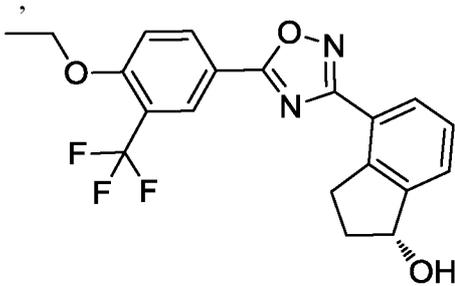
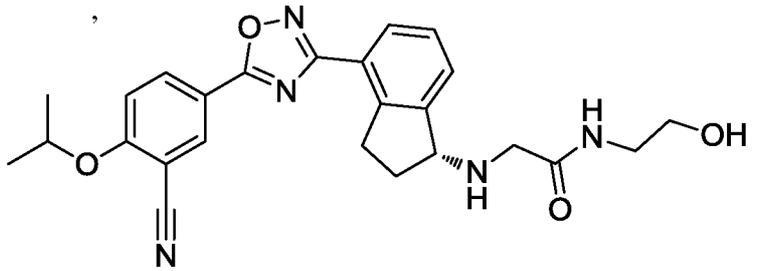
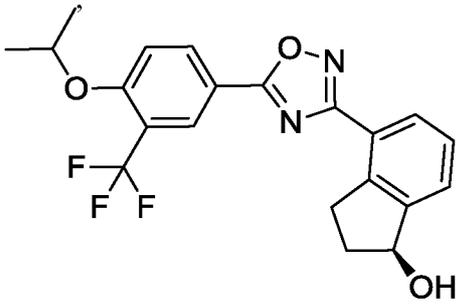
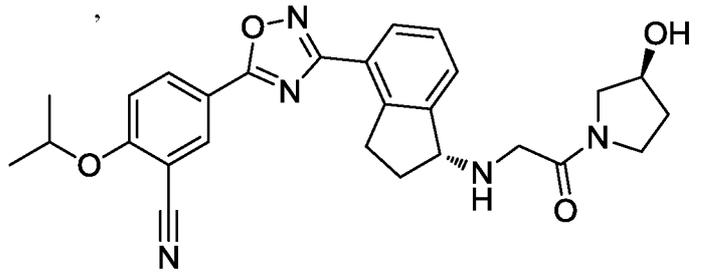
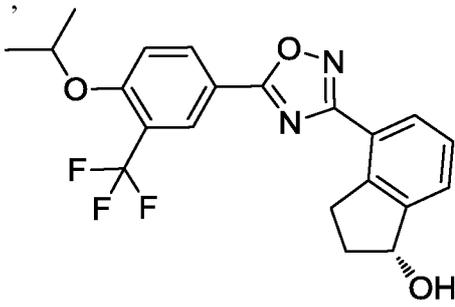
3. Соединение по п.п.1-2, где X представляет собой $-NR'R''$.

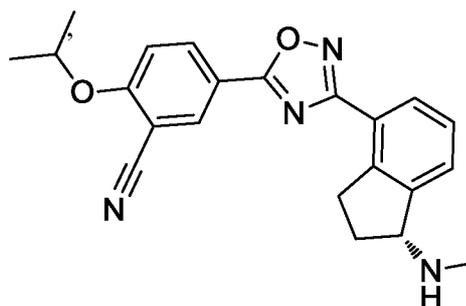
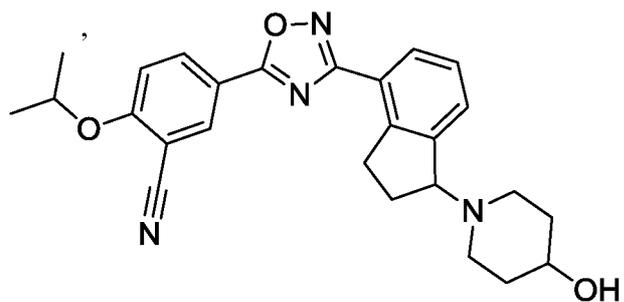
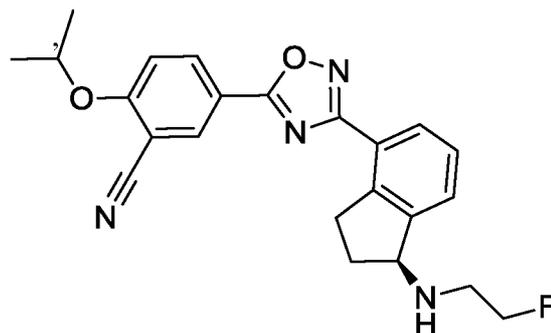
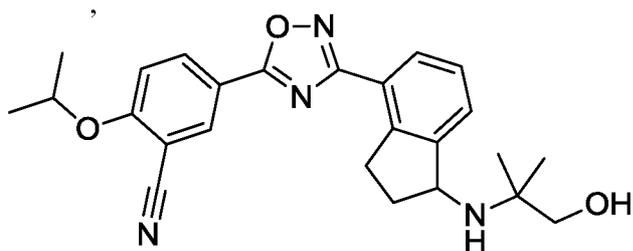
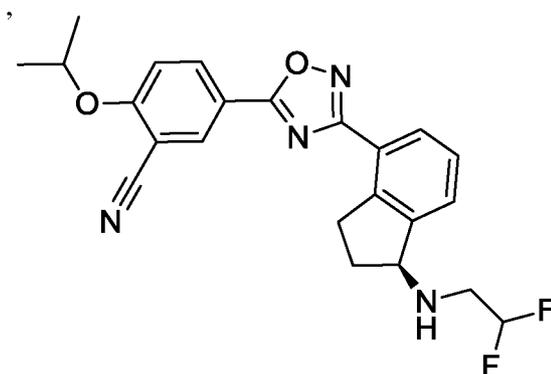
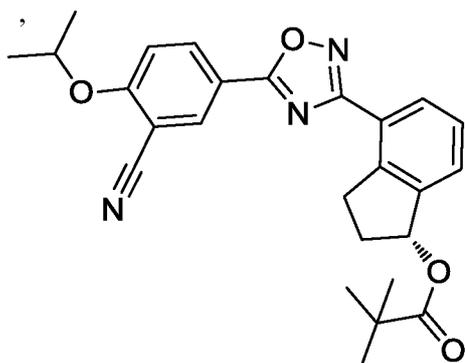
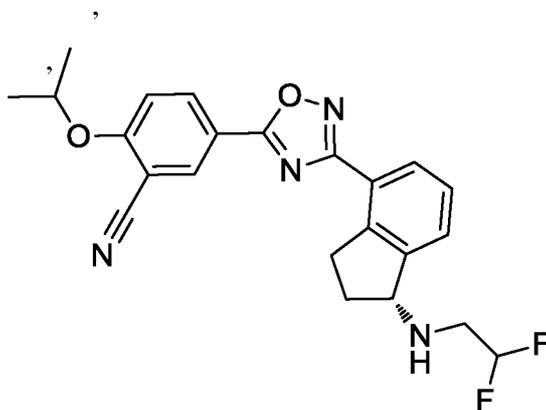
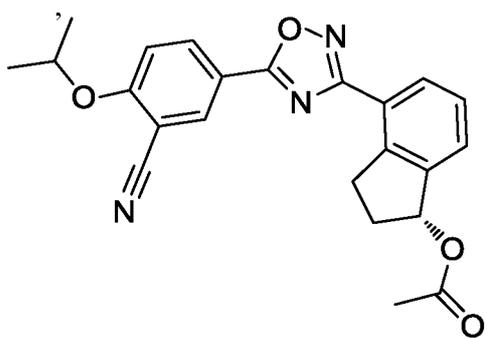
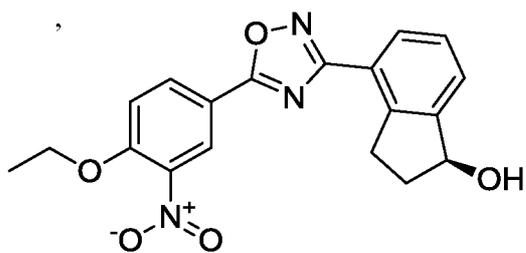
4. Соединение по п.3, где R'' представляет собой $-(CR^aR^b)_2-R^2$; каждый R^a и каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила и метила, или R^a и R^b , связанные с одним атомом углерода, вместе представляют собой оксогруппу; и где R^2 представляет собой $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^5R^5)$ или $-COOH$.

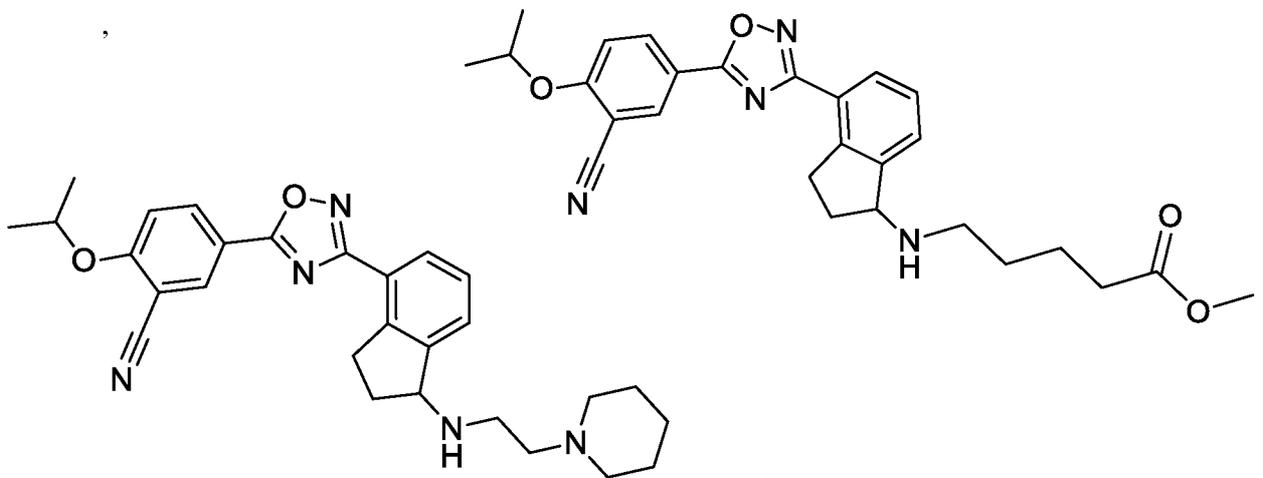
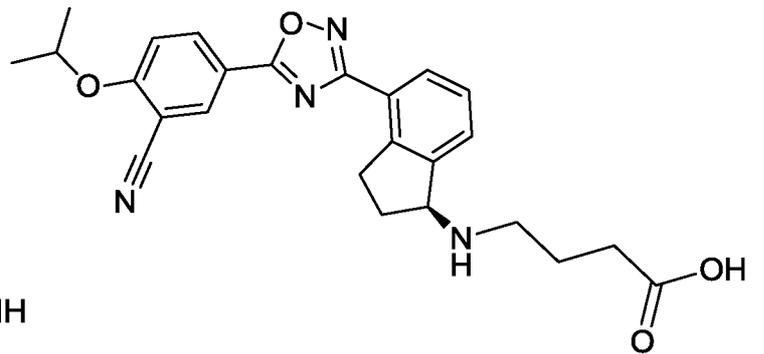
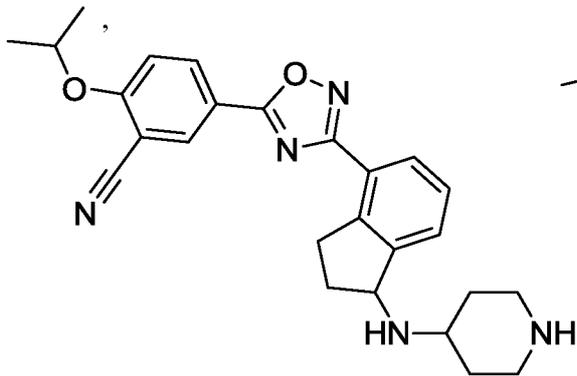
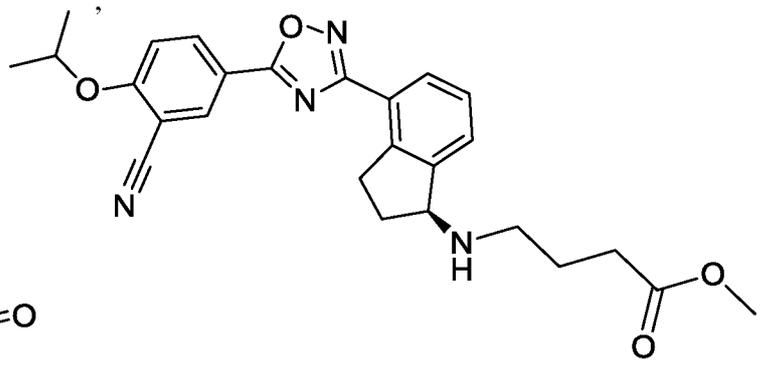
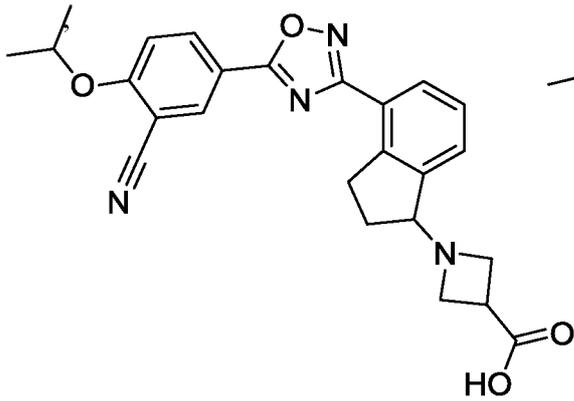
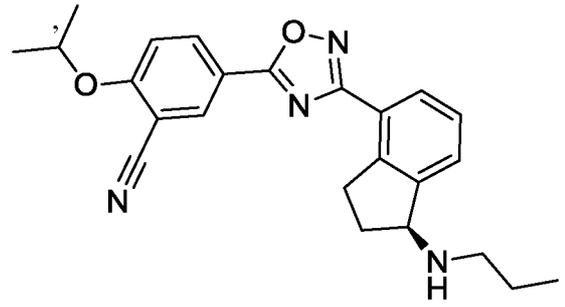
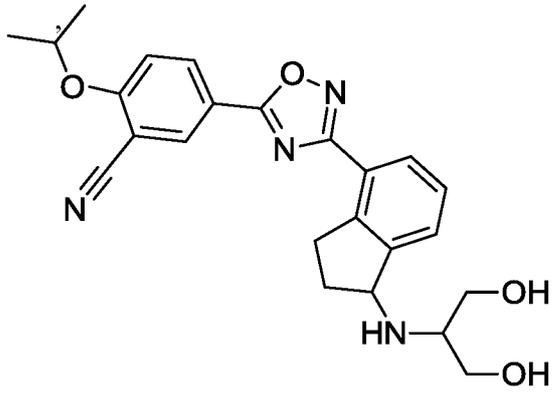
5. Соединение по п.1, где соединение выбрано из соединений 1-253:

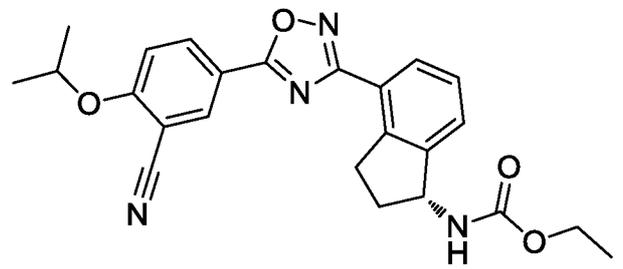
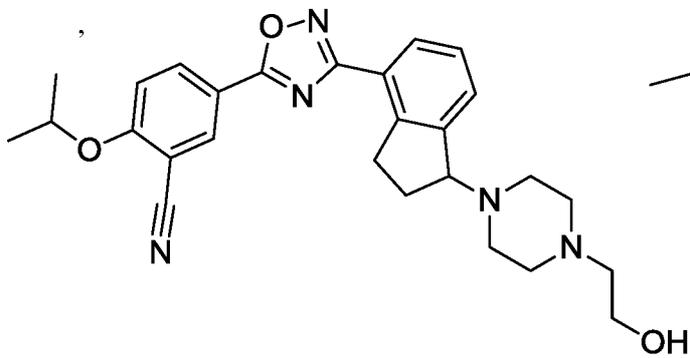
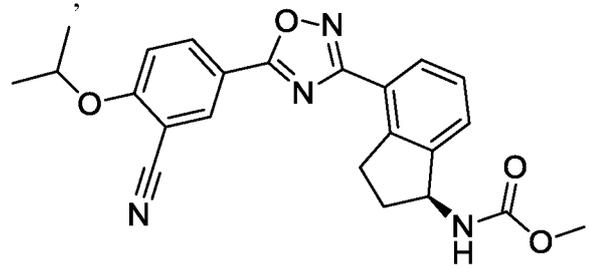
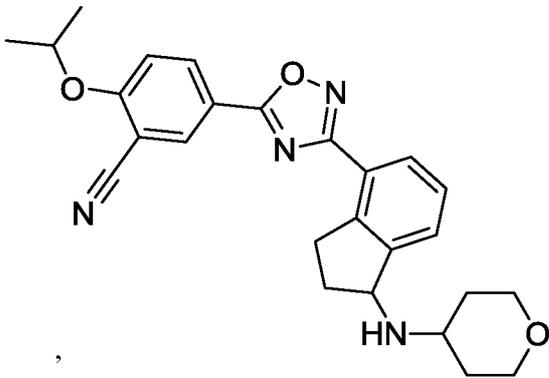
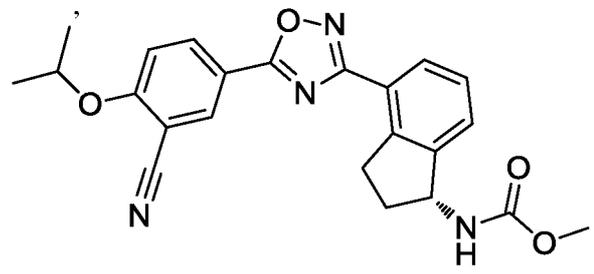
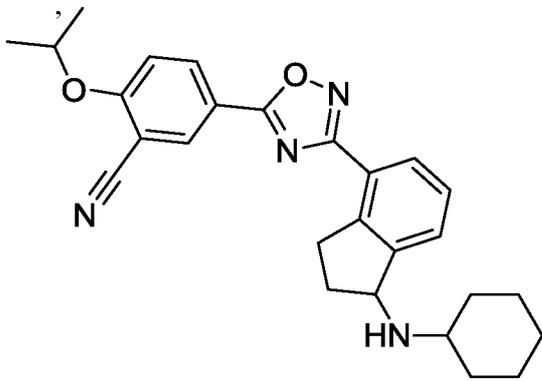
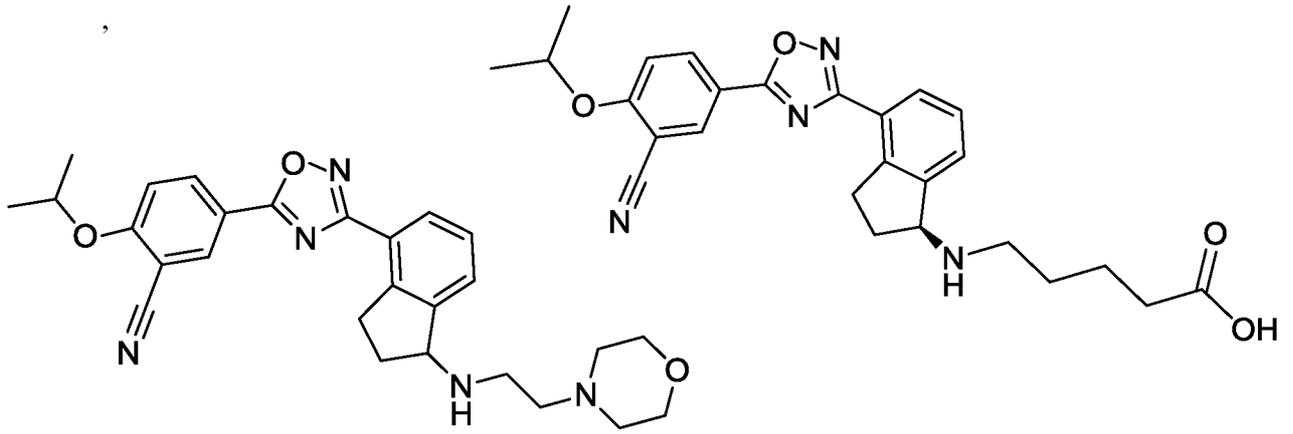


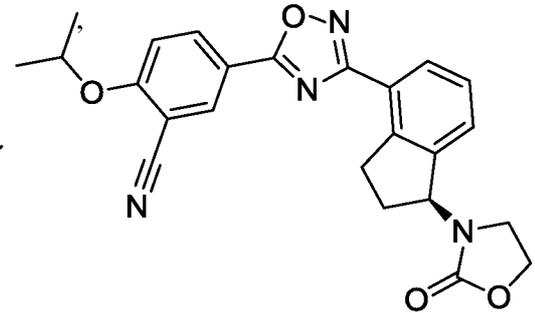
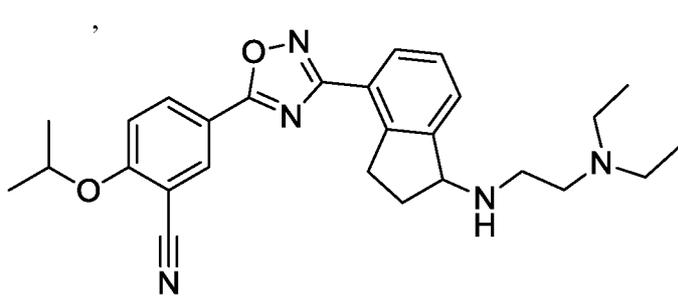
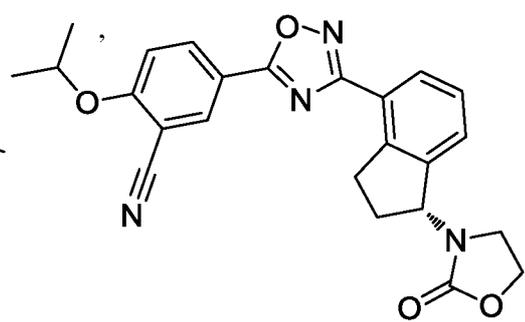
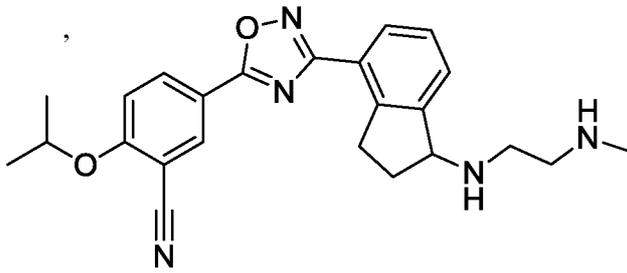
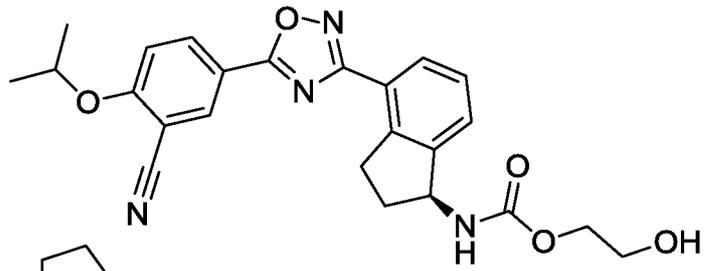
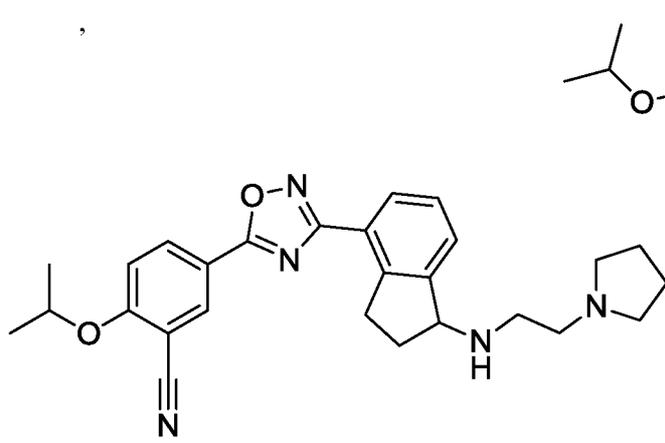
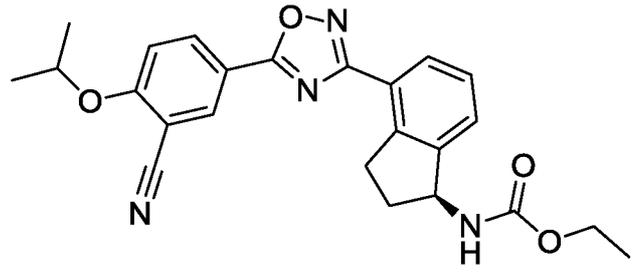
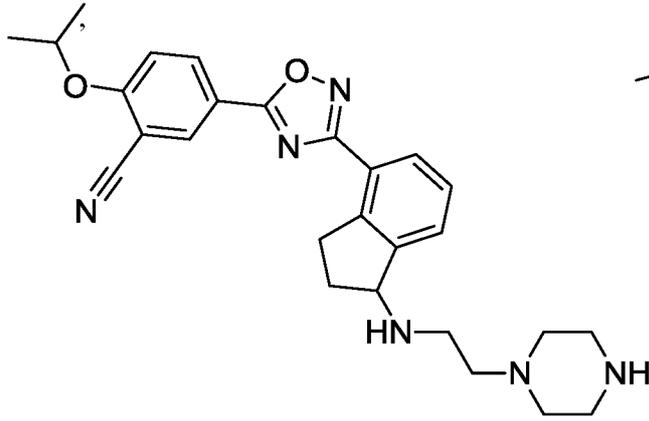


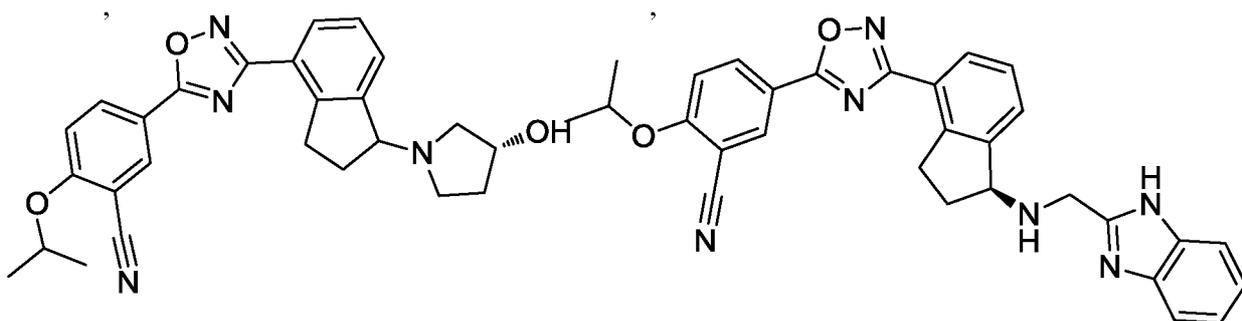
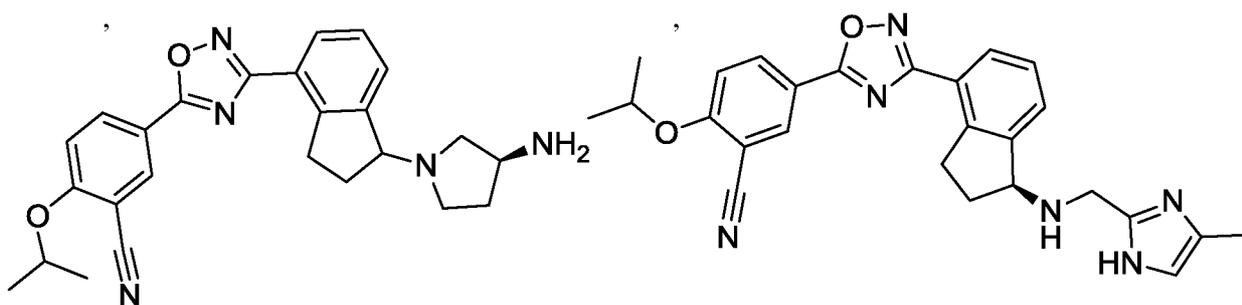
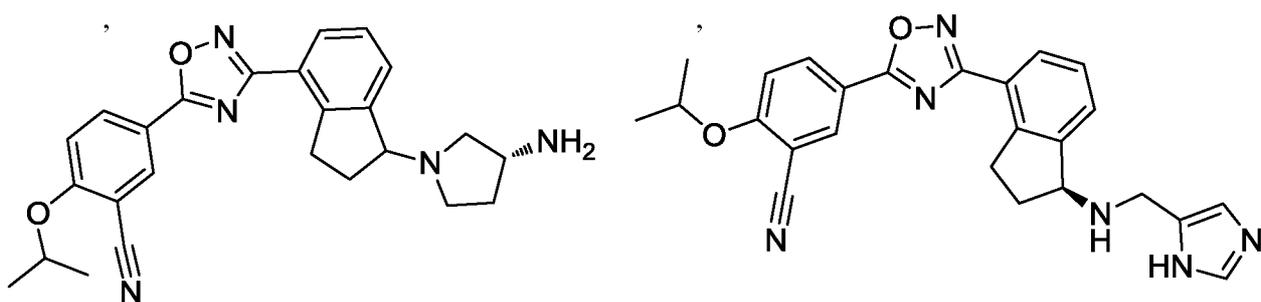
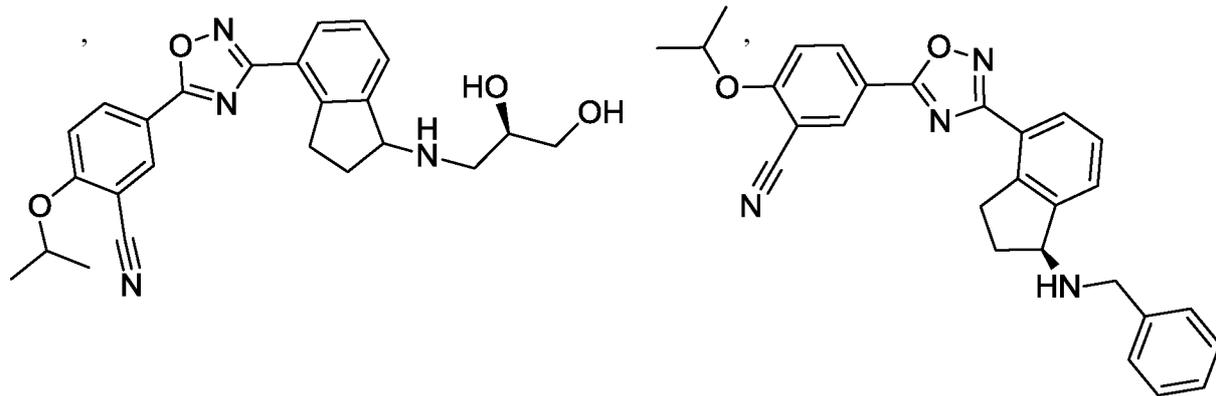
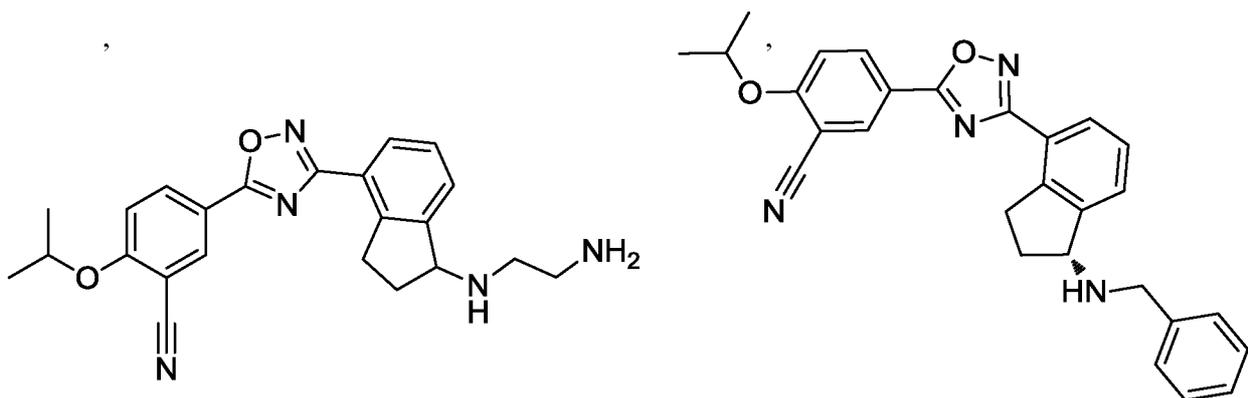


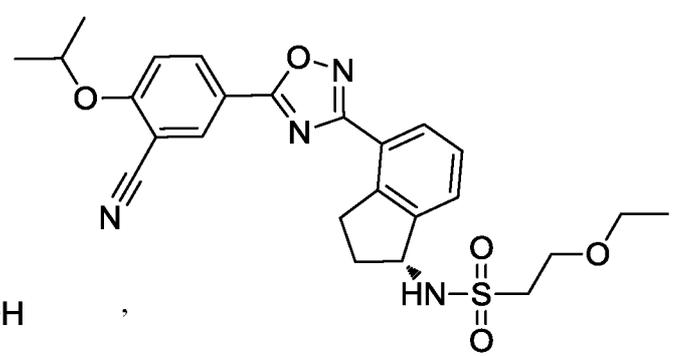
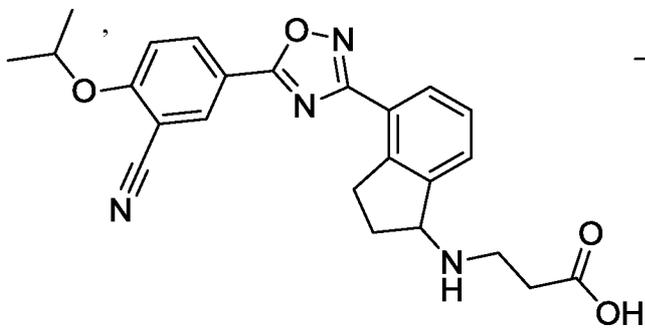
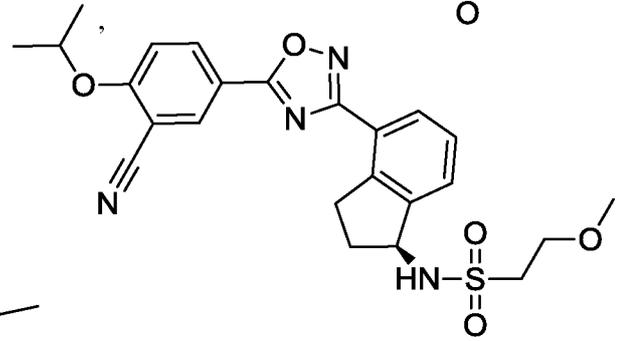
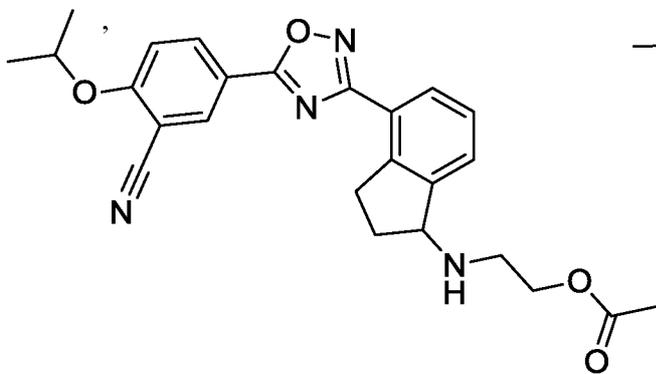
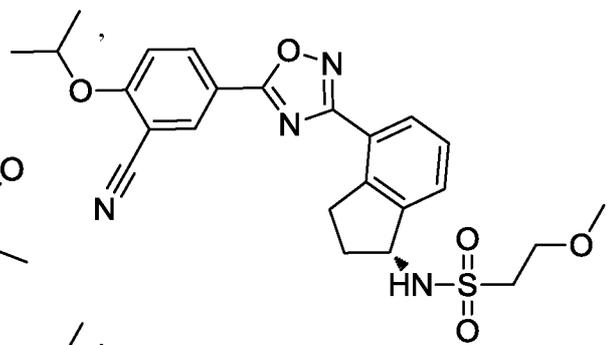
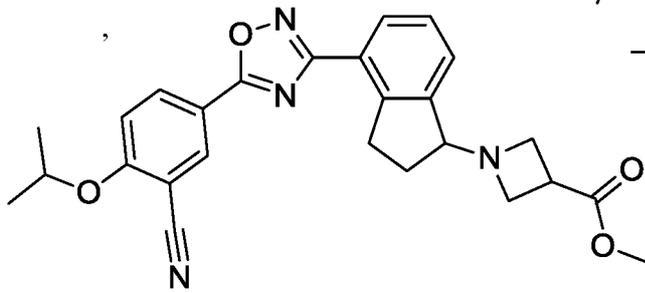
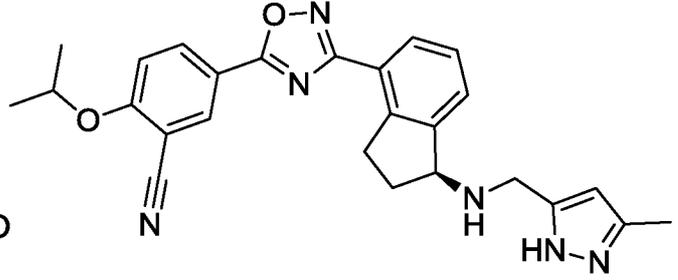
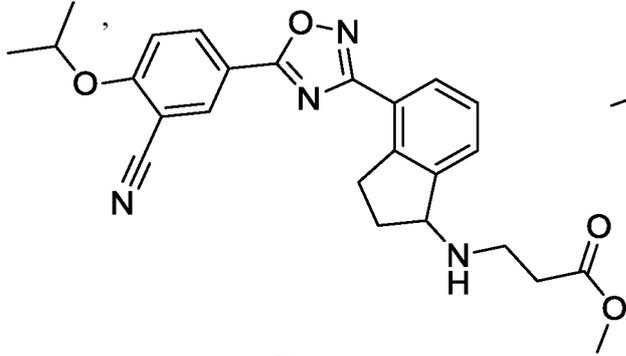
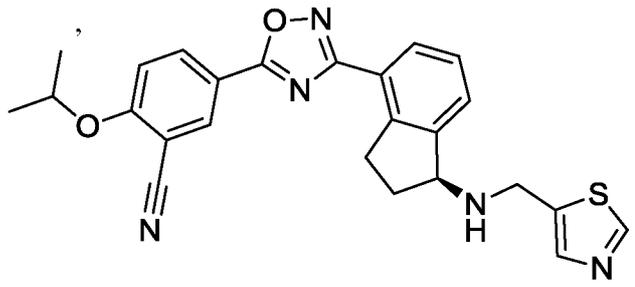
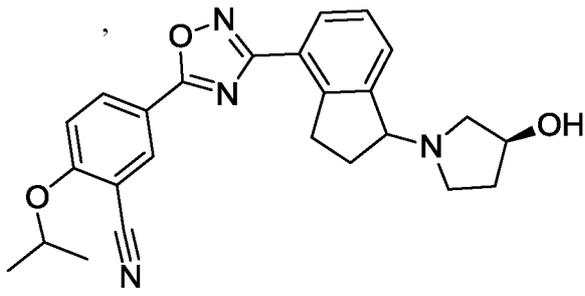


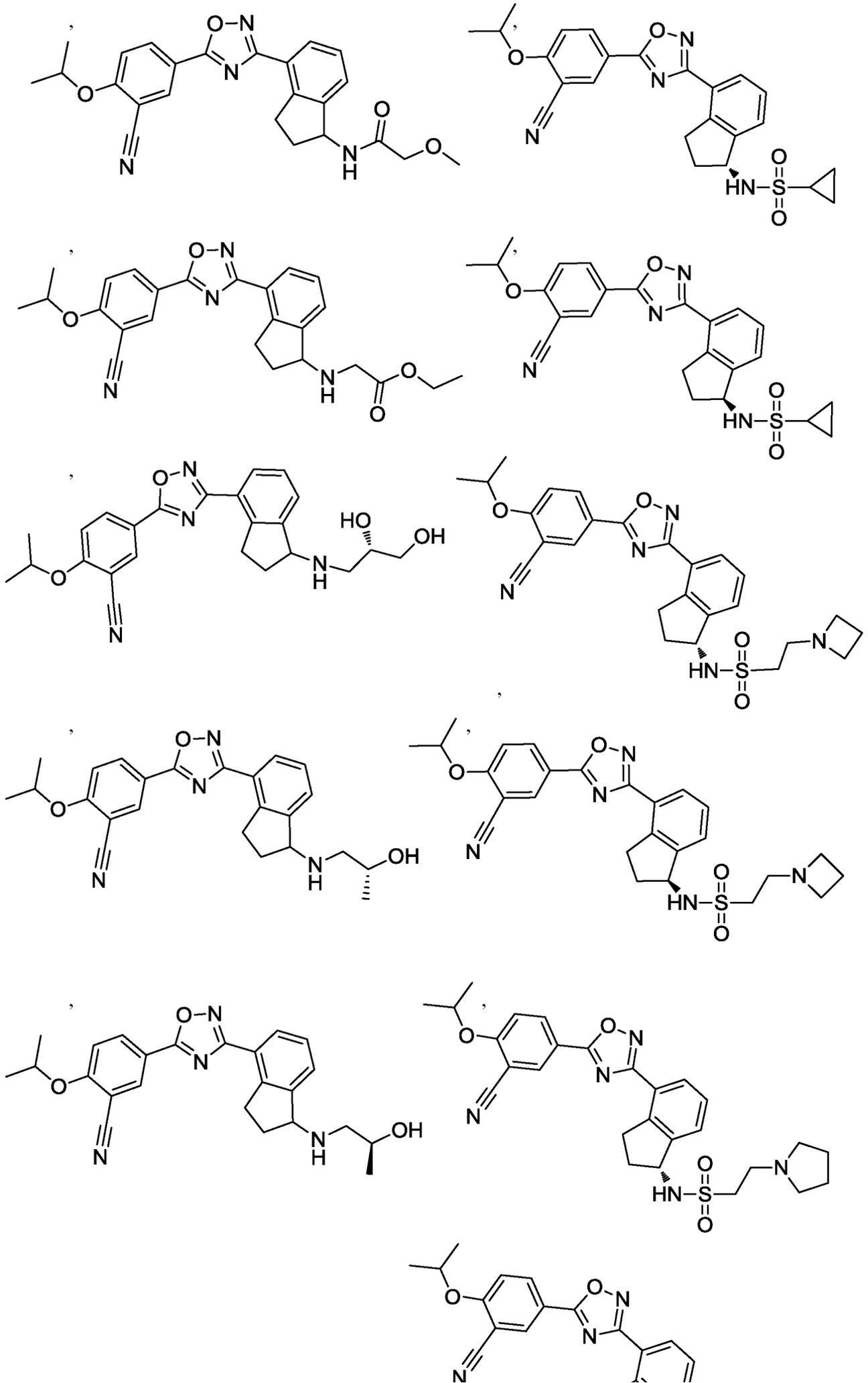


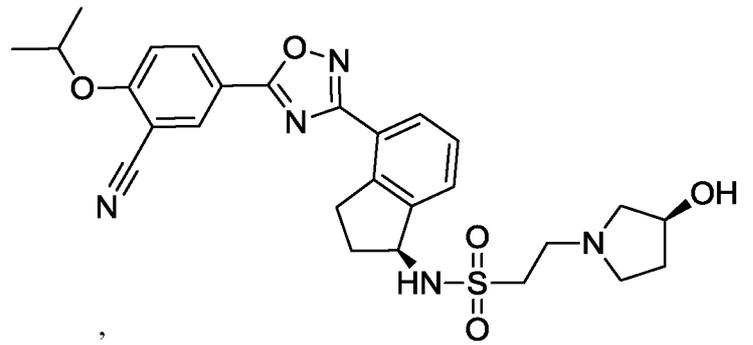
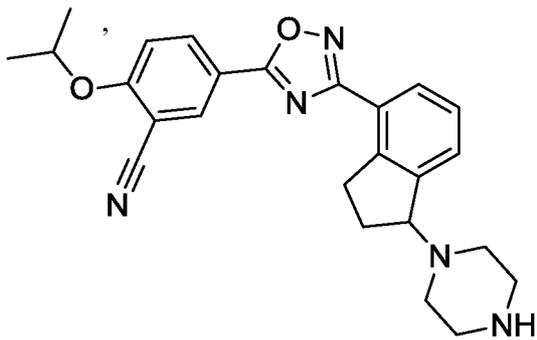
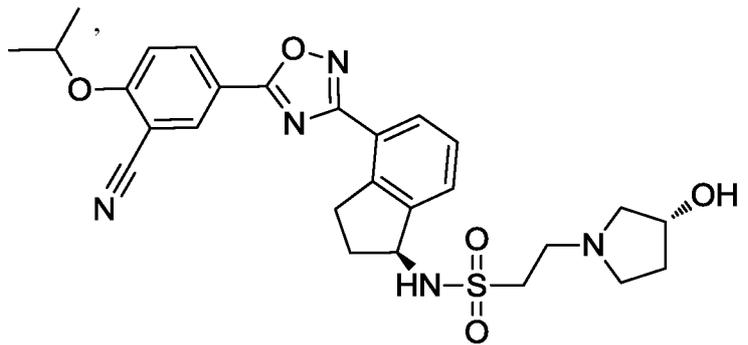
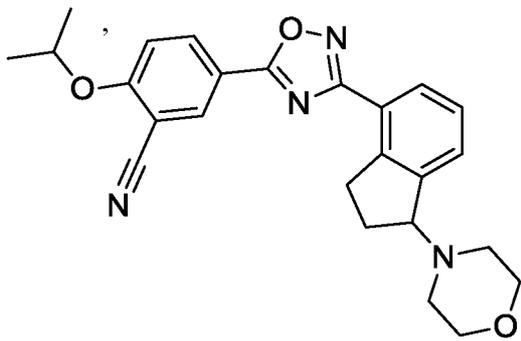
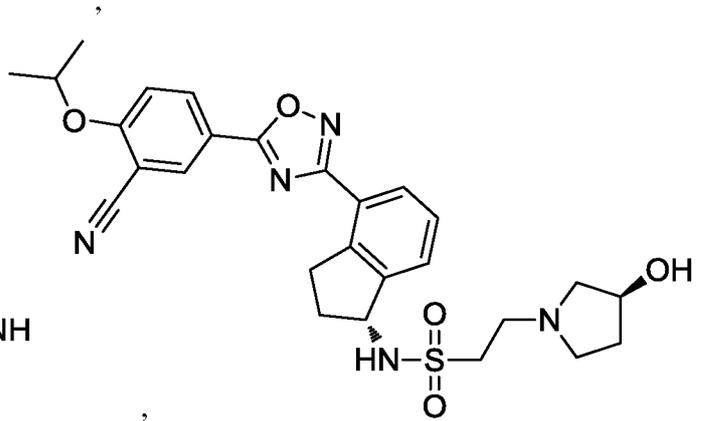
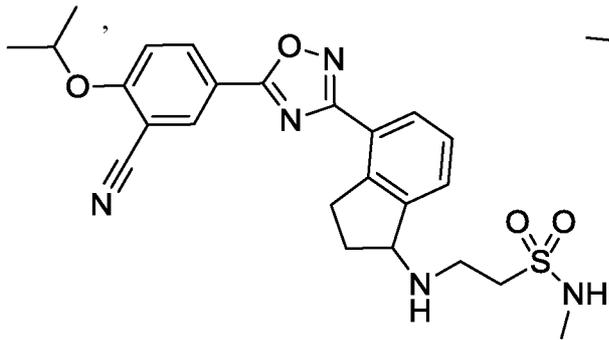
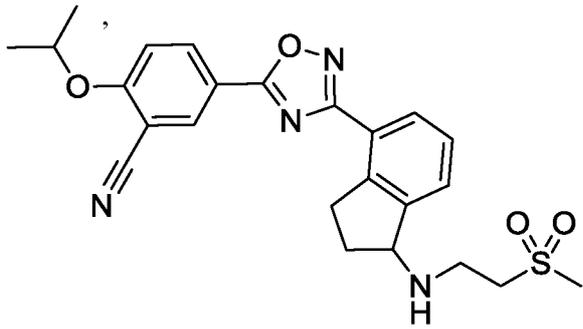


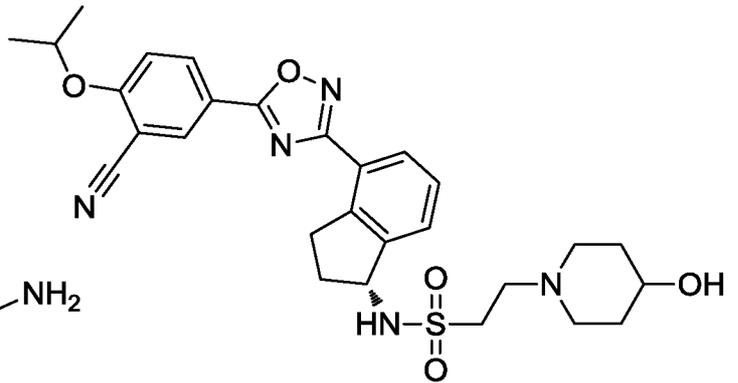
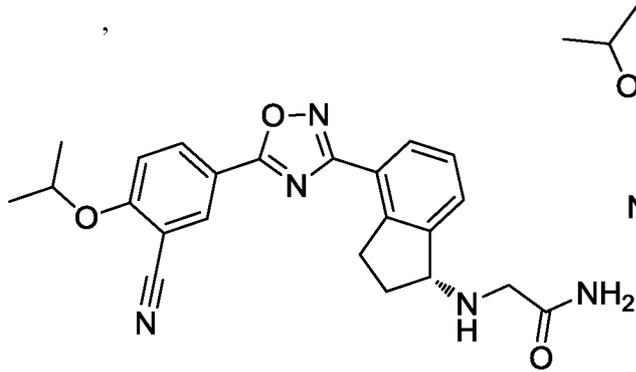
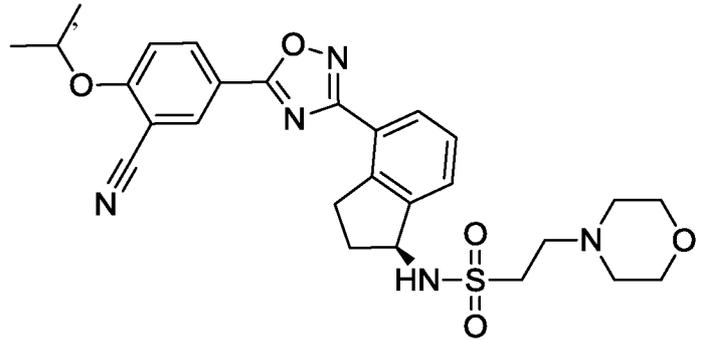
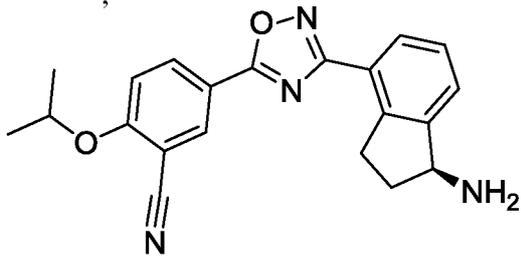
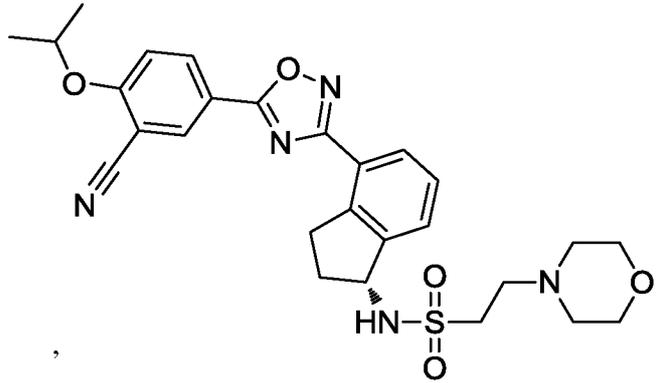
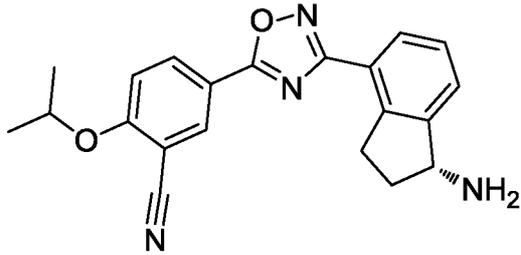
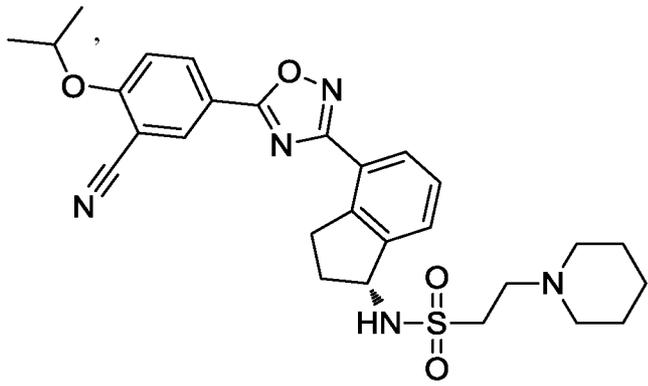
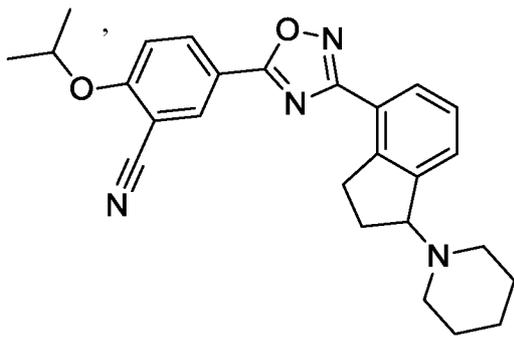


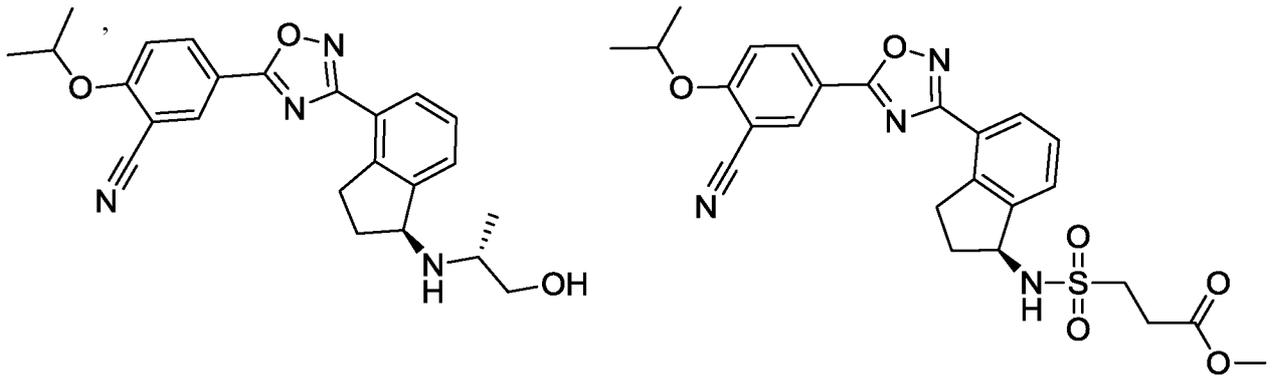
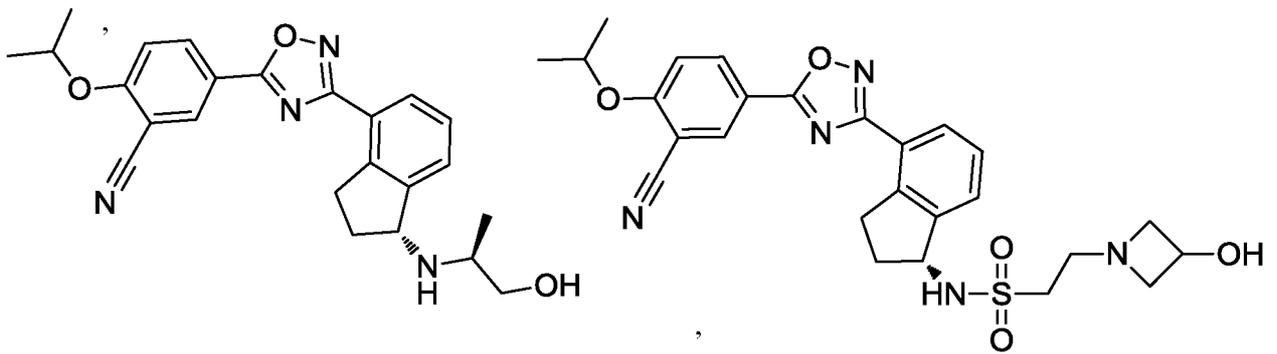
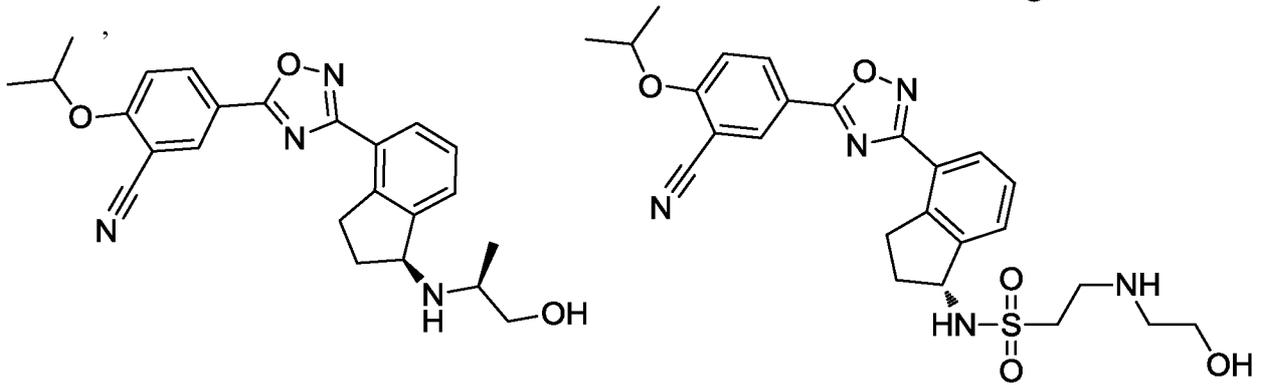
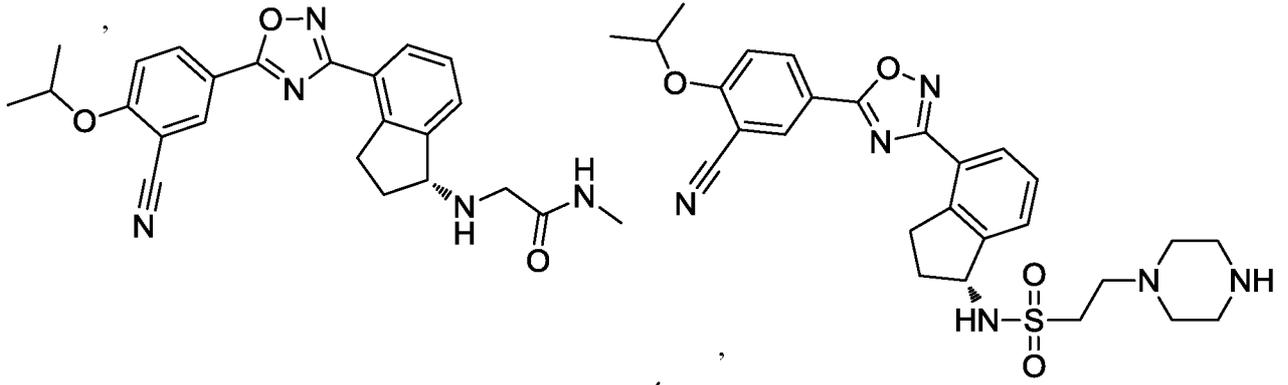


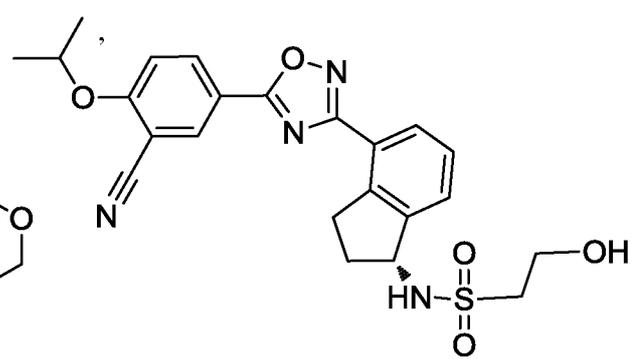
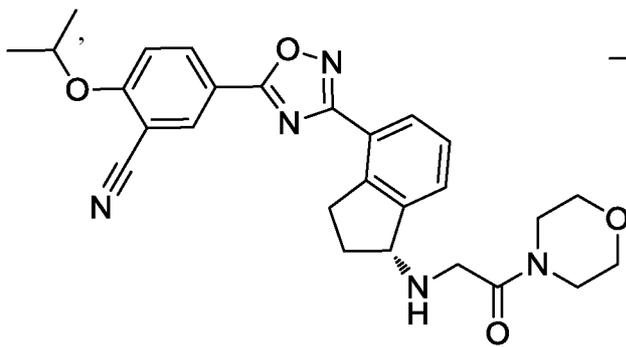
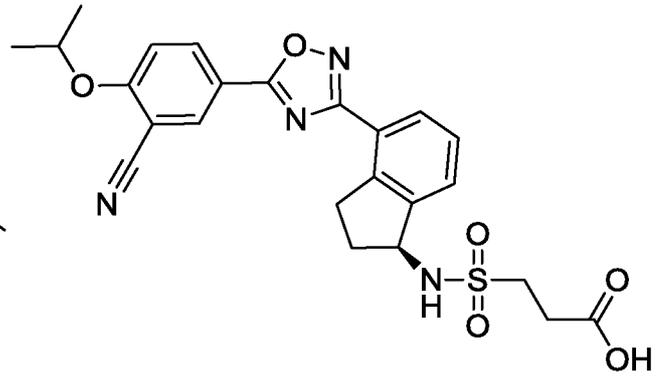
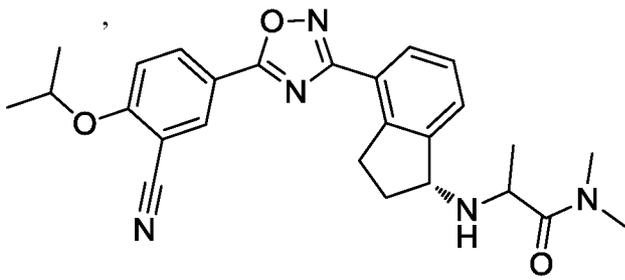
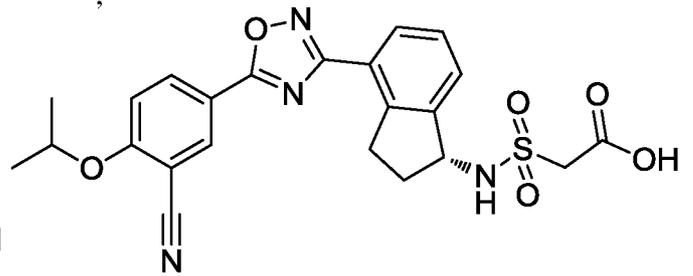
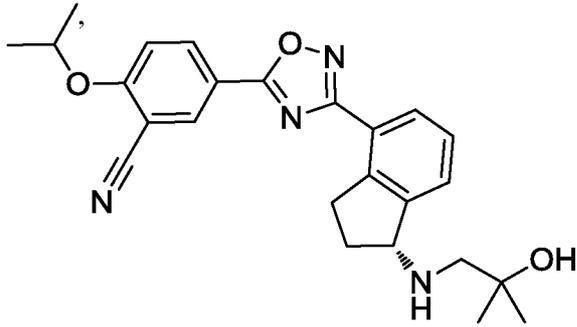
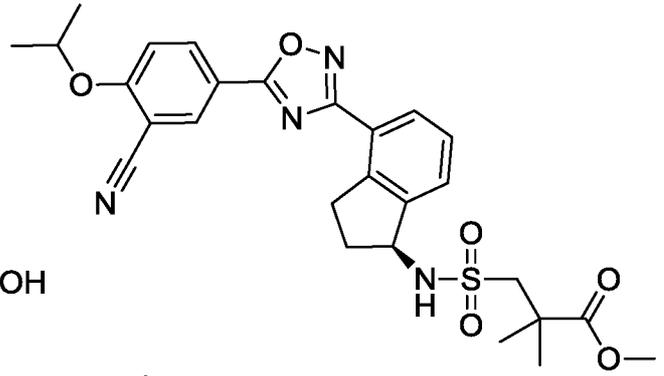
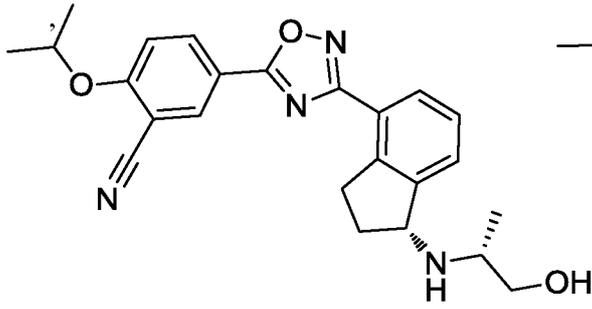


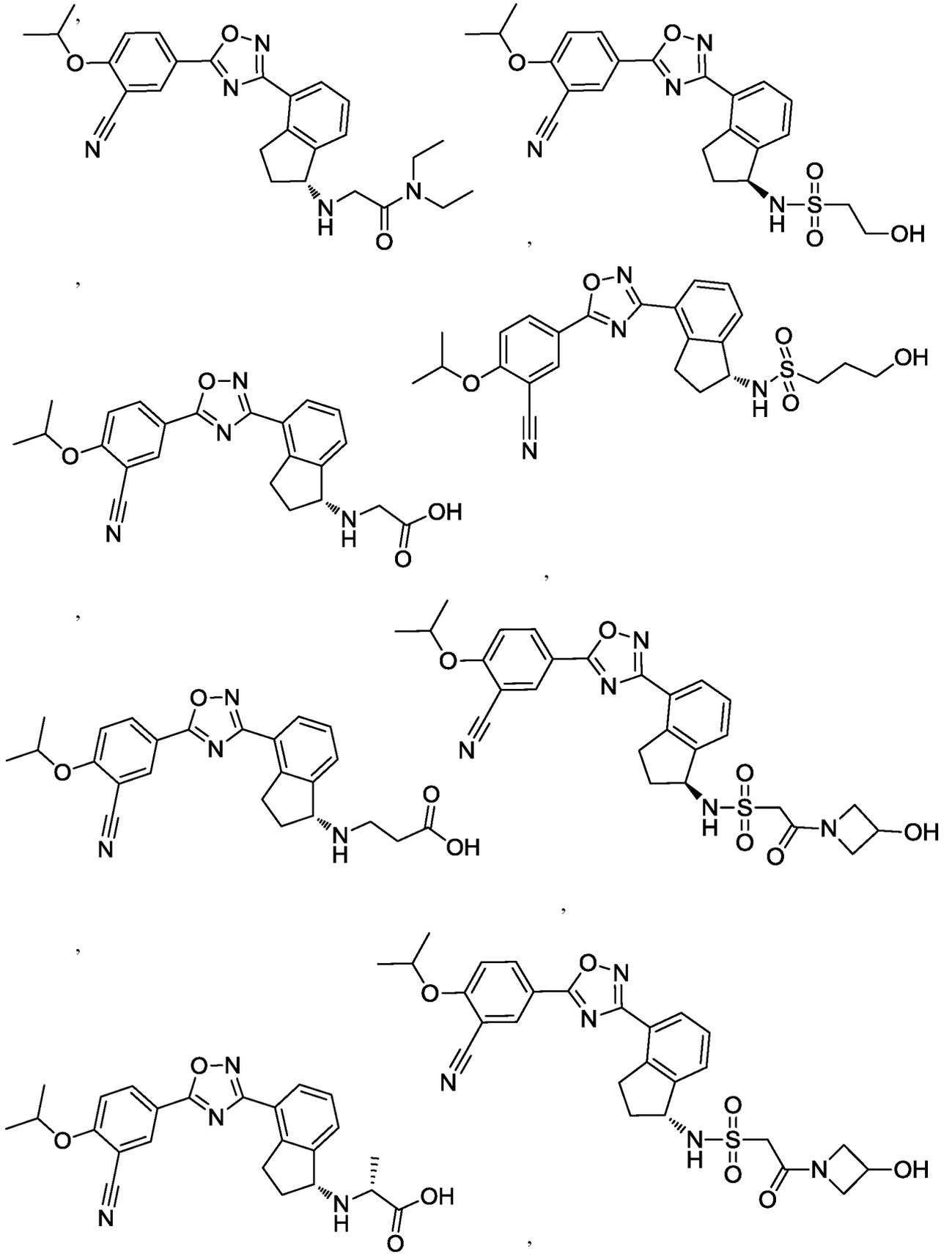


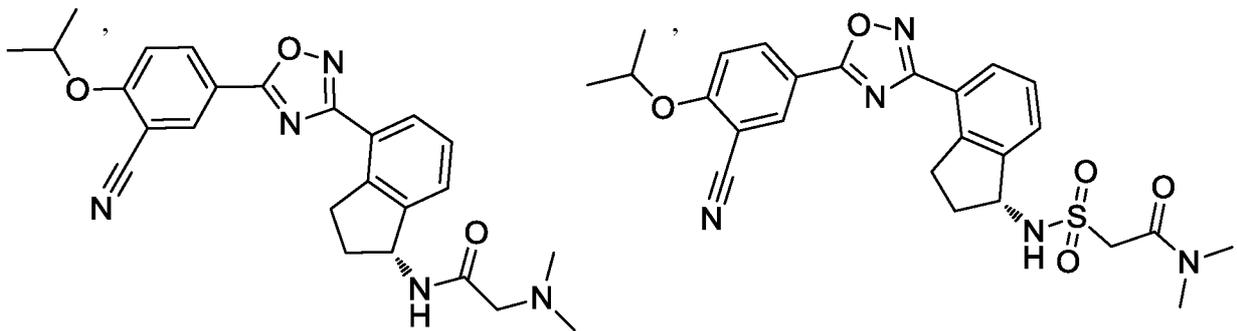
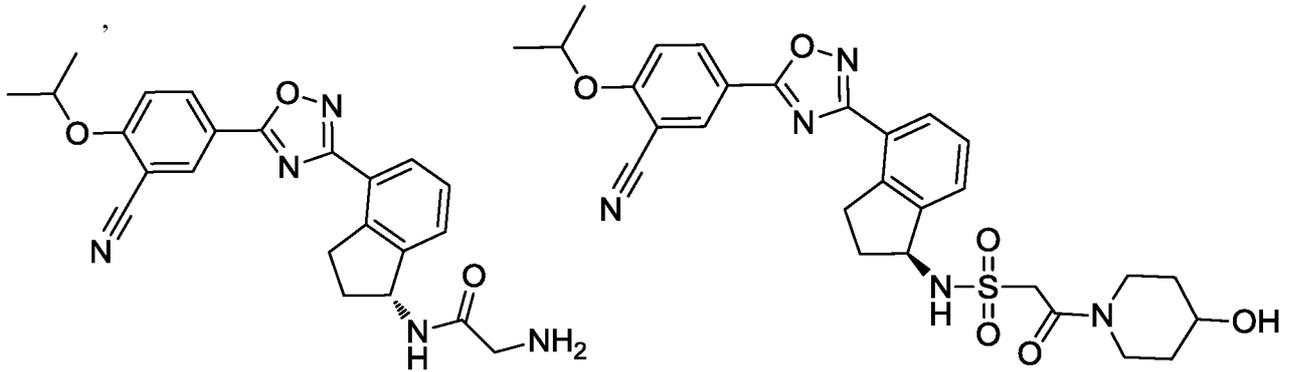
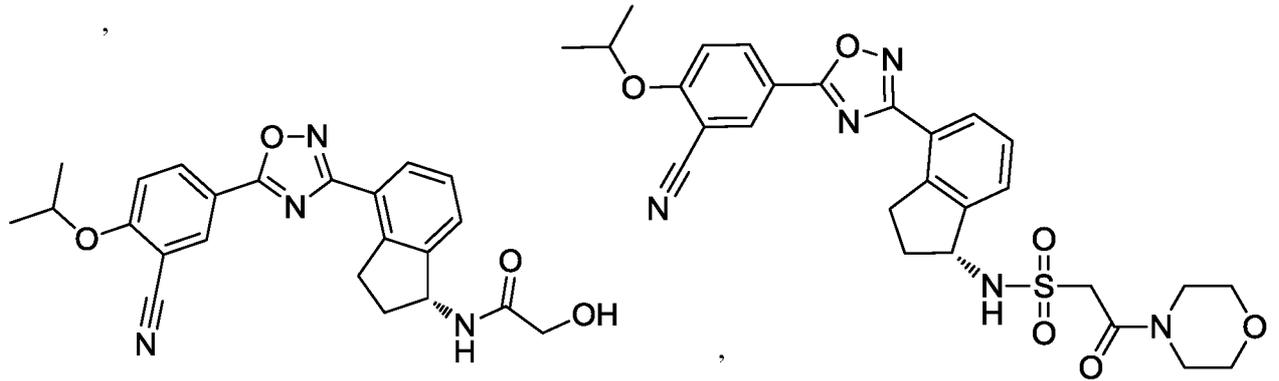
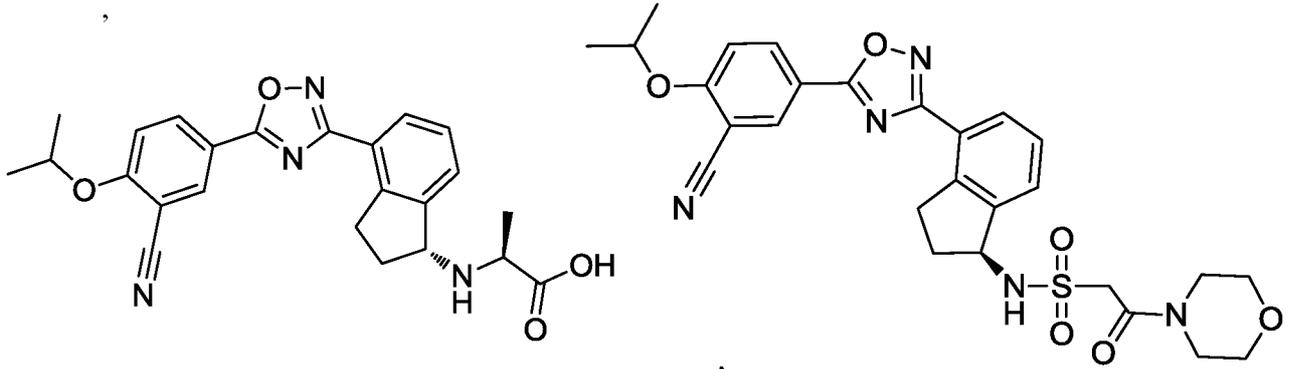


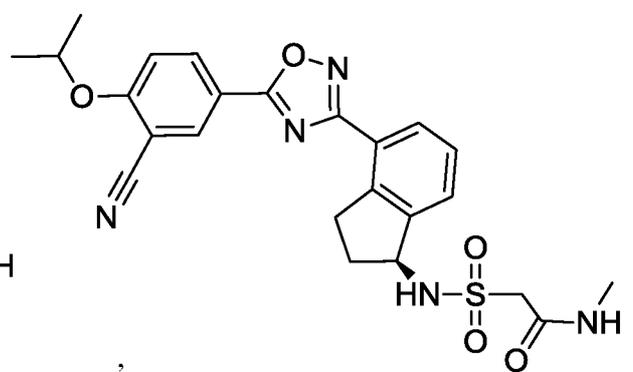
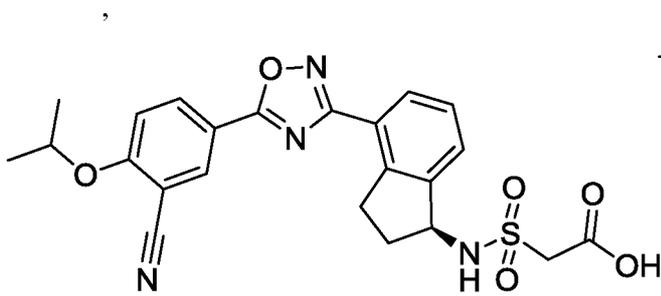
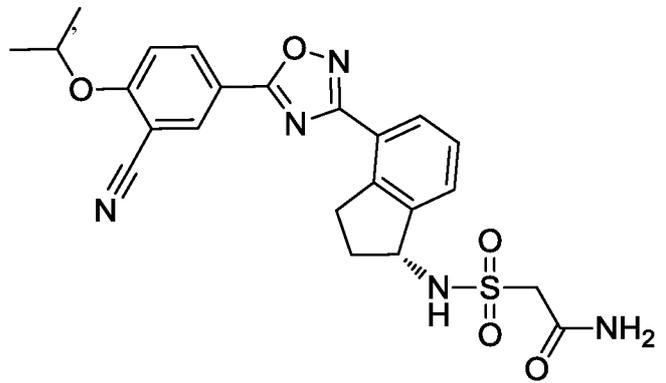
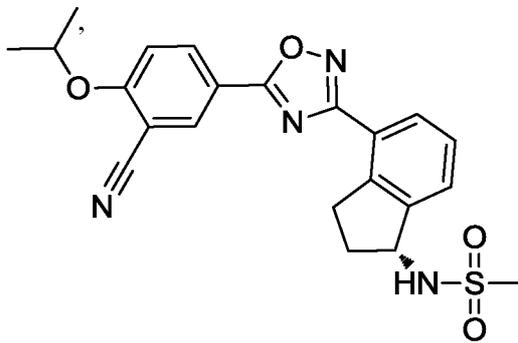
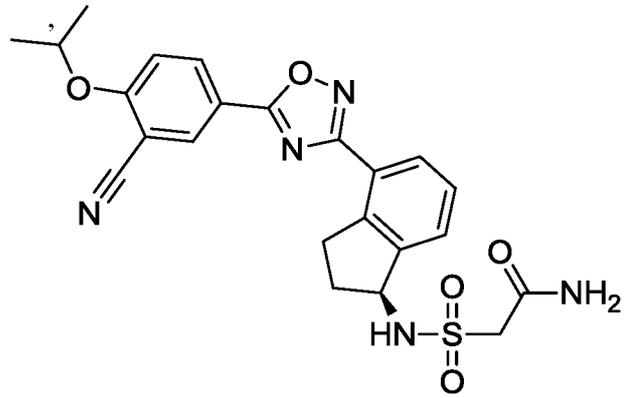
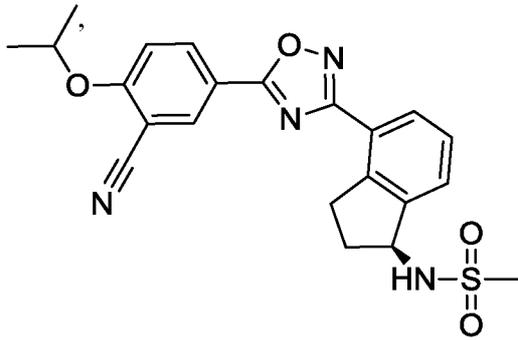
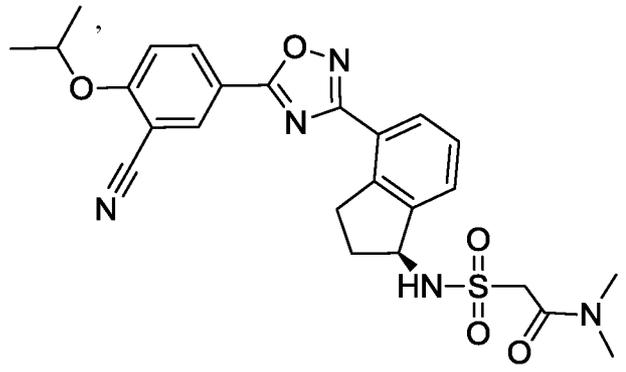
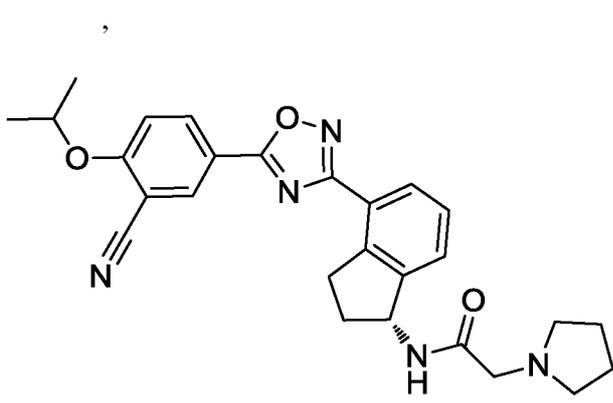


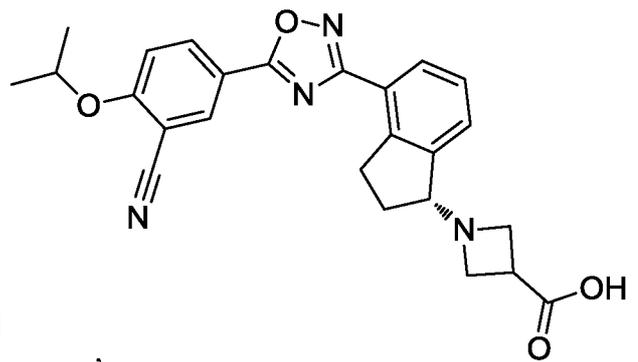
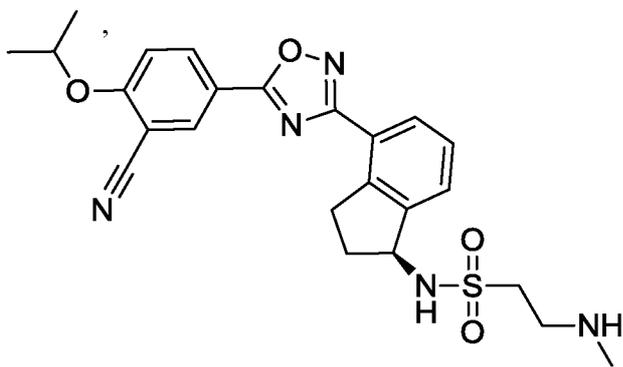
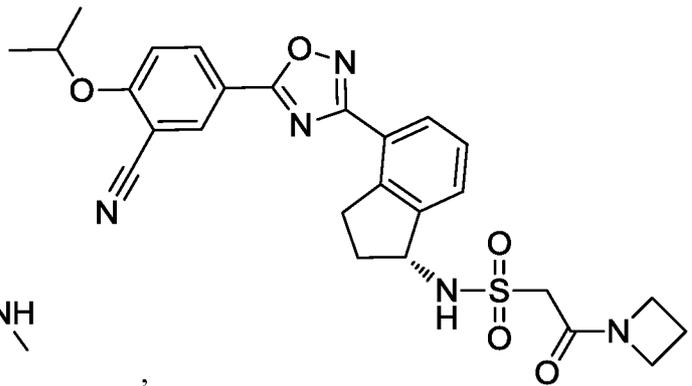
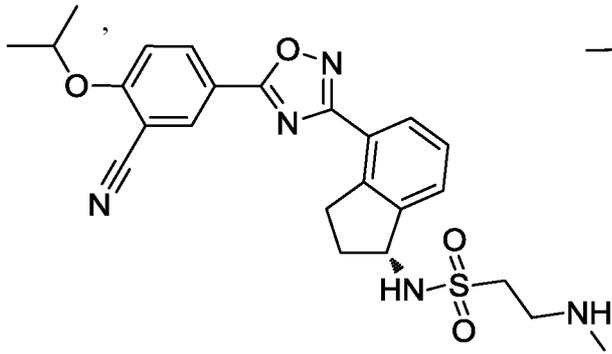
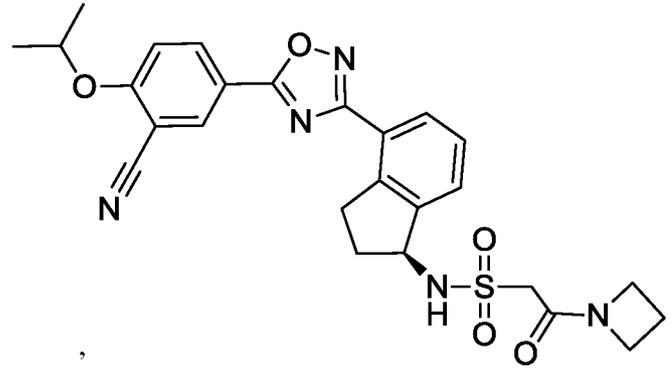
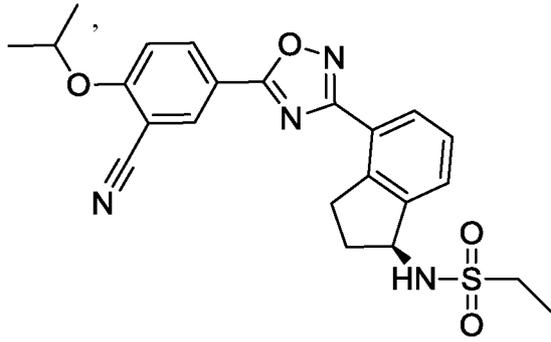
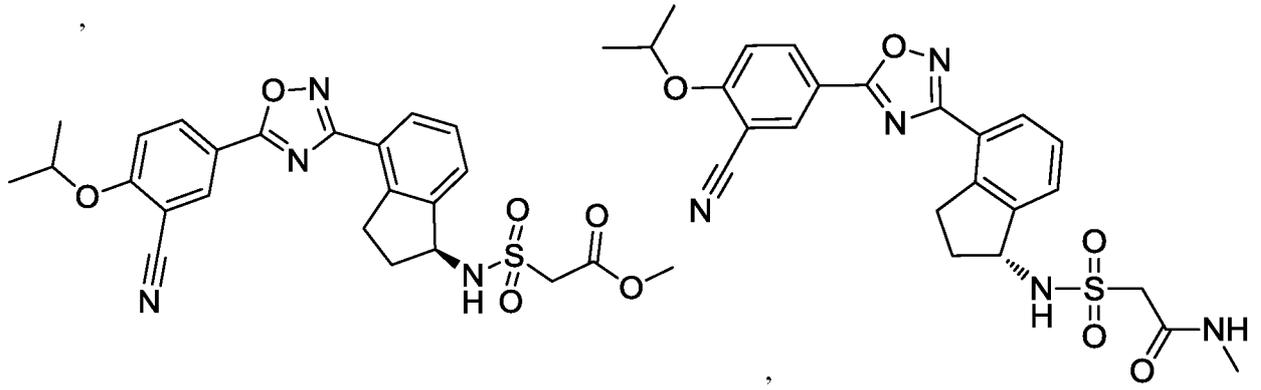


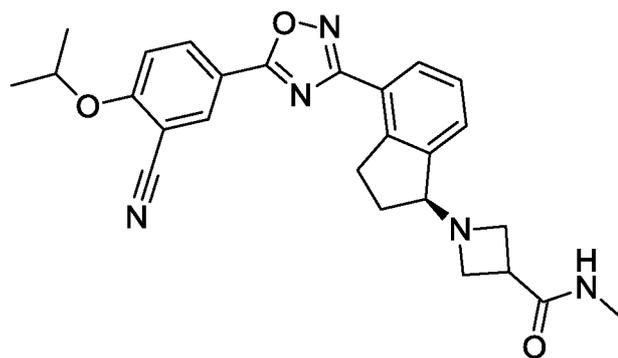
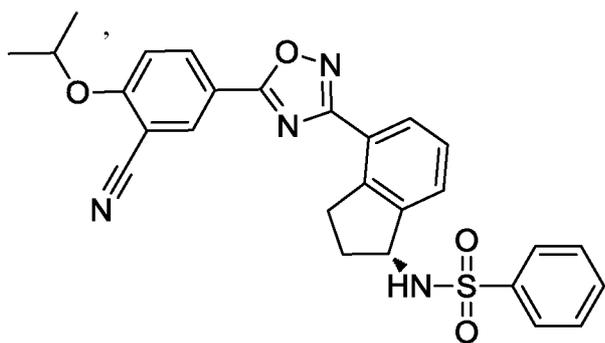
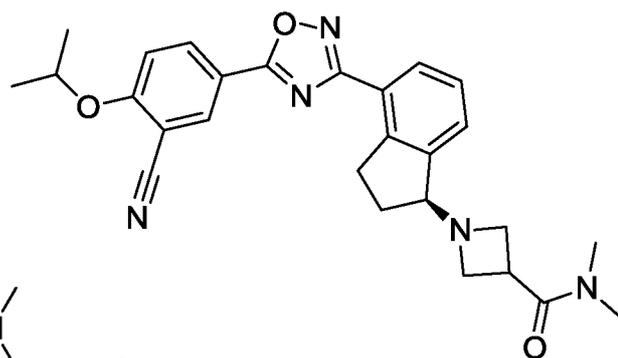
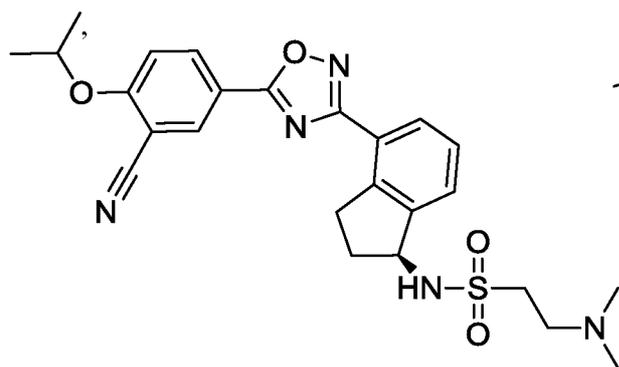
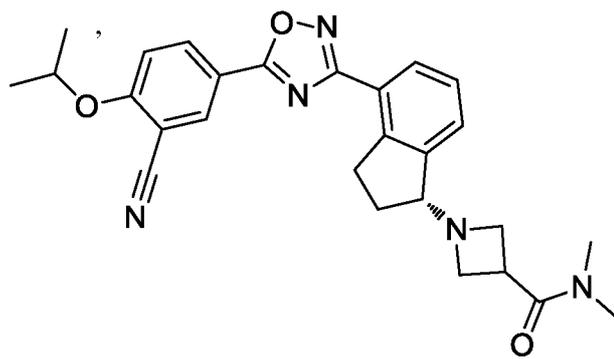
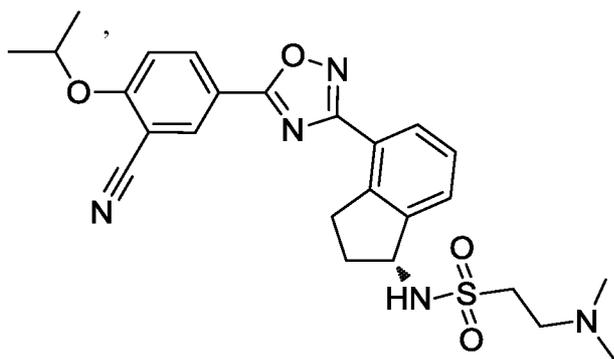
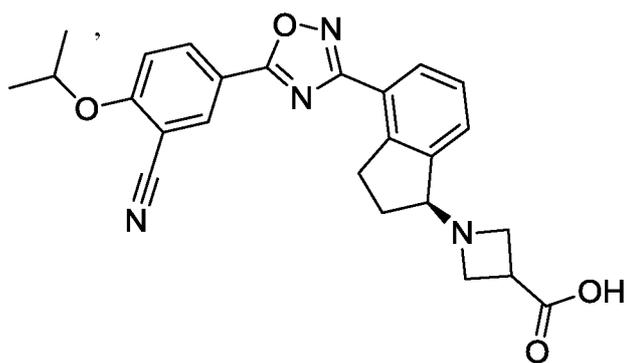
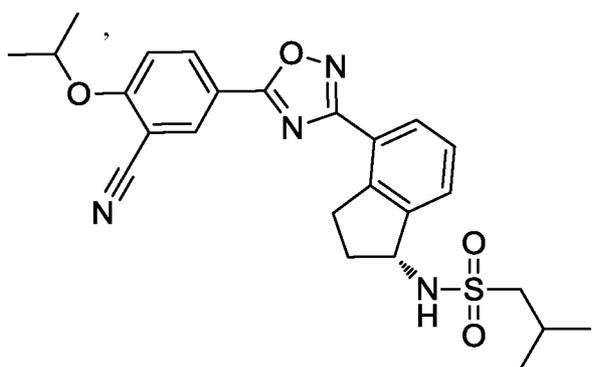


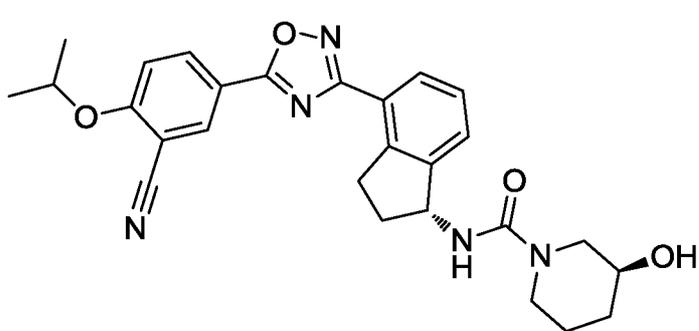
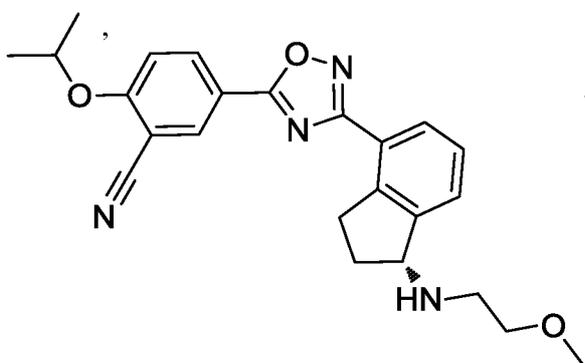
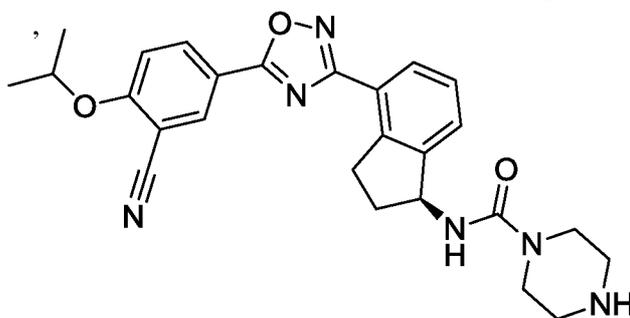
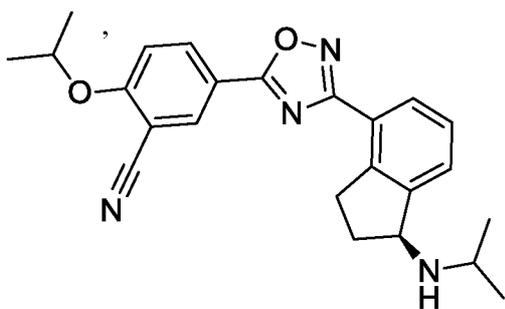
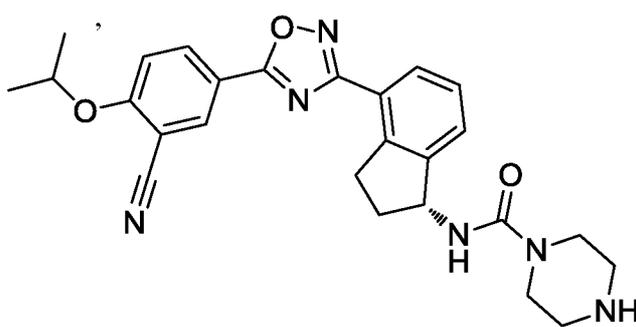
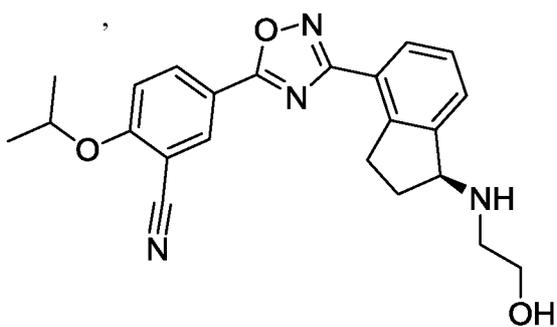
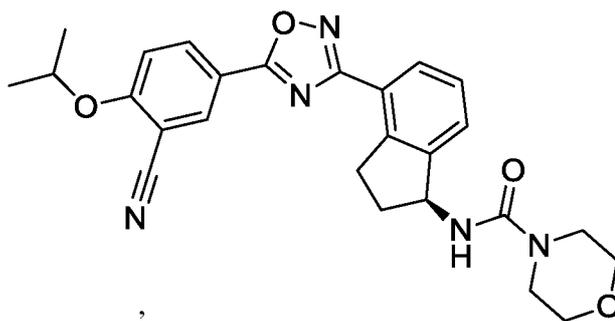
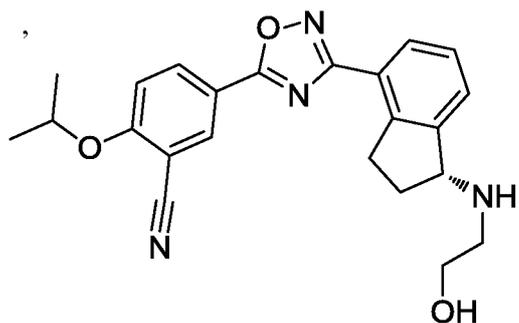
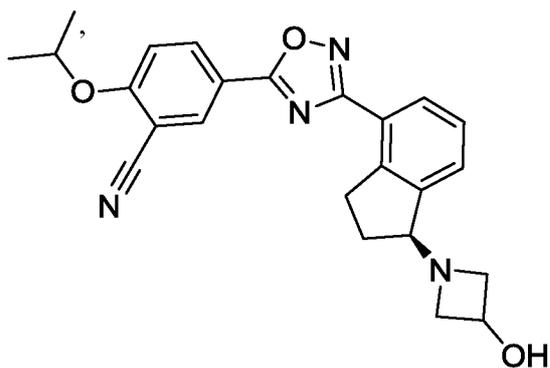


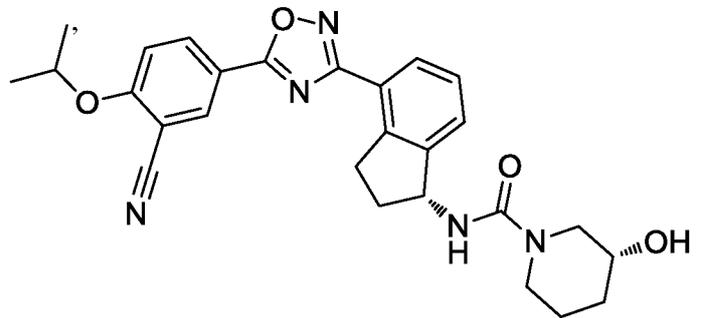
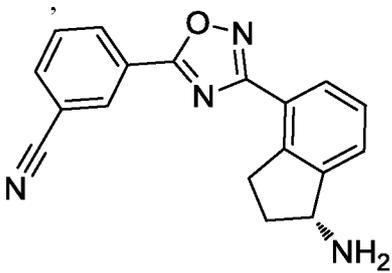
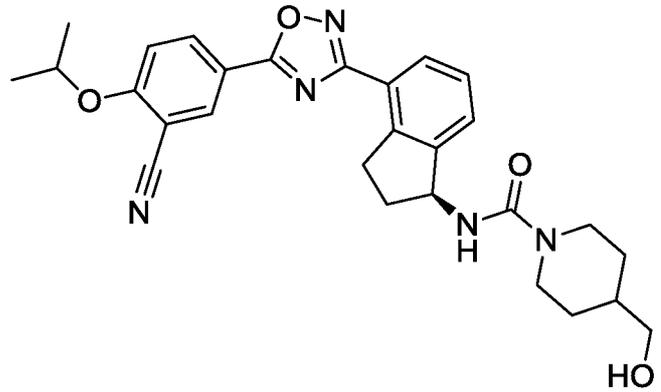
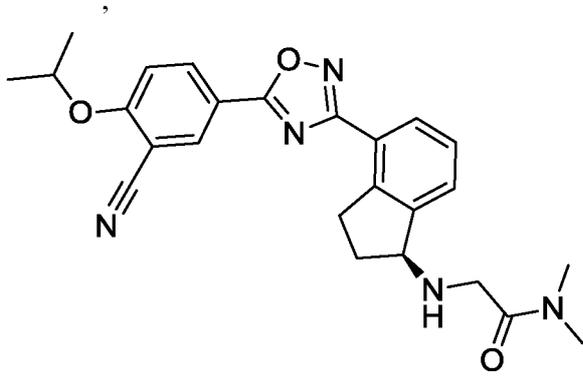
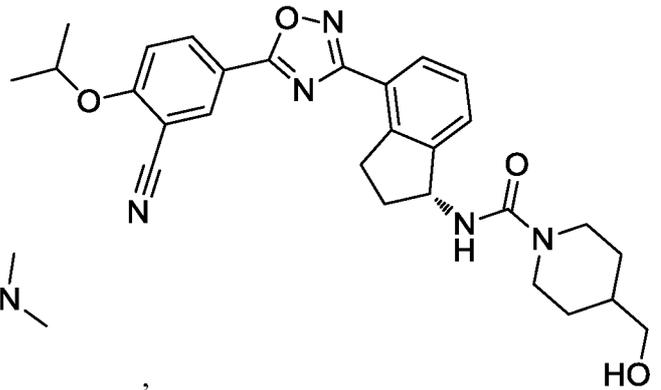
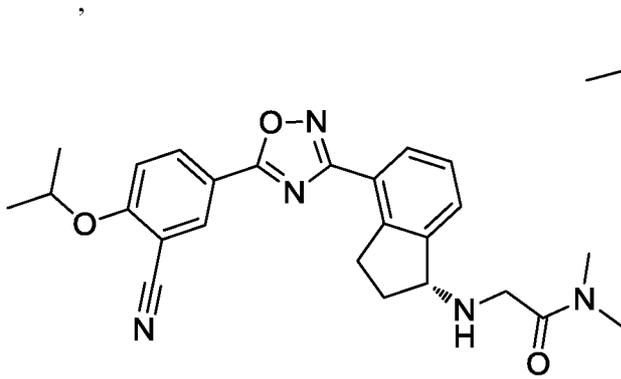
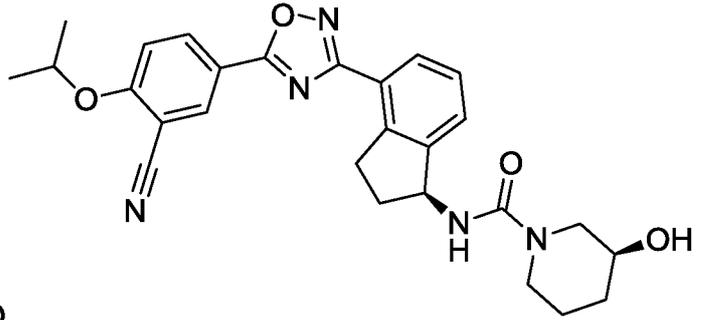
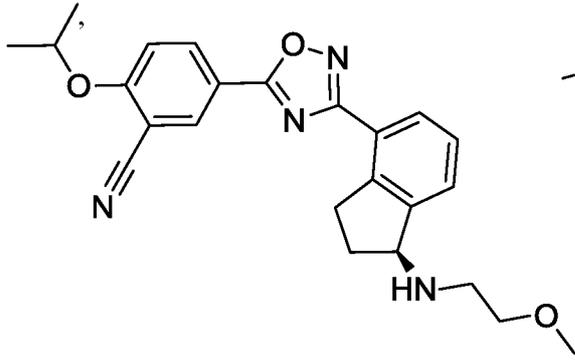


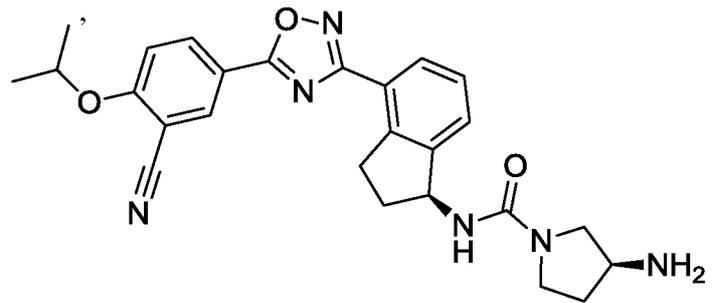
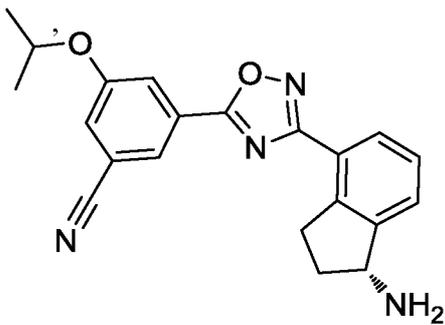
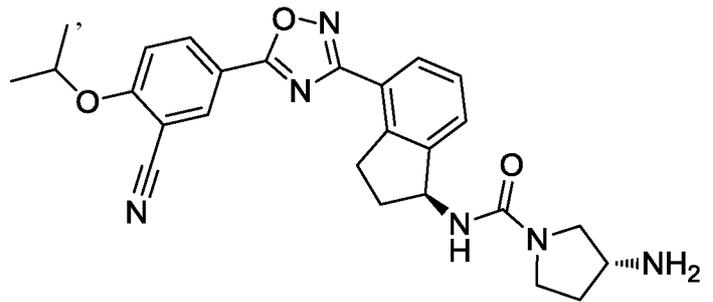
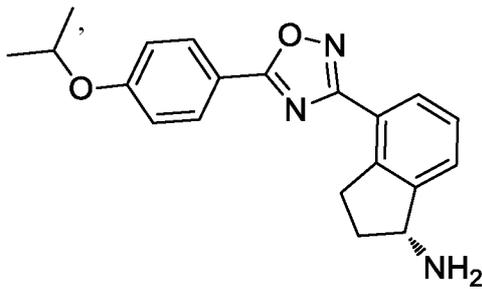
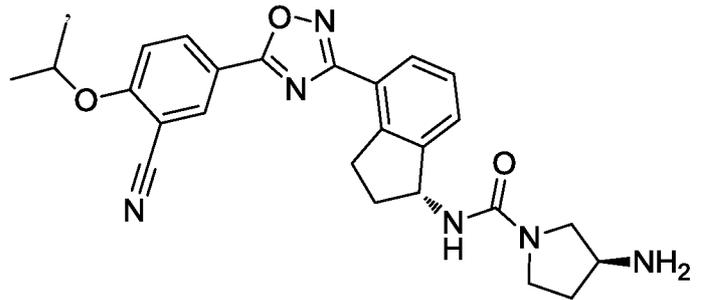
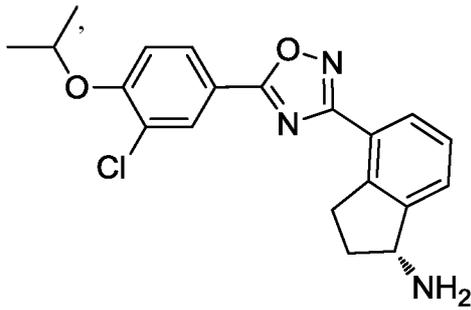
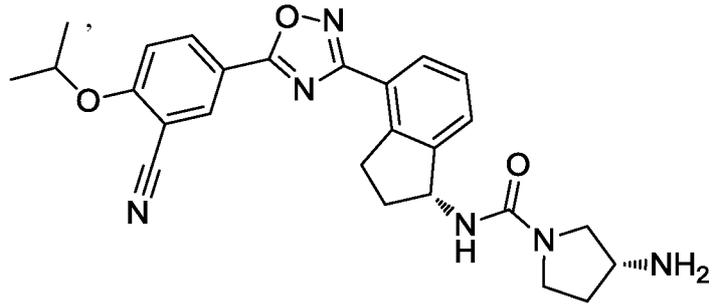
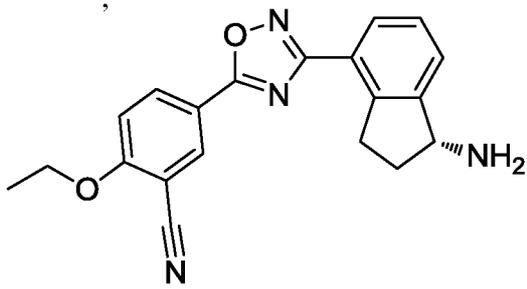
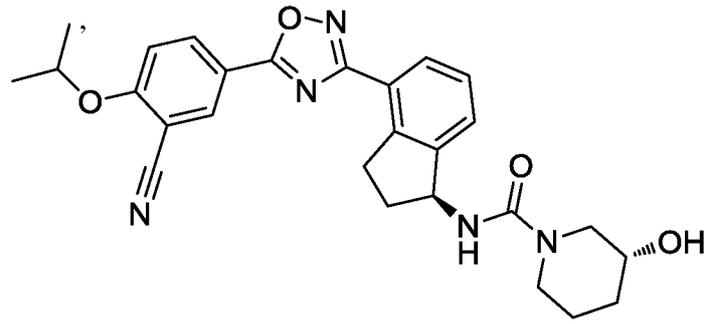
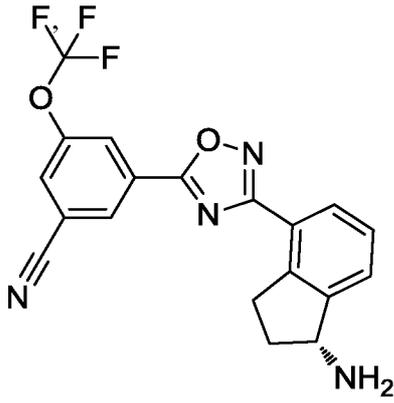


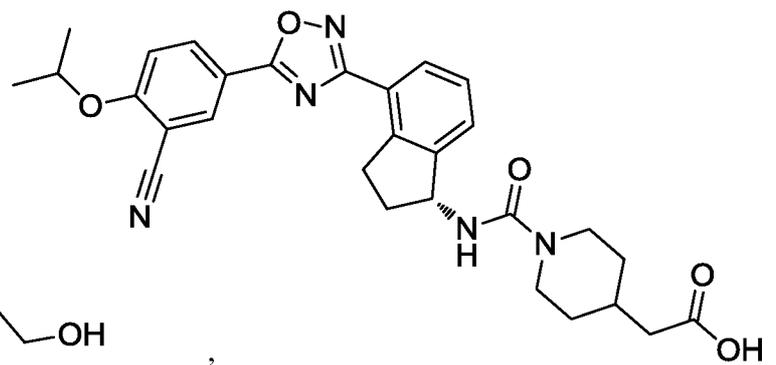
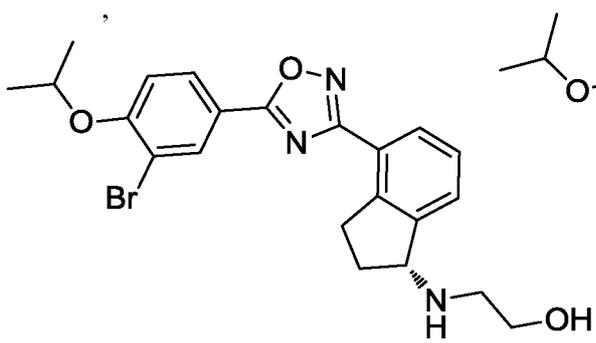
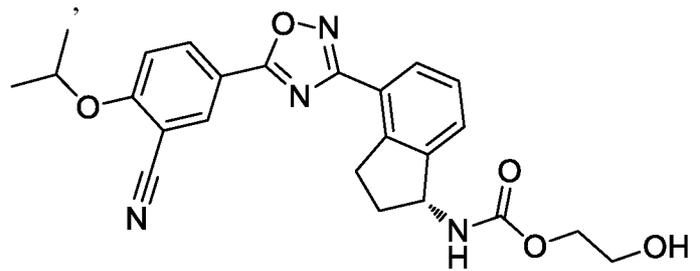
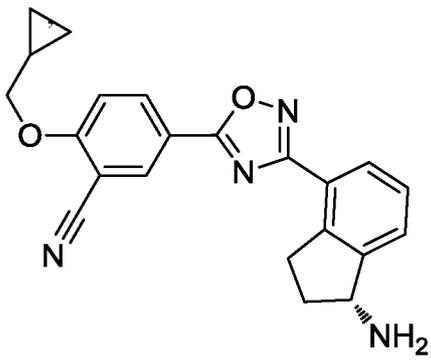
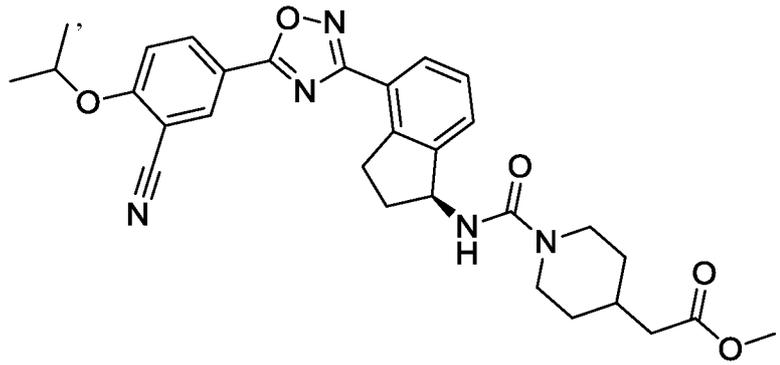
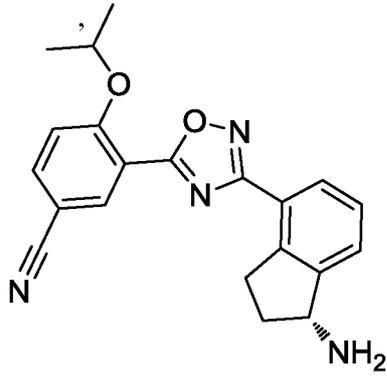
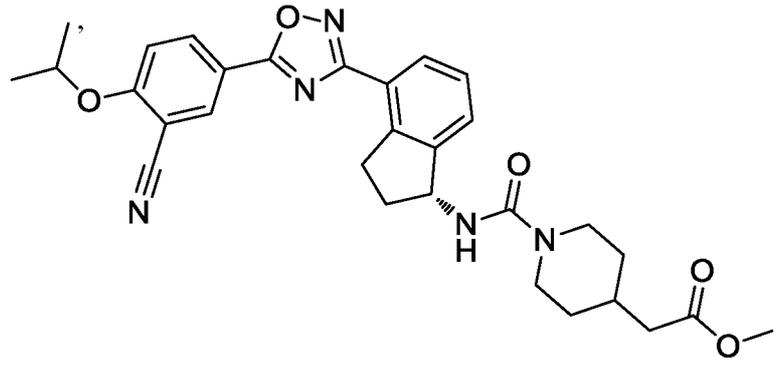
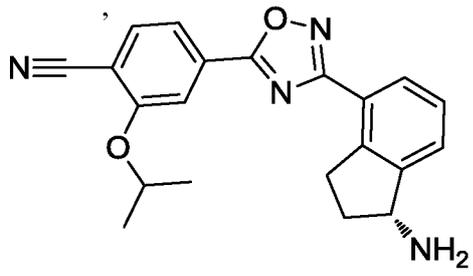


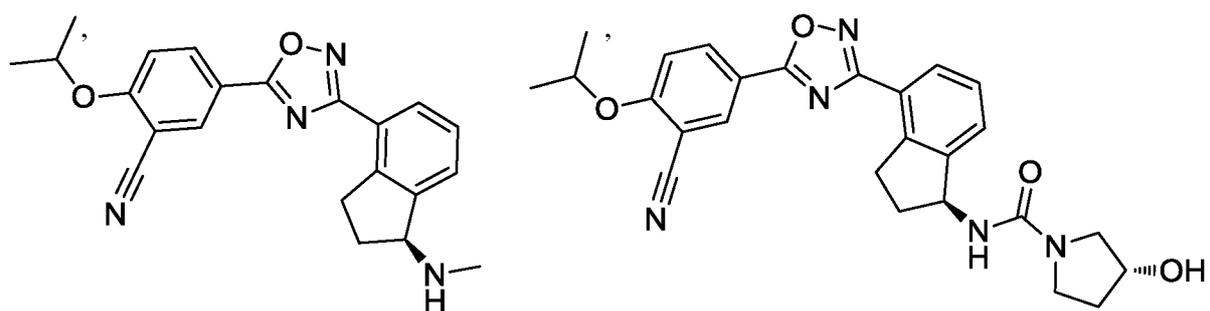
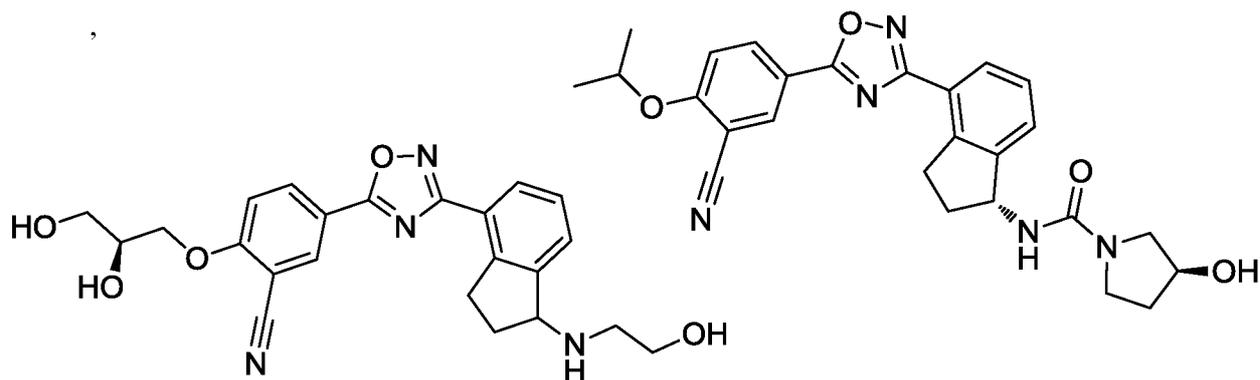
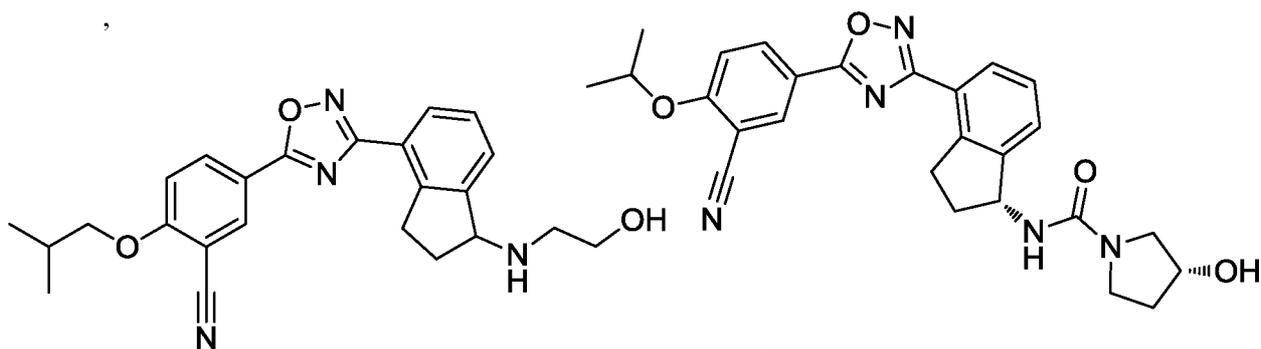
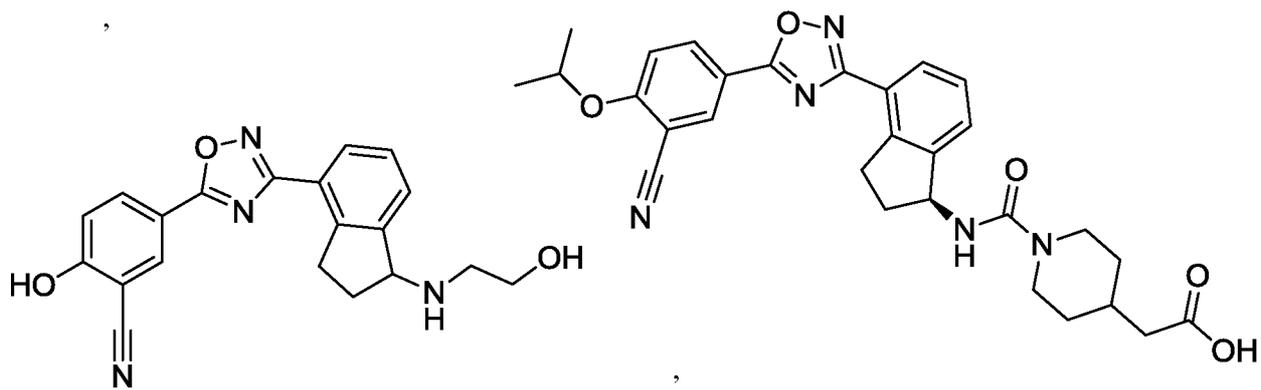


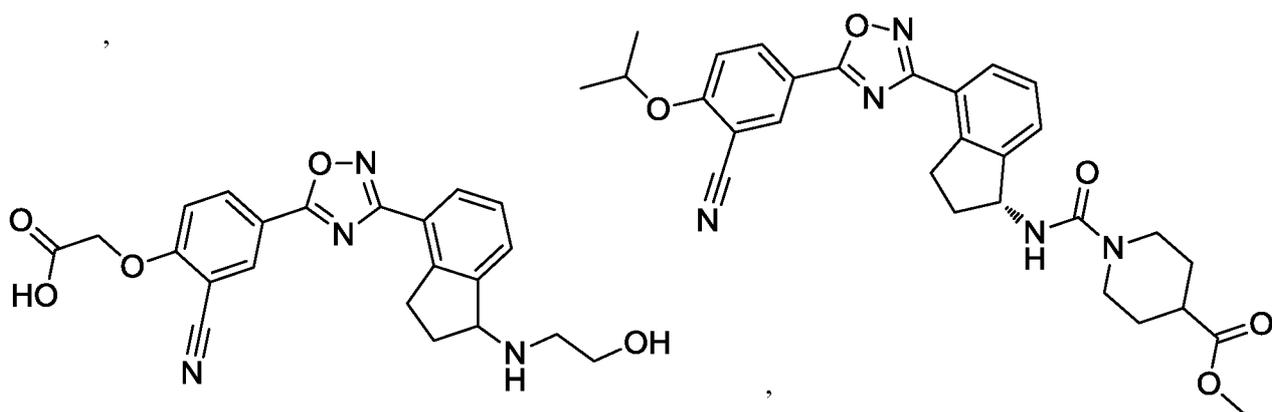
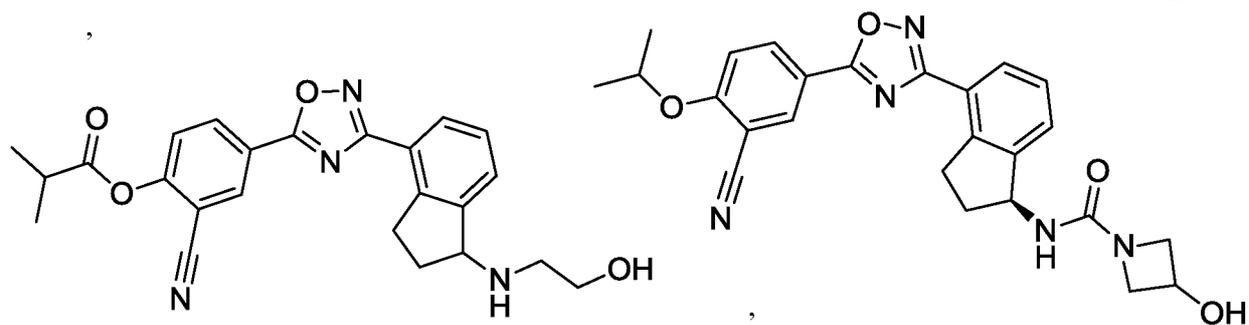
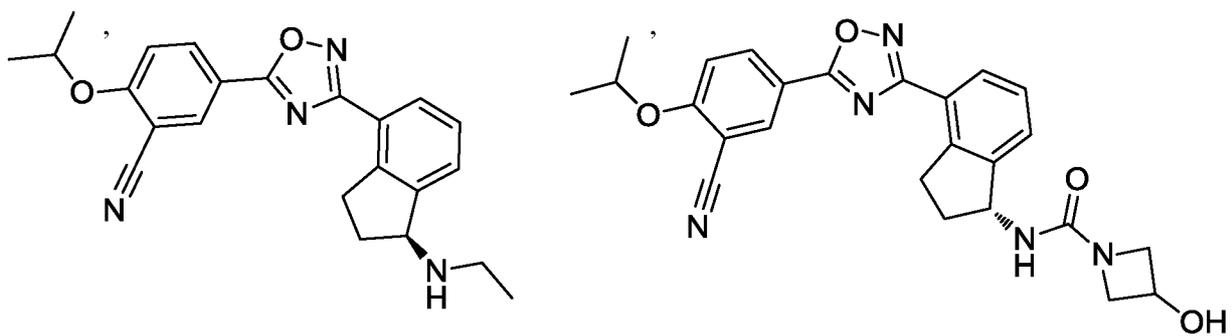
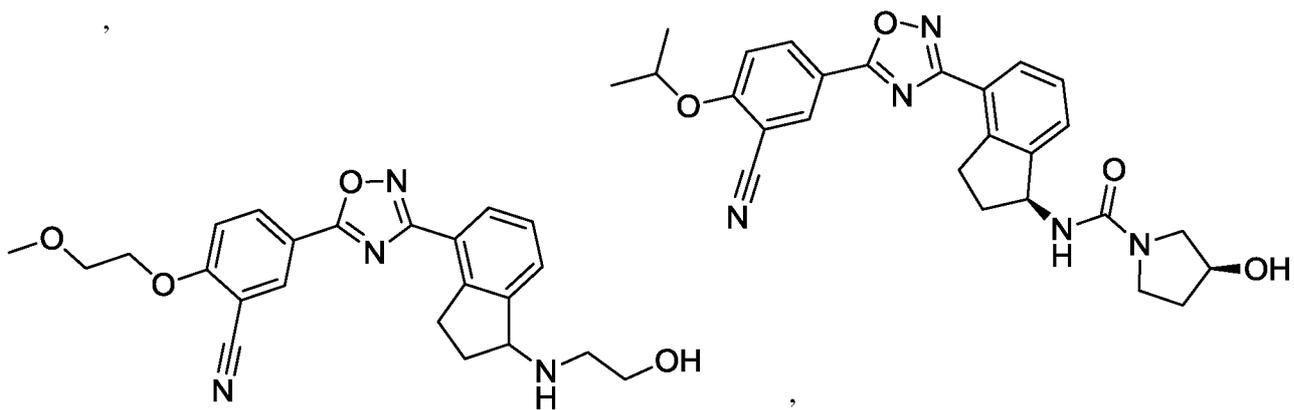


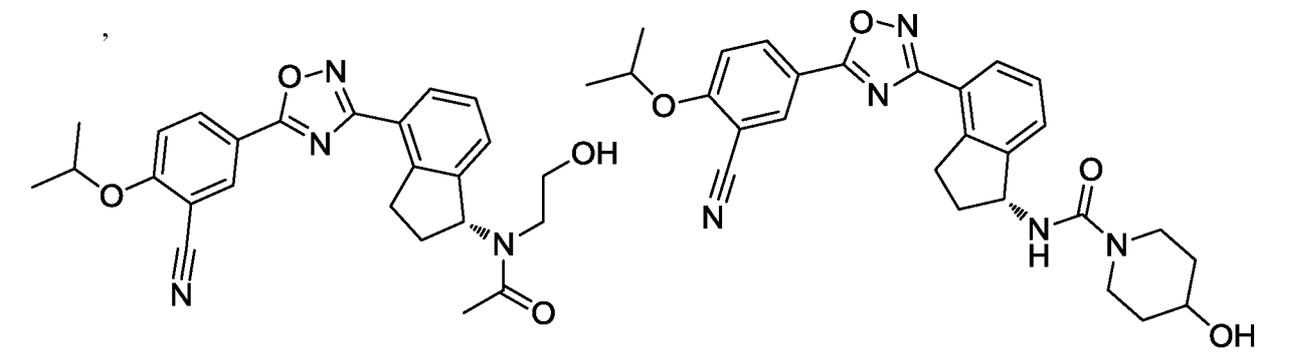
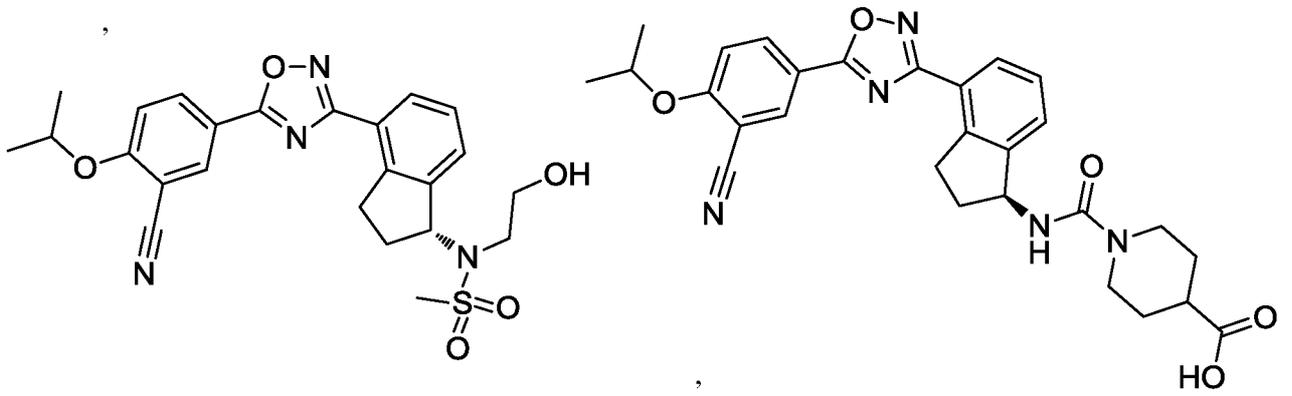
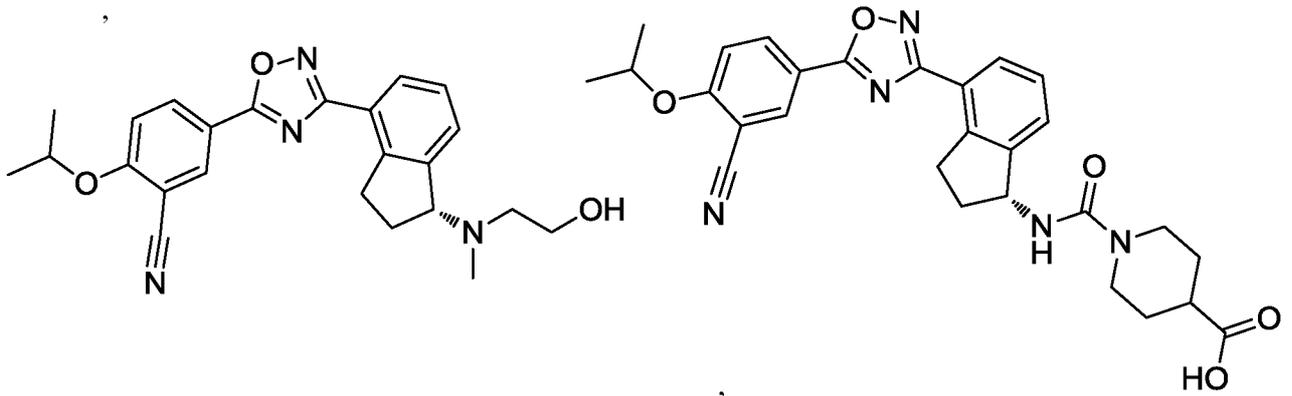
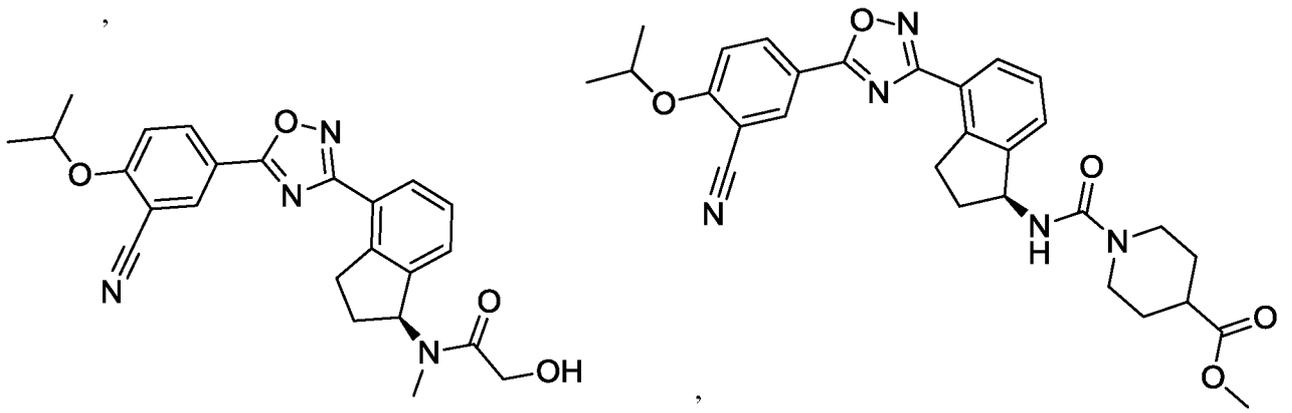


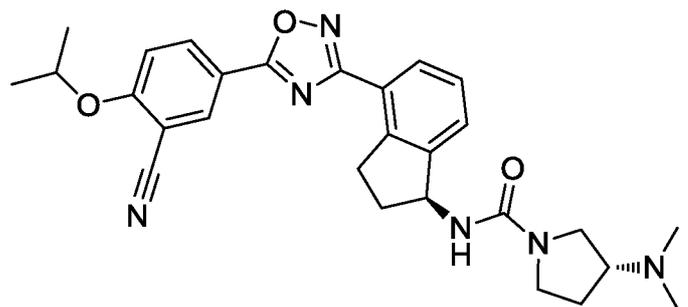
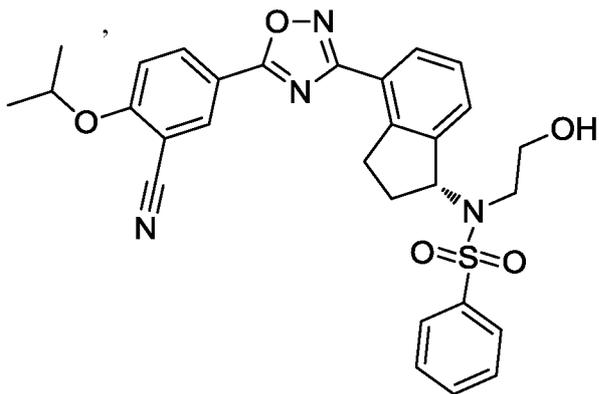
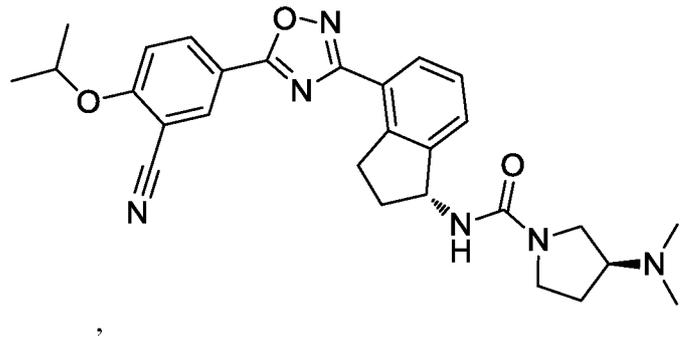
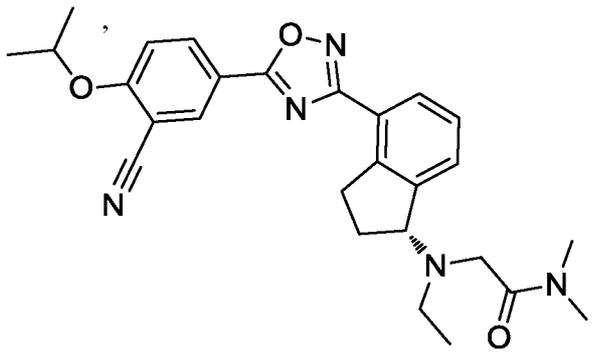
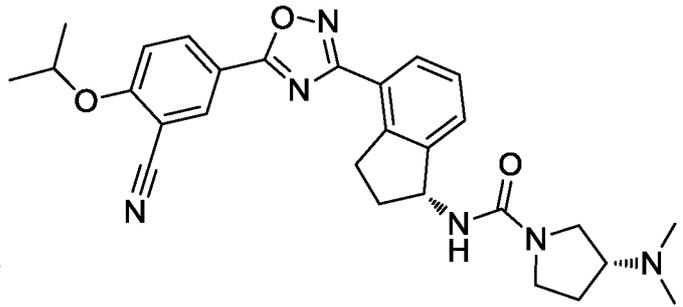
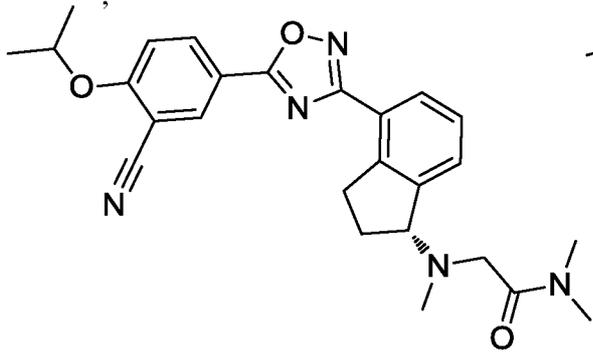
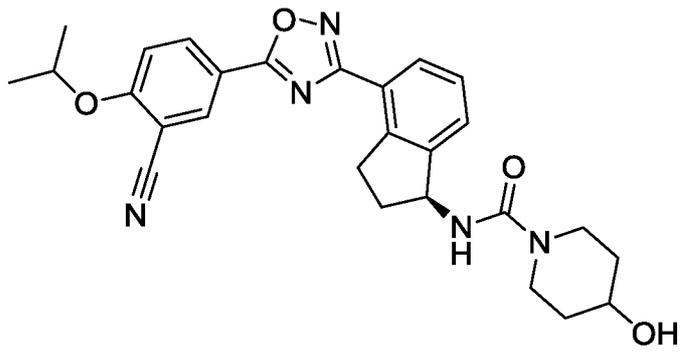
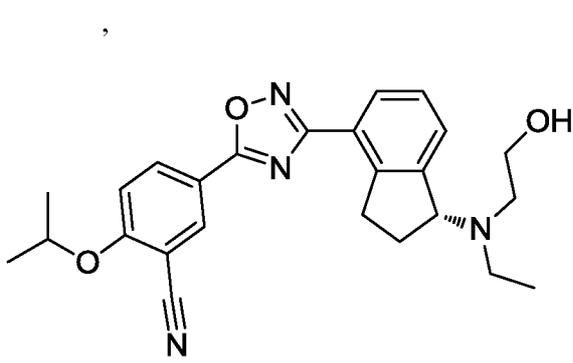


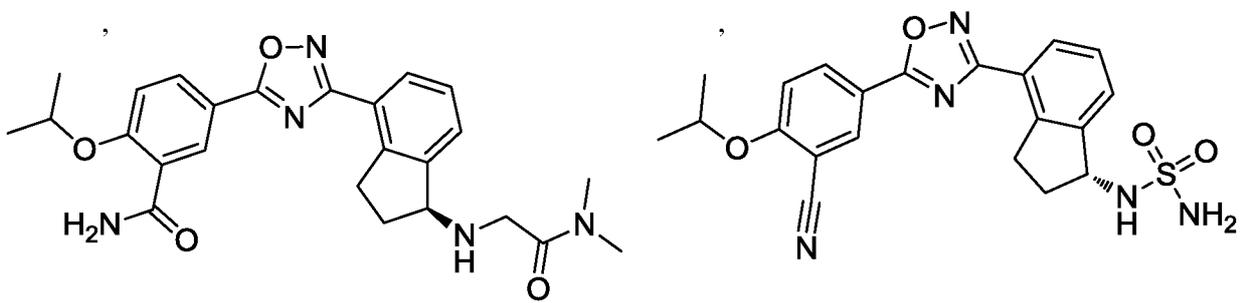
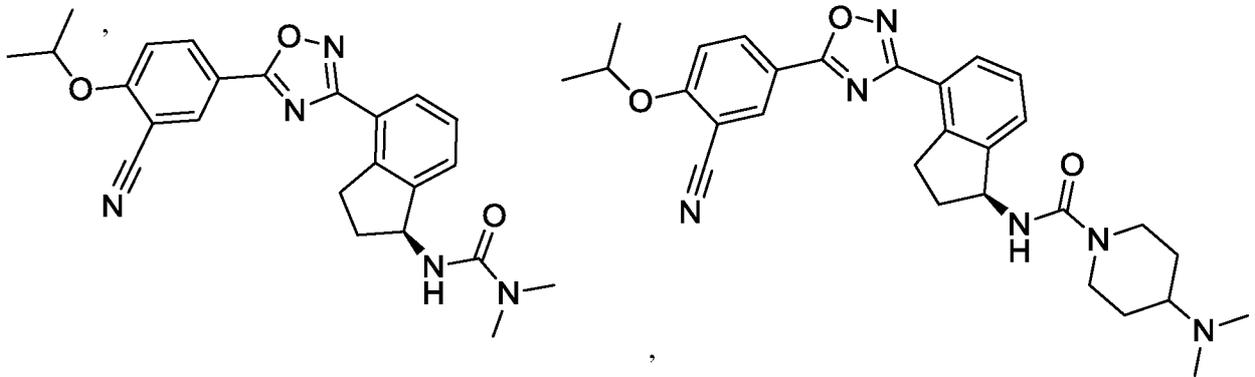
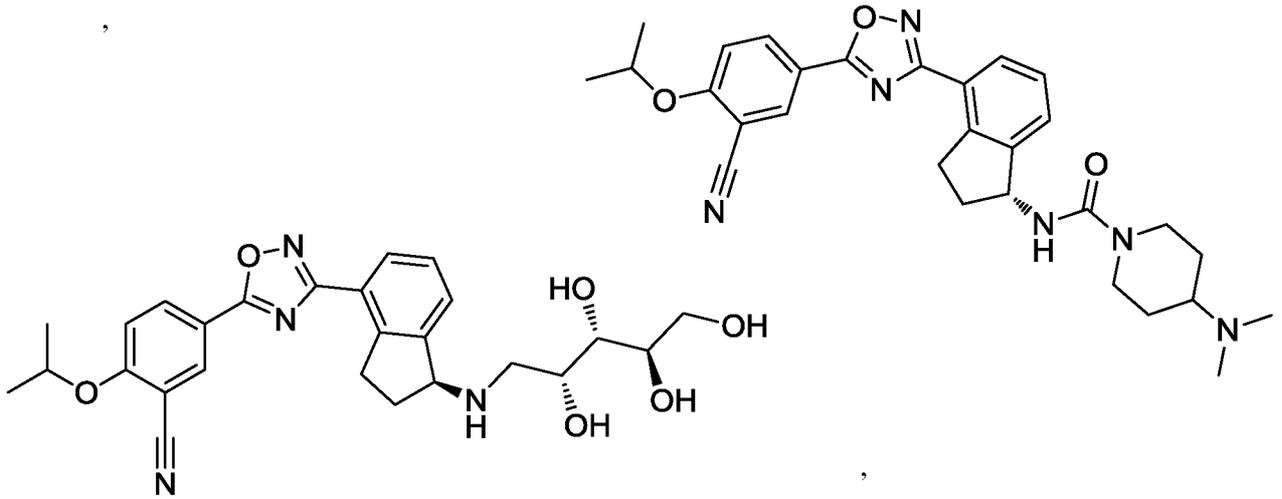
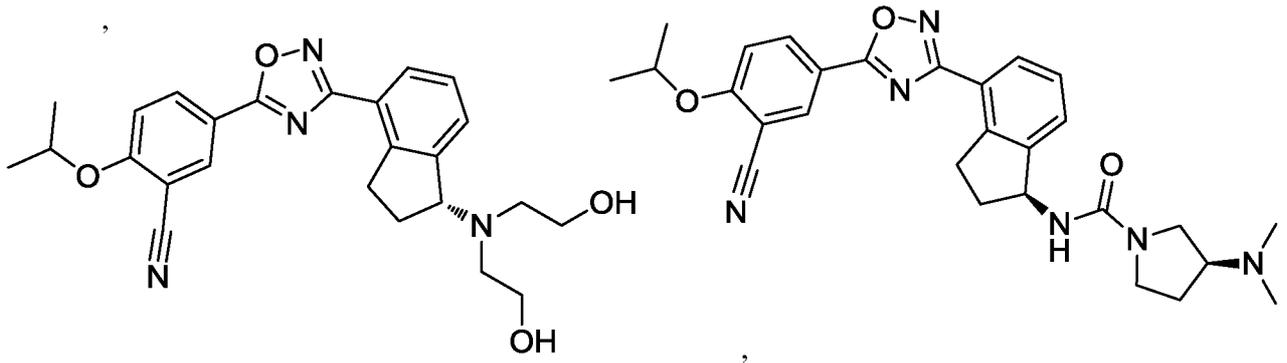


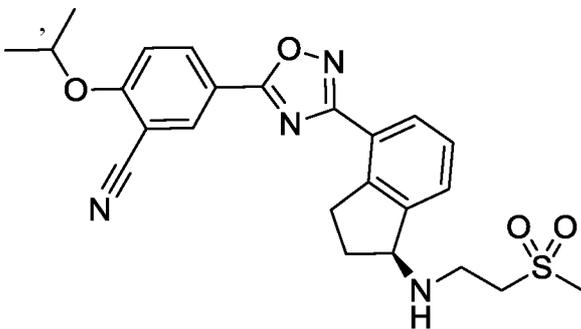
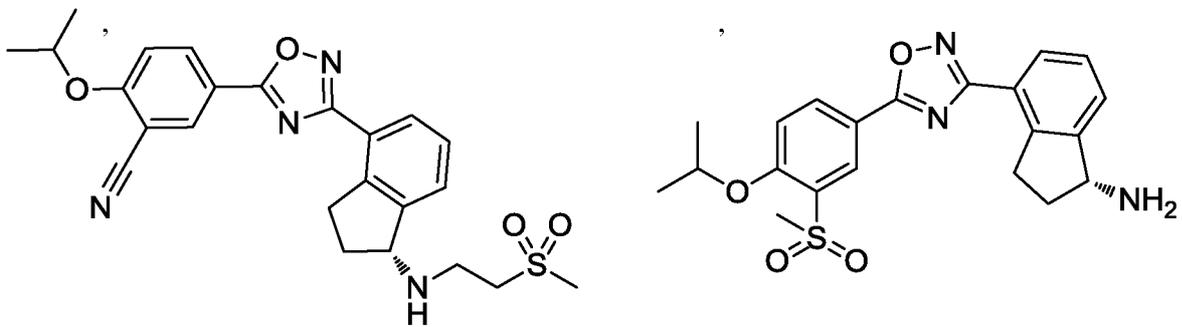
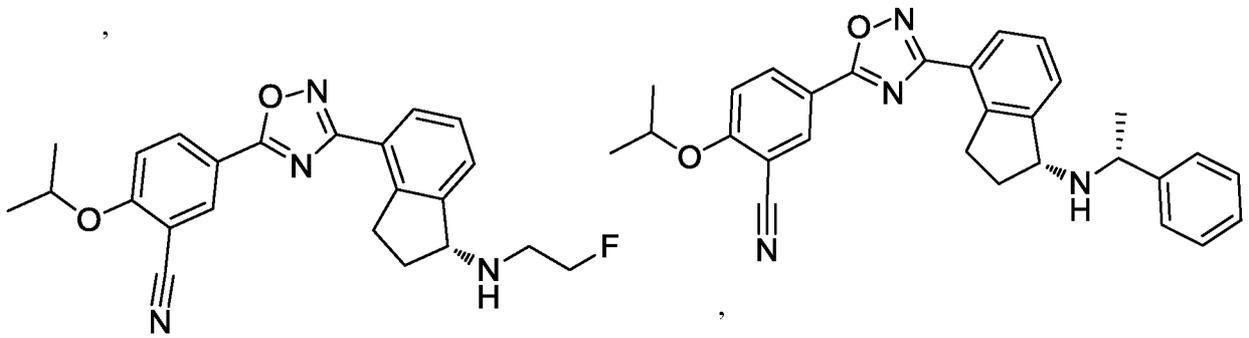
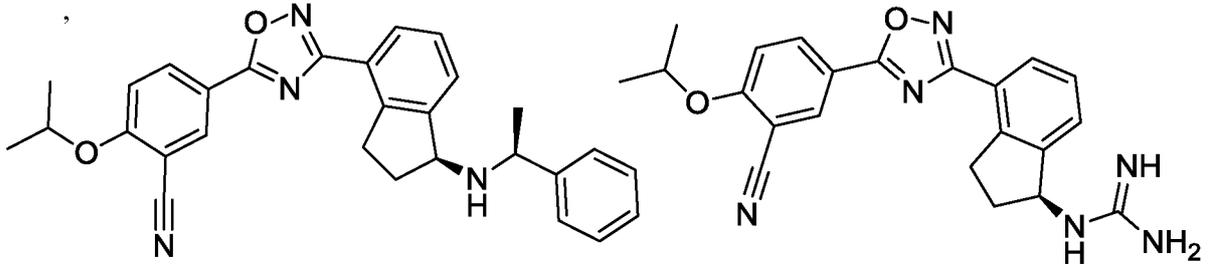
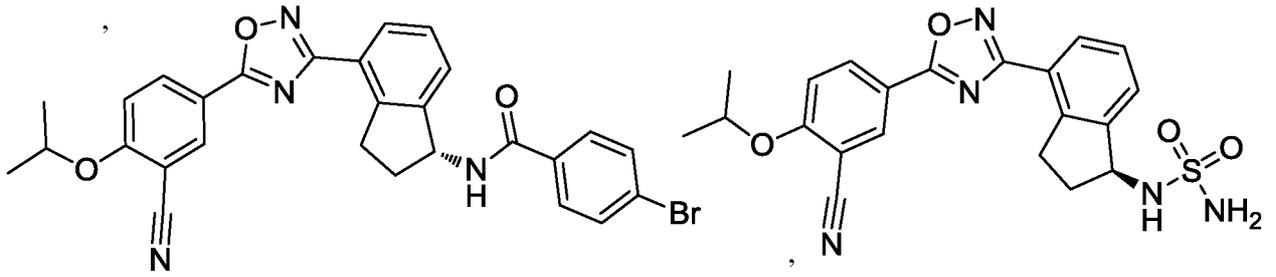


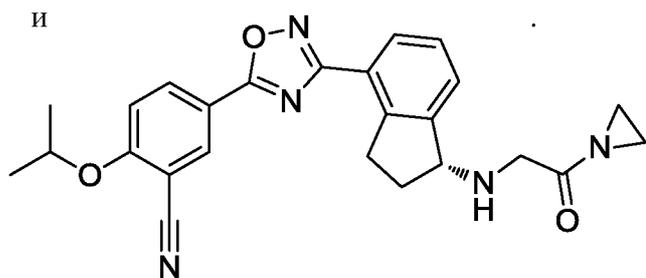






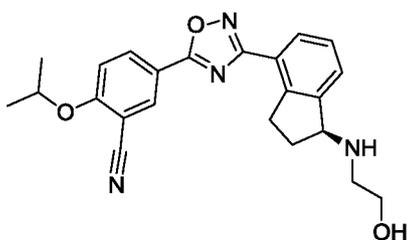
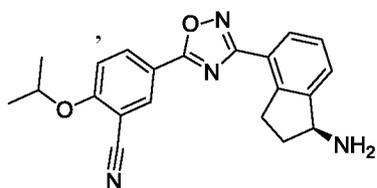




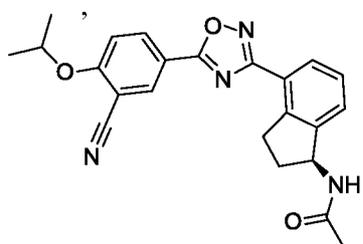


или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство, гомолог, гидрат или сольват.

6. Соединение по п.5, выбранное из группы, состоящей из соединений 50, 86 и 139:



И



или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство, гомолог, гидрат или сольват.

7. Применение соединения по любому из п.п.1-6 для изготовления лекарственного средства.

8. Применение по п.7, в котором лекарственное средство предназначено для лечения рассеянного склероза, отторжения трансплантата, острого респираторного дистресс-синдрома, язвенного колита, гриппа, болезни Крона или зрелого респираторного дистресс-синдрома.

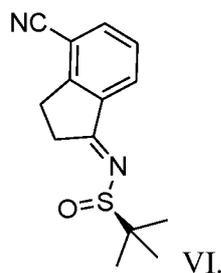
9. Способ получения соединения, содержащего индановую группу с хиральным атомом углерода в пятичленном кольце индановой группы, где соединение энантимерно обогащено относительно хирального атома углерода, который включает стадии:

(i) получение соединения, включающего индановую группу, где кольцевой атом углерода пятичленного кольца индановой группы, где необходимо хиральное замещение, имеет оксогруппу, замещающую этот атом углерода;

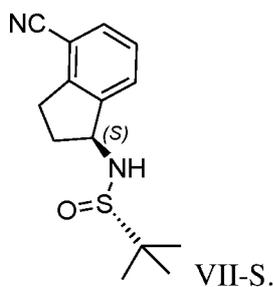
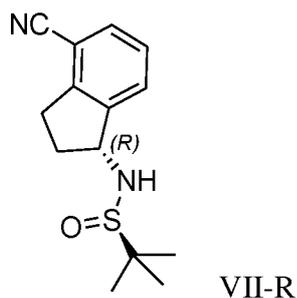
(ii) реакция такого соединения с хиральным реагентом, выбранным из группы, включающей оксазаборолдин Кори-Бакши-Шибаты и хиральный сульфинамид формы $RS(=O)NH_2$, где R выбран из группы, состоящей из трет-бутила, разветвленного C_{2-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила; и

(iii) образование хирального центра при атоме углерода индановой группы, ранее связанным с оксогруппой, реакцией такого соединения с подходящим восстанавливающим агентом вместе с хиральным реагентом на стадии (ii) или реакцией полученного соединения с подходящим восстанавливающим агентом.

10. Способ по п.9, в котором хиральный реагент представляет собой $RS(=O)NH_2$, и соединение, содержащее индановую группу, энантимерно обогащено относительно связи углерод-азот кольцевого атома углерода пятичленного кольца индановой группы, и где соединение, содержащее индановую группу, полученное на стадии (i), контактирует с хиральным реагентом с получением на стадии (ii) соединения формулы VI:

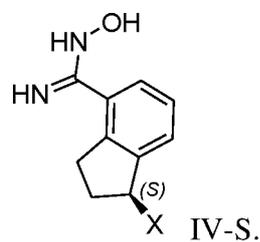
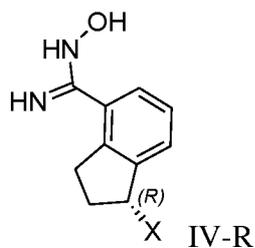


11. Способ по п.10, в котором на стадии (iii) получают соединение формулы VII-R или VII-S:



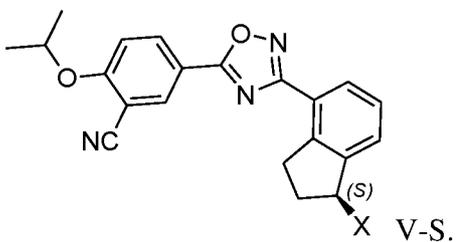
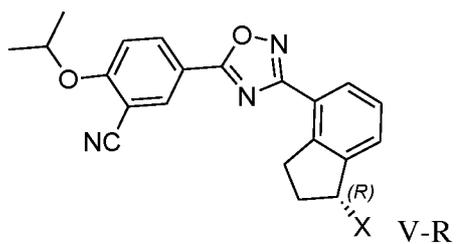
12. Способ по п.11, в котором соединение, содержащее индановую группу, на стадии (i) содержит цианозаместитель в 4-положении инданового кольца, и где способ также включает стадию:

(iv) обработки соединения с хиральным центром при атоме углерода индановой группы, полученного на стадии (iii), гидросиламином или гидрохлоридом гидросиламина для превращения цианозаместителя в гидросиамидин в 4-положении индановой группы формулы IV-R или IV-S:

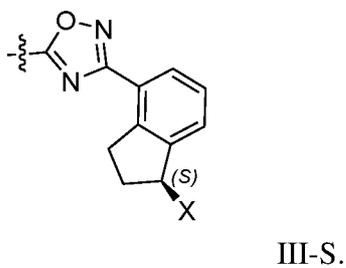
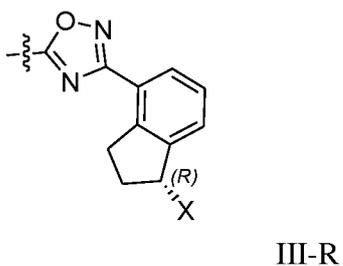


13. Способ по п.12, в котором способ также включает стадию:

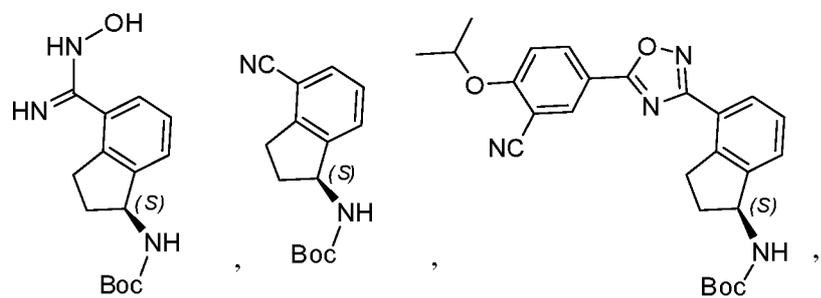
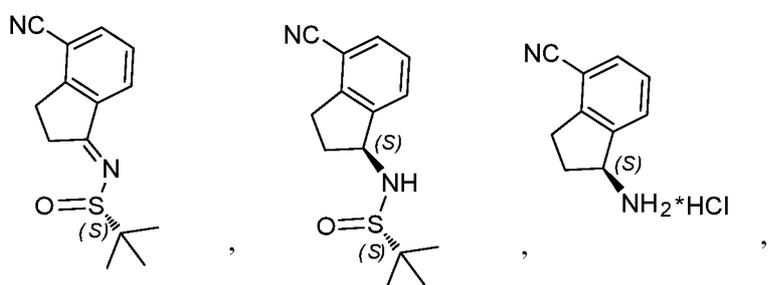
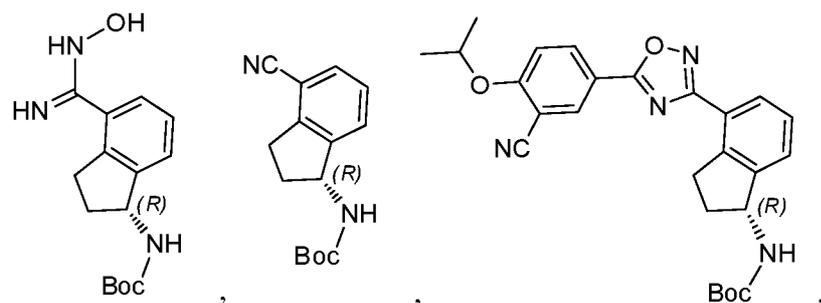
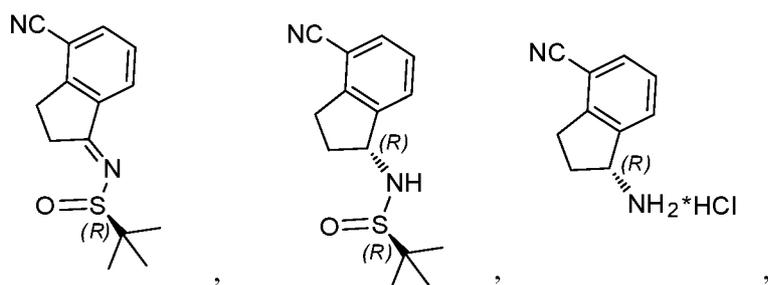
(v) контактирования соединения формулы IV-R или IV-S с замещенной бензойной кислотой и конденсирующим реагентом с получением соединения формулы V-R или V-S:

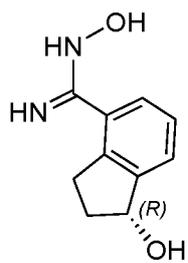
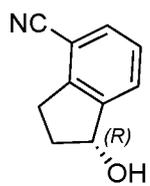


14. Способ по п.9, в котором соединение, содержащее индановую группу с хиральным атомом углерода пятичленного кольца индановой группы, представляет собой соединение формулы III-R или III-S:



15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:





И

