

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035768

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.08.07

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

(21) Номер заявки  
201690391

(22) Дата подачи заявки  
2010.11.15

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ИНДАНОВУЮ ГРУППУ С ХИРАЛЬНЫМ АТОМОМ УГЛЕРОДА В ПЯТИЧЛЕННОМ КОЛЬЦЕ ИНДАНОВОЙ ГРУППЫ

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

(32) 2009.11.13; 2009.11.18

(33) US

(43) 2016.08.31

(62) 201290323; 2010.11.15

(56) US-A1-20080249093

US-A1-20060161005

WO-A1-2008076356

US-B1-6511975

US-A1-20070293545

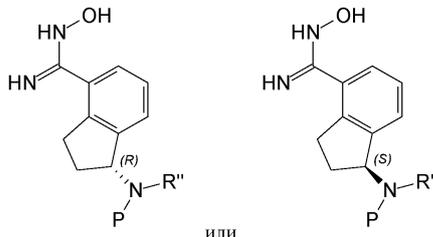
US-A1-20080009534

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
СЕЛДЖИН ИНТЕРНЭШНЕЛ П  
САРИ (СН)

(72) Изобретатель:  
Мартинборуг 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) Описан способ получения соединения, содержащего индановую группу с хиральным атомом углерода в пятичленном кольце индановой группы, где соединение энантиомерно обогащено относительно хирального атома углерода, где соединение представляет собой



B1

035768

035768

B1

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка является продолжением заявки US 61/261301, поданной 13.11.2009, и заявки US 61/262474, 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 и способам их получения.

### Уровень техники

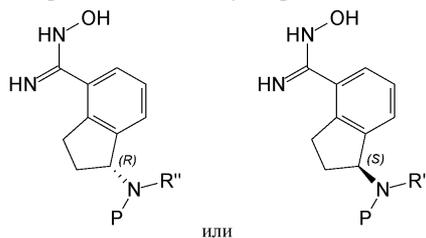
Рецептор S1P<sub>1</sub>/EDG1 представляет собой G-белоксвязанный рецептор (GPCR) и является членом семейства рецепторов гена дифференциации эндотелиальных клеток (ЭДГ). Эндогенные лиганды рецепторов ЭДГ включают лизофосфолипиды, такие как сфингозин-1-фосфат (S1P). Как и все GPCR, лигирование рецептора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

Разработка низкомолекулярных агонистов и антагонистов S1P<sub>1</sub> дала представление о некоторых физиологических ролях системы передачи сигнала рецептора S1P<sub>1</sub>/S1P. Агонизм рецептора S1P<sub>1</sub> 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 S1P<sub>1</sub> способствует выживанию предшественников олигодендроцитов (Migon 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.

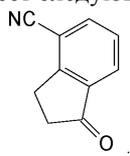
### Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления в способе получения соединения, содержащего индановую группу с хиральным атомом углерода в пятичленном кольце индановой группы, где соединение энантиомерно обогащено относительно хирального атома углерода, где соединение представляет собой

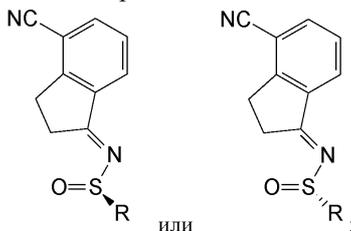


способ включает следующие стадии:

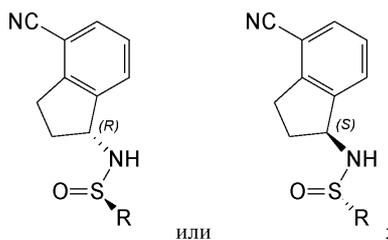
(i) получение соединения, включающего индановую группу, где кольцевой атом углерода пятичленного кольца индановой группы, где необходимо хиральное замещение, имеет оксогруппу, замещающую этот атом углерода, а соединение имеет следующую структуру:



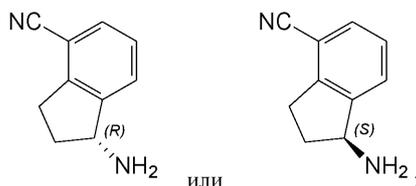
(ii) реакция соединения стадии (i) с хиральным реагентом, где хиральный агент представляет собой хиральный сульфинамид в форме RS(=O)NH<sub>2</sub>, где R выбран из группы, состоящей из трет-бутила, разветвленного C<sub>2-6</sub> алкила и C<sub>3-8</sub> циклоалкила с образованием соединения с одной из следующих структур:



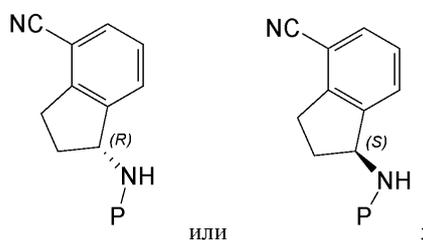
(iii) образование хирального центра при атоме углерода индановой группы, ранее связанного с оксогруппой, реакцией соединения стадии (ii) с восстанавливающим агентом, с образованием соединения с одной из следующих структур:



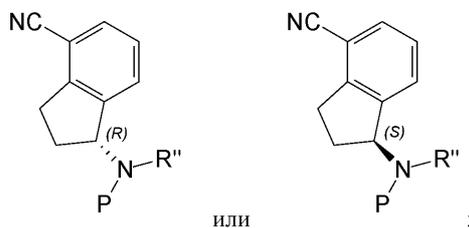
(iv) преобразование соединения стадии (iii) в хиральный амин с образованием соединения с одной из следующих структур:



(v) преобразование соединения стадии (iv) в защищенный хиральный амин с образованием соединения с одной из следующих структур, где Р представляет собой защитную группу

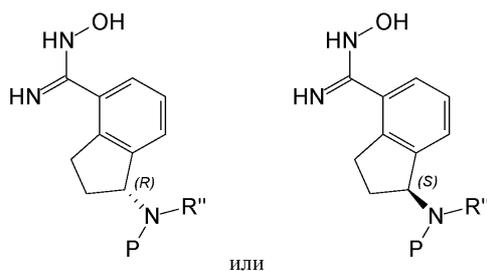


(vi) реакция соединения стадии (v) с активированной замещенной алкильной группой с образованием соединения с одной из следующих структур, где R<sup>''</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, где C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен 1 или несколькими заместителями, определенными R<sup>2</sup>, каждый R<sup>2</sup> независимо может представлять собой H, галоген, OH, оксогруппу, =NH, NH<sub>2</sub>, -COOH, F, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -COOR<sup>1</sup>, -OCO-R<sup>1</sup>, -CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-COR<sup>1</sup>, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> алкоксигруппу и кольцевую группу, необязательно замещенную R<sup>4</sup>, где такая кольцевая группа представляет собой пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, пиразолил, тиазолил, имидазолил, бензимидазолил, азетидинил, циклобутинил или фенил, каждый R<sup>4</sup> независимо может представлять собой галоген, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>), -COOH, -COOR<sup>1</sup>, -NHCO-R<sup>1</sup>, каждый R<sup>1</sup> независимо может представлять собой C<sub>1-4</sub> алкил или H, каждый R<sup>5</sup> независимо может представлять собой C<sub>1-4</sub> алкил или H, или альтернативно два R<sup>5</sup> 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<sub>2</sub>, -N(R<sup>1</sup>), n-гидрокси C<sub>1-4</sub> алкилом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>, каждый m независимо обозначает 0, 1, 2 или 3

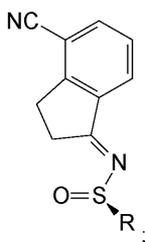


и

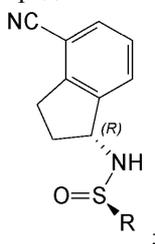
(vii) обработка соединения стадии (vi) гидросиламином или хлоргидратом гидросиламина для преобразования цианозаместителя в гидроксамидин в 4 положении инданового фрагмента с образованием соединения с одной из следующих структур:



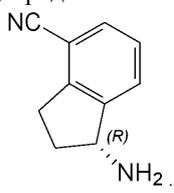
В некоторых вариантах осуществления соединение, образованное на стадии (ii), представляет собой



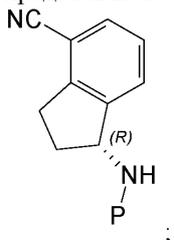
соединение, образованное на стадии (iii) представляет собой



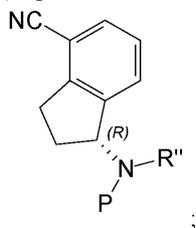
соединение, образованное на стадии (iv) представляет собой



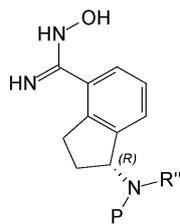
соединение, образованное на стадии (v) представляет собой



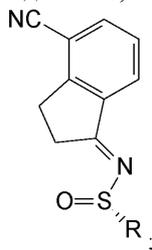
соединение, образованное на стадии (vi) представляет собой



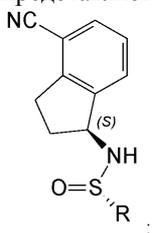
и  
соединение, образованное на стадии (vii) представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединение, образованное на стадии (ii), представляет собой



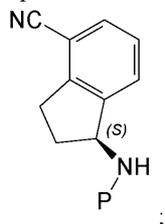
соединение, образованное на стадии (iii) представляет собой



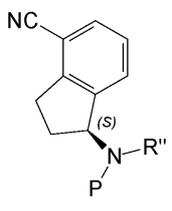
соединение, образованное на стадии (iv) представляет собой



соединение, образованное на стадии (v) представляет собой

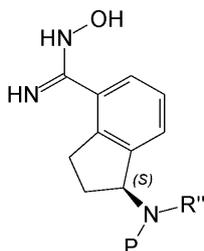


соединение, образованное на стадии (vi) представляет собой



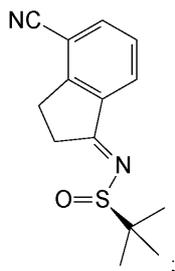
и

соединение, образованное на стадии (vii) представляет собой

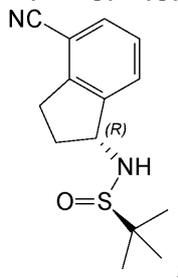


В некоторых вариантах осуществления соединение на стадии (ii) имеет следующую структуру:

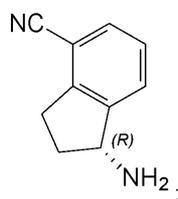
035768



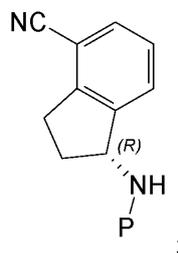
соединение на стадии (iii) имеет следующую структуру:



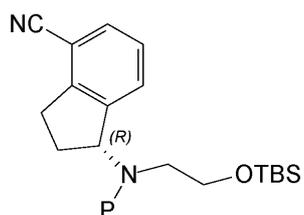
в котором соединение на стадии (iv) имеет следующую структуру:



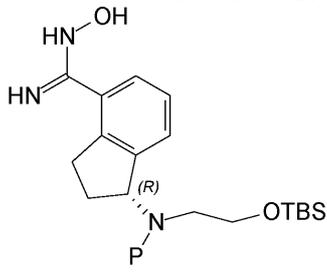
в котором соединение на стадии (v) имеет следующую структуру:



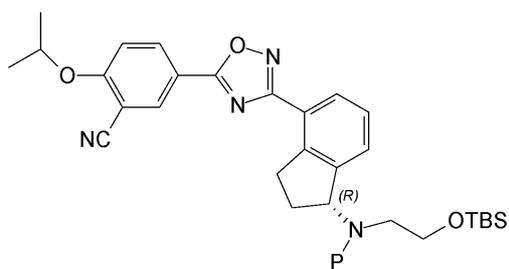
в котором соединение на стадии (vi) имеет следующую структуру:



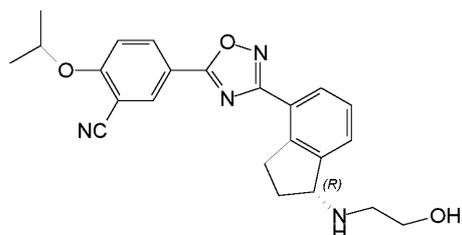
в котором соединение на стадии (vii) имеет следующую структуру:



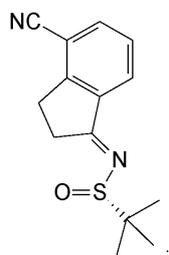
причем способ далее включает (viii) контактирование соединения на стадии (vii) с замещенной бензойной кислотой и связующим реагентом для образования соединения, имеющего следующую структуру:



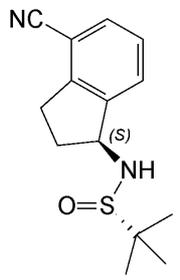
и  
(ix) снятие защитной группы в соединении на стадии (viii) для образования соединения, имеющего следующую структуру:



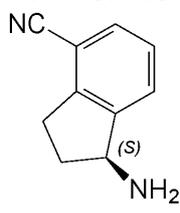
В некоторых вариантах осуществления соединение на стадии (ii) имеет следующую структуру:



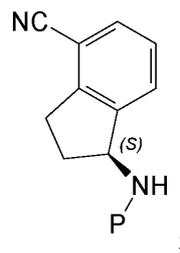
соединение на стадии (iii) имеет следующую структуру:



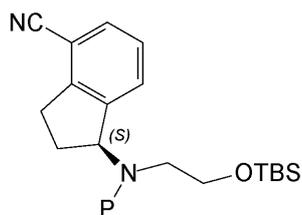
соединение на стадии (iv) имеет следующую структуру:



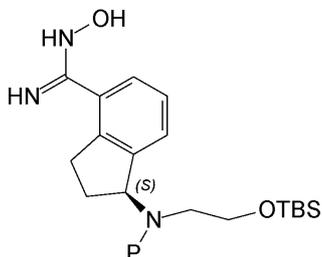
соединение на стадии (v) имеет следующую структуру:



соединение на стадии (vi) имеет следующую структуру:

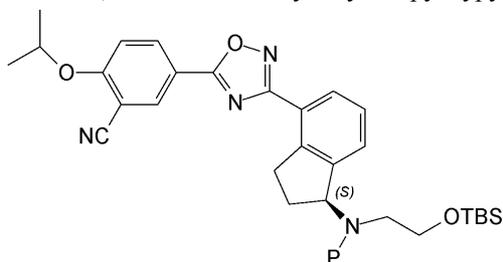


соединение на стадии (vii) имеет следующую структуру:



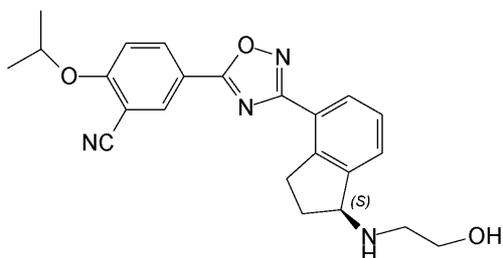
причем способ далее включает

(viii) контактирование соединения на стадии (vii) с замещенной бензойной кислотой и связующим реагентом для образования соединения, имеющего следующую структуру:



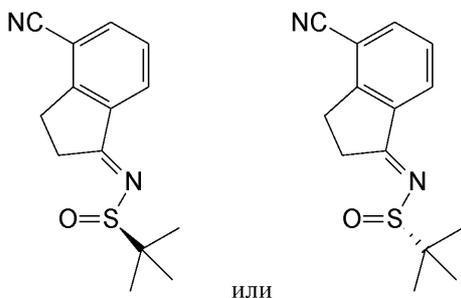
и

(ix) снятие защитной группы в соединении на стадии (viii) для образования соединения, имеющего следующую структуру:



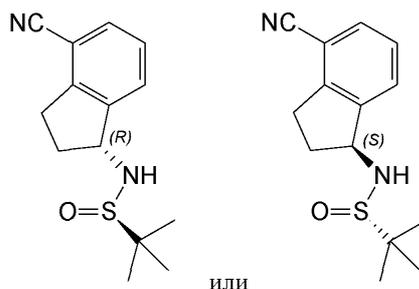
В некоторых вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой t-Bu-S(=O)NH<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления соединение, образованное на стадии (ii), имеет одну из следующих структур:

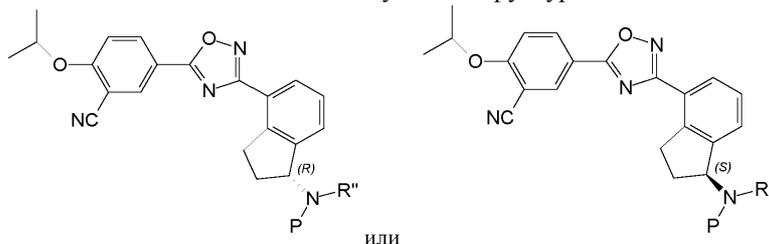


или

В некоторых вариантах осуществления соединение, образованное на стадии (iii), имеет одну из следующих структур:

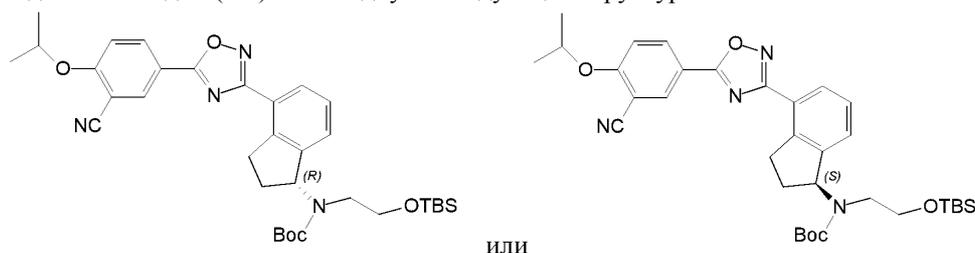


В некоторых вариантах осуществления стадия (vii) выполняется в присутствии основания.  
 В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию (viii) контактирование соединения стадии (vii) с замещенной бензойной кислотой и связующим реагентом для образования соединения с одной из следующих структур:

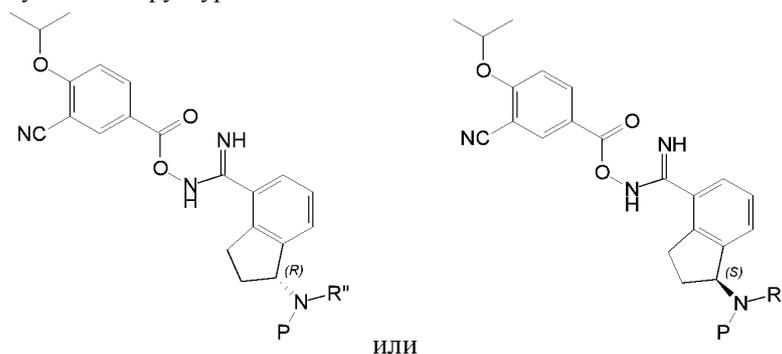


В некоторых вариантах осуществления связующий реагент представляет собой смесь, состоящую из гидроксибензотриазола (HOBt) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (EDC).

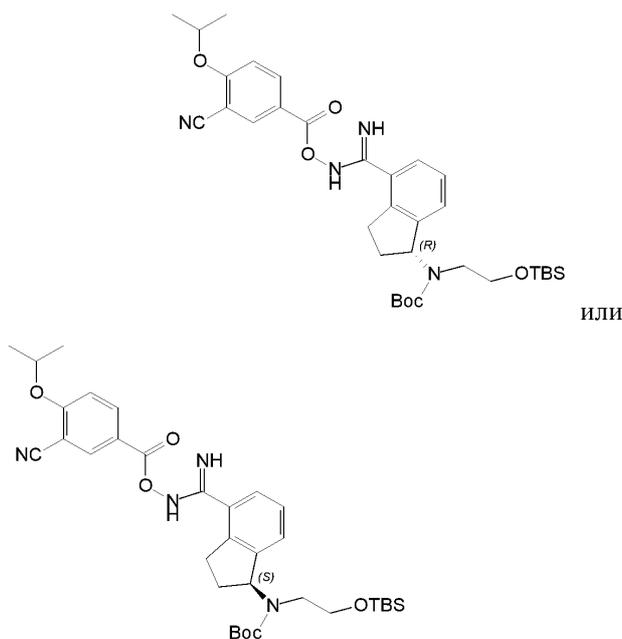
В некоторых вариантах осуществления P представляет собой Вос, R'' представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OTBS, а соединение стадии (viii) имеет одну из следующих структур:



В некоторых вариантах осуществления образование соединения стадии (viii) происходит с одной из следующих промежуточных структур:



В некоторых вариантах осуществления образование соединения стадии (viii) происходит с одной из следующих промежуточных структур:



В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (vii) энантимерно обогащено не менее чем на 90%.

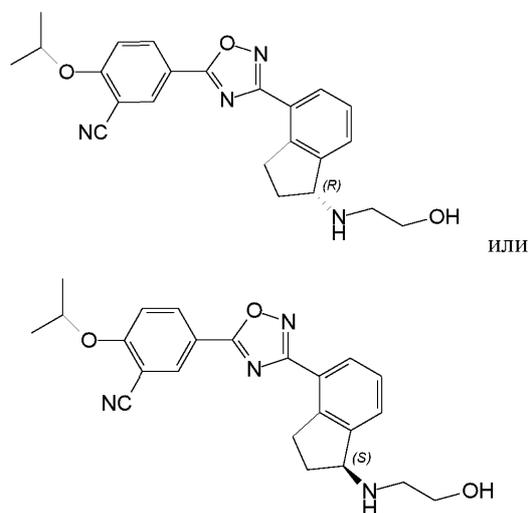
В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (vii) энантимерно обогащено не менее чем на 95%.

В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (vii) энантимерно обогащено не менее чем на 98%.

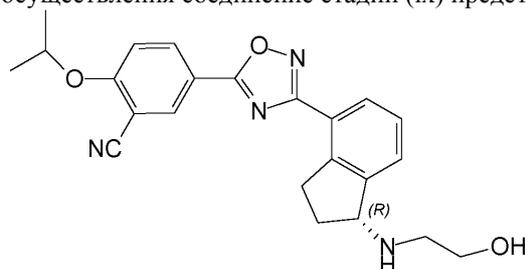
В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (vii) энантимерно обогащено не менее чем на 99%.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию

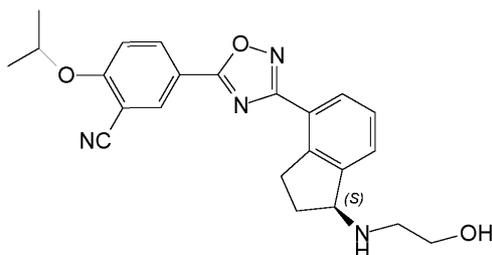
(ix) снятие защиты соединения стадии (viii) с целью образования соединения, имеющего одну из следующих структур:



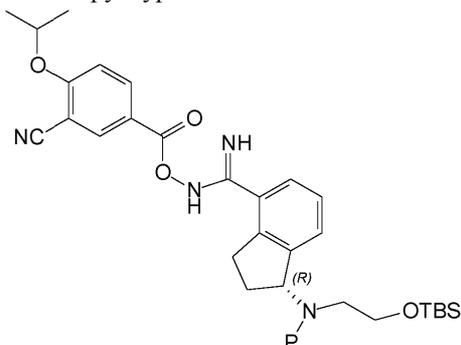
В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (ix) представляет собой



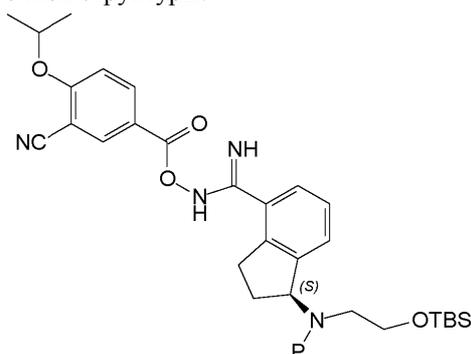
В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (ix) представляет собой



В некоторых вариантах осуществления образование соединения стадии (viii) происходит с использованием следующей промежуточной структуры:



В некоторых вариантах осуществления образование соединения стадии (viii) происходит с использованием следующей промежуточной структуры:



В некоторых вариантах осуществления стадия (ii) выполняется в присутствии  $Ti(OEt)_4$ .

В некоторых вариантах осуществления восстановитель из стадии (iii) представляет собой борогидрид натрия.

В некоторых вариантах осуществления стадия (iv) выполняется в присутствии соляной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления стадия (v) выполняется путем добавления ди-трет-бутилдикарбоната ( $Boc_2O$ ), а P представляет собой Boc.

В некоторых вариантах осуществления стадия (iv) выполняется в присутствии гидрида натрия.

В некоторых вариантах осуществления стадия (vii) выполняется в присутствии гидрохлорида гидроксиламина и триметиламина.

В некоторых вариантах осуществления связующий реагент стадии (viii) представляет собой смесь, состоящую из гидроксibenзотриазола (HOBT) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимеда (EDC).

В некоторых вариантах осуществления смесь нагревают при температуре 75-95°C в течении 8-12 ч.

В некоторых вариантах осуществления стадия (ix) выполняется в присутствии соляной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (viii) энантимерно обогащено не менее чем на 90%.

В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (viii) энантимерно обогащено не менее чем на 95%.

В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (viii) энантимерно обогащено не менее чем на 98%.

В некоторых вариантах осуществления соединение стадии (viii) энантимерно обогащено не менее чем на 99%.

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

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, =NH,  $NH_2$ , -COOH, F, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -COOR<sup>1</sup>, -OCO-R<sup>1</sup>, -CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-COR<sup>1</sup>,  $C_{1-3}$  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.

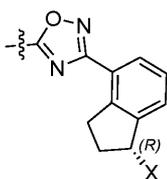
Каждый  $R^3$  независимо может представлять собой  $R^2$ ,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил или  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный 1 или несколькими  $R^2$ ; и каждый  $R^4$  независимо может представлять собой галоген, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>), -COOH, -COOR<sup>1</sup>, -NHCO-R<sup>1</sup>. 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<sub>2</sub>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), n-гидрокси  $C_{1-4}$  алкилом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>.

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

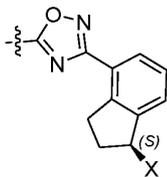
В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R<sup>n</sup> представляет собой -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>; в других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, в которых R<sup>n</sup> представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен 1 или несколькими заместителями, определенными  $R^2$ .

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 оксазаборолонин Кори-Бакши-Шибаты и хиральный сульфинамид формы RS(=O)NH<sub>2</sub>, 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 оксазаборолонин Кори-Бакши-Шибаты и соединение, содержащее индановую группу, энантиомерно обогащено относительно связи углерод-кислород кольцевого атома углерода пятичленного кольца индановой группы. В других вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой (R)-(-)-(2)-метил-CBS-оксазаборолонин или (S)-(-)-(2)-метил-CBS-оксазаборолонин.

В некоторых таких вариантах осуществления соединения, 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

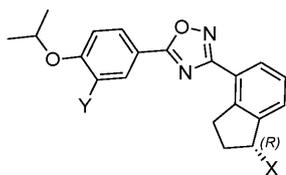


III-R

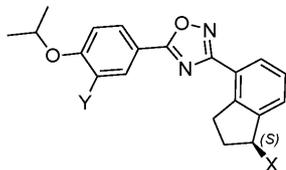


III-S

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



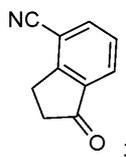
I-R



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



и

(ii) реакции такого соединения с хиральным реагентом, выбранным из группы, содержащей оксазаборолонин 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 оксазаборолонин Кори-Бакши-Шибаты и X представляет собой  $-OR''$ . В других вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой (R)-(-)-(2)-метил-CBS-оксазаборолонин или (S)-(-)-(2)-метил-CBS-оксазаборолонин.

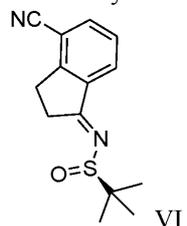
В некоторых таких вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой  $RS(=O)NH_2$ , где R представляет собой разветвленный алкил или циклоалкил и X представляет собой  $-NR'R''$ . В других таких вариантах осуществления хиральный реагент представляет собой трет-Бу-S(=O)NH<sub>2</sub>.

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.

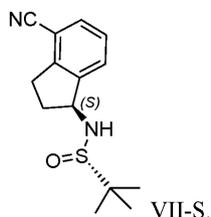
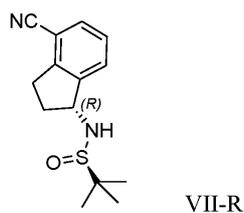
В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к способу синтеза хирального соединения по изобретению (i) обеспечением соединения, содержащего индановую группу, где кольцевой атом углерода пятичленного кольца индановой группы, где необходимо хиральное замещение, имеет оксогруппу, замещающую такой атом углерода; (ii) реакцией такого соединения с хиральным реагентом, выбранным из группы, состоящей из оксазаборолонина 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 соединение, содержащее индановую группу, полученное на стадии (i), контактирует с хиральным реагентом с получением на стадии (ii) соединения формулы VI



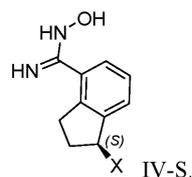
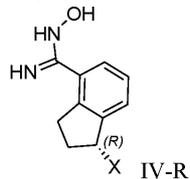
VI.

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



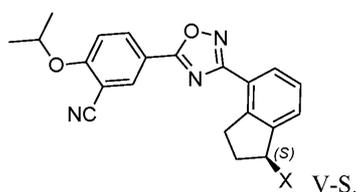
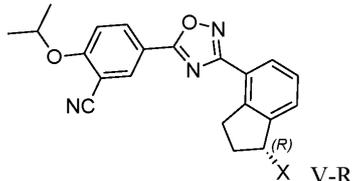
В некоторых вариантах осуществления соединения, содержащее индановую группу, на стадии (i) имеет цианозаместитель в 4 положении инданового кольца.

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 гидроксимидин в 4 положении индановой группы соединения, имеющего формулу IV-R или IV-S



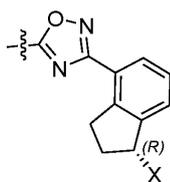
В других вариантах осуществления стадию (iv) осуществляют в присутствии основания.

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

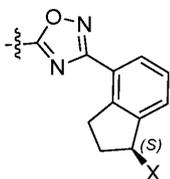


В других вариантах осуществления конденсирующий реагент, используемый на стадии (v), представляет собой смесь, включающую гидроксисбензотриазол (HOBt) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид (EDC). Другие подходящие конденсирующие реагенты, например HOAt, NATU, HBTU, HOObt, могут использоваться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

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



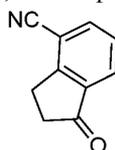
III-R



III-S.

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

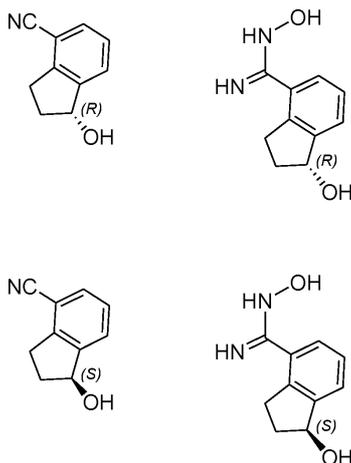
В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее индановую группу, где кольцевой атом углерода пятичленного кольца индановой группы, где необходимо хиральное замещение, имеет оксогруппу, замещающую такой атом углерода, имеет формулу



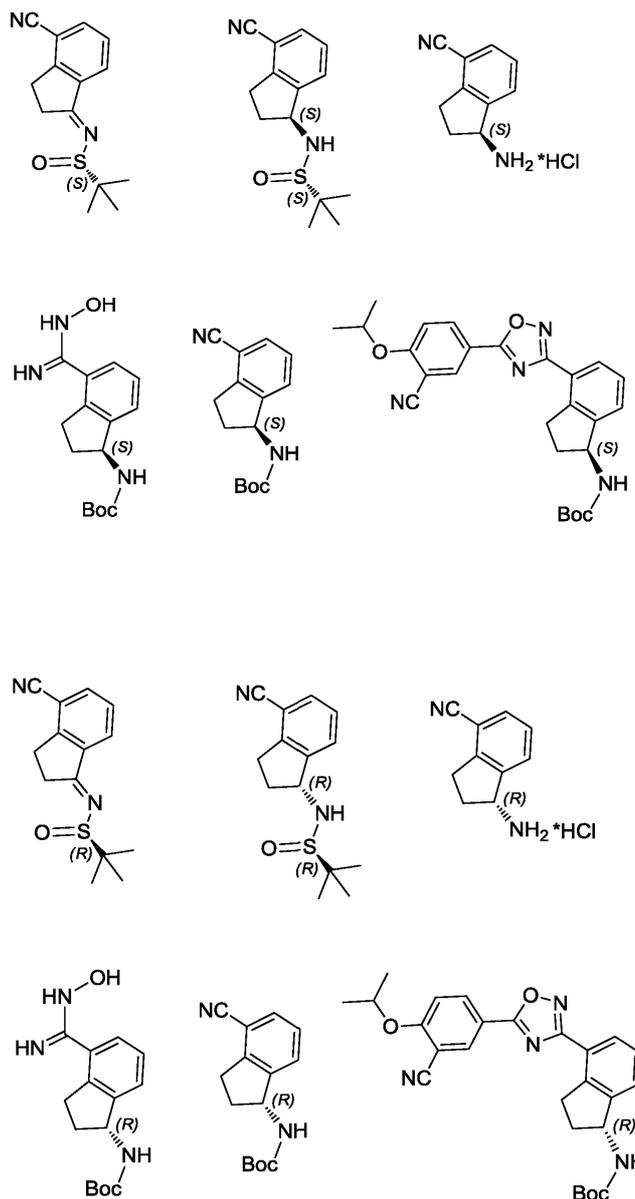
В некоторых таких вариантах осуществления изобретение относится к способу хирального синтеза хирального соединения, включающего индановую группу с хиральным атомом углерода в пятичленном кольце индановой группы, или хирального соединения, включающего оксадиазол-индановую группу с хиральным атомом углерода 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 энантимерно 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-е изд., 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.

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%.

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, т.е. 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.



"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 вес. %.

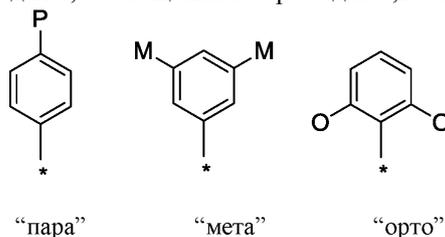
Поворотная изомерия.

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, отличным от водорода, таким как, но не ограничиваясь ими, галоген (т.е. F, Cl, Br и I); атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы, арилоксигруппы, арилалкоксигруппы, 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')<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, R', O, S, C(O), S(O), метилendioкси, этилендиоокси, N(R')<sub>2</sub>, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')<sub>2</sub>, OC(O)N(R')<sub>2</sub>, C(S)N(R')<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R', (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R')N(R')<sub>2</sub>, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')<sub>2</sub>, N(R')SO<sub>2</sub>R', N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>, N(R')C(S)N(R')<sub>2</sub>, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')<sub>2</sub>, C(O)N(OR')R' 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 иминах, гидроксими-нах, оксимах, 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, C<sub>1-4</sub> алкильная группа может быть замещена амидом, и амид может быть далее замещен другим C<sub>1-4</sub> 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)<sub>2</sub>-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 (C<sub>1-20</sub> алкил), и обычно от 1 до 12 атомов углерода (C<sub>1-12</sub> алкил), или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 8 атомов углерода (C<sub>1-8</sub> алкил), или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 4 атомов углерода (C<sub>1-4</sub> алкил), или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3 атомов углерода (C<sub>1-3</sub> 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, изобутил, вторбутил, 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 C<sub>1-4</sub> алкил" представляет собой C<sub>1-4</sub> 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, декалин 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 со-

ставляет 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.

Алкинильные группы включают линейные и разветвленные алкильные группы за исключением того, что существует по крайней мере одна тройная связь между двумя атомами углерода. Так, алкинильные 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, индацил, 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, amino, гидрокси, 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, гидрокси, циано, карбокси, нитро, тио или алкоксигруппы. Аралкенильная группа представляет 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 (метилендиоксифенильная кольцевая система) обе являются гетероциклическими группами в свете данных значений. Гетероциклическая группа, обозначенная как C<sub>2</sub>-гетероциклил, может быть 5-членным кольцом с двумя атомами углерода и тремя гетероатомами, 6-членным кольцом с двумя атомами углерода и четырьмя гетероатомами и т.д. Аналогично, C<sub>4</sub>-гетероциклилом может быть 5-членное кольцо с одним гетероатомом, 6-членное кольцо с двумя гетероатомами и т.д. 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, пуридил, ксантинил, аденил, гуанил, 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 C<sub>2</sub>-гетероарил, может быть 5-членным кольцом с двумя атомами углерода и тремя гетероатомами, 6-членным кольцом с двумя атомами углерода и четырьмя гетероатомами и т.д. Аналогично, C<sub>4</sub>-гетероарил может представлять собой 5-членное кольцо с одним гетероатомом, 6-членное кольцо с двумя гетероатомами и т.д. 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, изоксазолпиридинил, тианафталенил, пуридил, ксантинил, аденил, гуанил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил. Термины "гетероарил" и "гетероарильные группы" включают 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, amino, гидроксид, 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, ксантенил, изоинданил, бензгидрил, акридинил, тиазолил, пирролил (2-пирролил), пиразолил (3-пиразолил), 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), пиразинил, пиридазинил (3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил), 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), бензимидазолил (1-бензимидазолил, 2-бензимидазолил, 4-бензимидазолил, 5-бензимидазолил, 6-бензимидазолил, 7-бензимидазолил, 8-бензимидазолил), бензоксазолил (1-

бензоксазолил, 2-бензоксазолил), бензотиазолил (1-бензотиазолил, 2-бензотиазолил, 4-бензотиазолил, 5-бензотиазолил, 6-бензотиазолил, 7-бензотиазолил), карбазолил (1-карбазолил, 2-карбазолил, 3-карбазолил, 4-карбазолил), 5Н-добенз[b,f]азепин (5Н-добенз[b,f]азепин-1-ил, 5Н-добенз[b,f]азепин-2-ил, 5Н-добенз[b,f]азепин-3-ил, 5Н-добенз[b,f]азепин-4-ил, 5Н-добенз[b,f]азепин-5-ил), 10,11-дигидро-5Н-добенз[b,f]азепин (10,11-дигидро-5Н-добенз[b,f]азепин-1-ил, 10,11-дигидро-5Н-добенз[b,f]азепин-2-ил, 10,11-дигидро-5Н-добенз[b,f]азепин-3-ил, 10,11-дигидро-3Н-добенз[b,f]азепин-4-ил, 10,11-дигидро-5Н-добенз[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 ( $\alpha$ -пиколил), пиридин-3-илметил ( $\beta$ -пиколил), пиридин-4-илметил ( $\gamma$ -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  $4n+2\pi$  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, гетероциклического алкила, 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 каждая 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 C- и N-амидные группы, т.е.  $-C(O)NR'R''$ , и  $-NR'C(O)R''$  группы, соответственно. R' и R'' в C-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, т.е.  $-NRC(O)OR$  и  $-OC(O)NR_2$  группы, соответственно.

Термин "сульфонамид" (или "сульфонамидо") включает S- и N-сульфонамидные группы, т.е.  $-SO_2NR_2$  и  $-NRSO_2R$  группы, соответственно. Сульфонамидные группы следовательно включают, но не ограничиваются ими, сульфоамильные 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 трометамина, 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, арилатических, 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), метансульфоная, этансульфоная, бензолсульфоная, пантотеновая, трифторметансульфонокислота, 2-гидроксиэтансульфоная, *p*-толуолсульфонокислота, сульфаниловая, циклогексиламиносulфоная, стеариновая, альгиновая,  $\beta$ -гидроксibутановая, салициловая, галактаровая и галактурононая 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, щелочно-земельным 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,  $N,N'$ -дibenзилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин ( $N$ -метилглуксамин) 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, камфосульфат, камсилат, капрат, капроат, цикламат, лаурилсульфат, эдисилат, гентисат, галактарат, глюцептат, глюконат, глюкурононат, 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, т.е. 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 металльные 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, т.е. 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.

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 подгрупп 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.

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

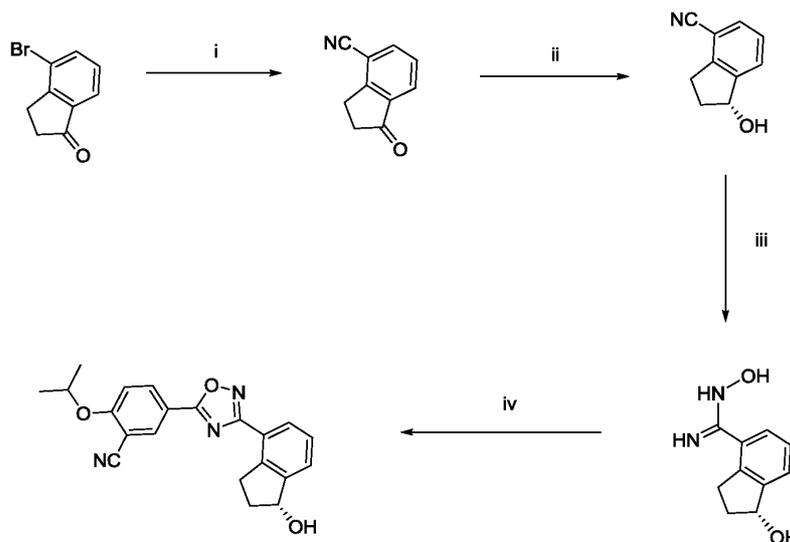
- а) соединение по изобретению, как описано выше, и
- б) одно или несколько соединений, включающих: i) другие соединения настоящего изобретения,

Комбинации по изобретению включают смеси соединений из (а) и (б) в одном составе и соединения из (а) и (б) 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 (б) 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.

#### Осуществление некоторых вариантов

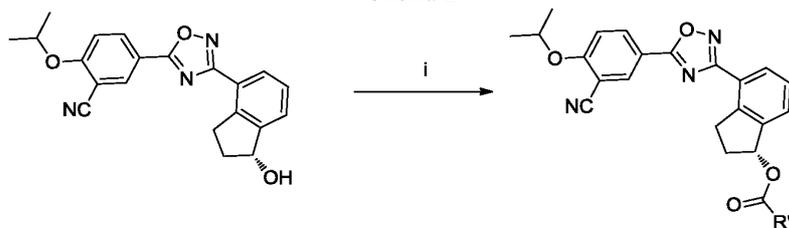
Схема 1



Реагенты: (i)  $Zn(CN)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , NMP; (ii) (S)-(-)-2-метил-CBS-оксазаборолдин,  $BH_3$ -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-оксазаборолдин на стадии (ii). Рацемический материал может быть получен аналогично методике, приведенной на схеме 1, используя  $NaBH_4$  на стадии (ii).

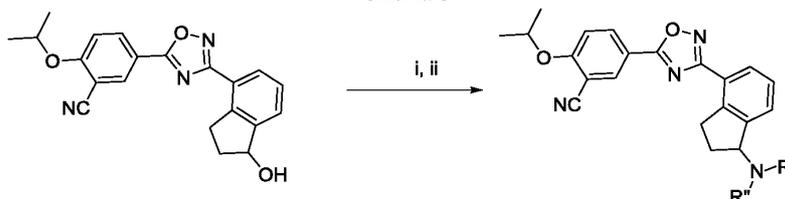
Схема 2



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

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

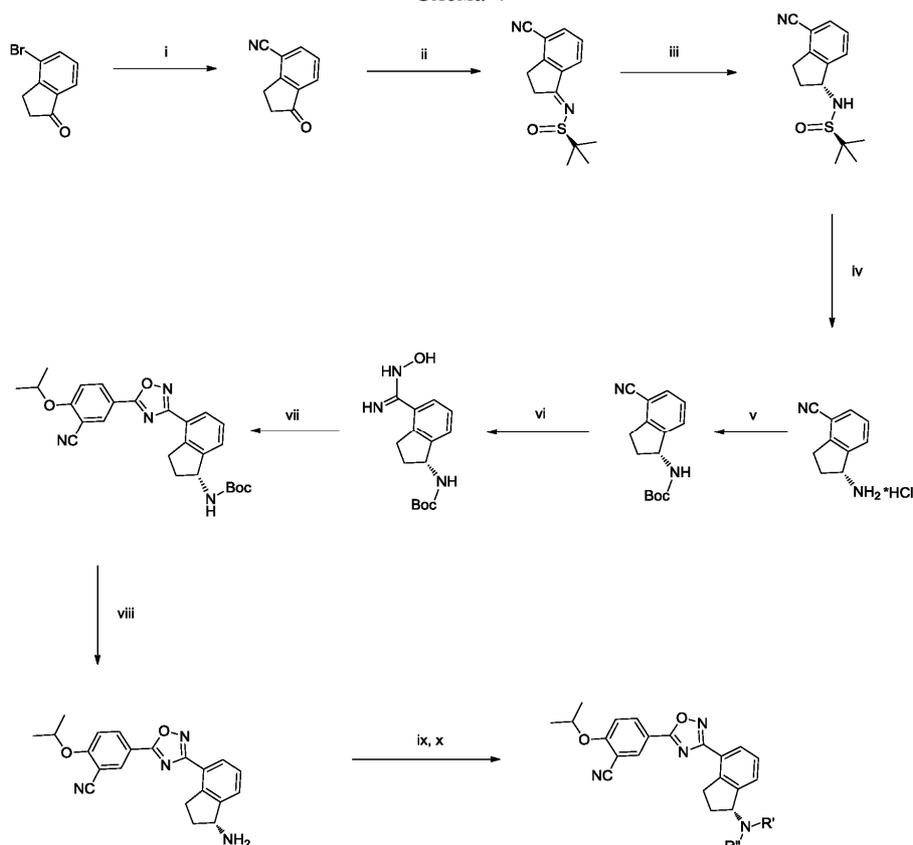
Схема 3



Реагенты: (i) (а)  $MsCl$ , пиридин; (б)  $TsCl$ , пиридин; (с)  $NsCl$ , пиридин; (д)  $SOCl_2$ , ДХМ; (е)  $SOCl_2$ , пиридин, ДХМ; (ф)  $NaN_3$ ,  $PPh_3$ ,  $CBR_4$ ; (ii) (а) DIEA, DMA,  $HNR'R''$ ; (б) DIEA, NaBr или NaI, DMA,  $HNR'R''$ .

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

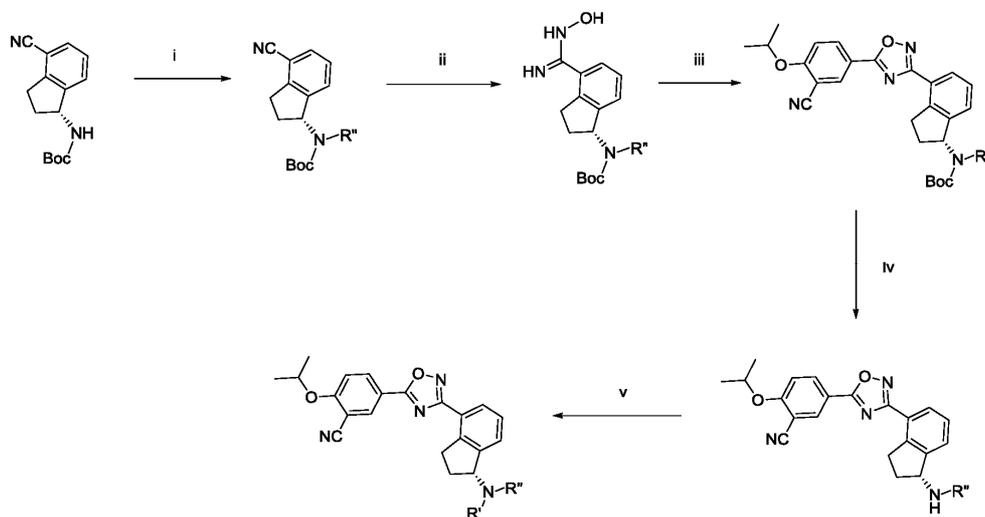
Схема 4



Реагенты: (i)  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , NMP; (ii) (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид,  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , толуол; (iii)  $\text{NaBH}_4$ , ТГФ; (iv) 4M HCl в диоксане, MeOH; (v)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , ТЭА, ДХМ; (vi)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , ТЭА, EtOH; (vii)  $\text{HOBT}$ , EDC, замещенная бензойная кислота, DMF; (viii) 4M HCl в диоксане; (ix) (a)  $\text{R}^1\text{-LG}$  или  $\text{R}''\text{-LG}$ , где LG представляет собой уходящую группу,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; (b)  $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$  или  $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{H}$ ,  $\text{HOBT}$ , 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)  $\text{R}^2\text{-CHO}$ ,  $\text{HOAc}$ ,  $\text{NaBH}_4$  или  $\text{NaCNBH}_3$  или  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ , MeOH; (e)  $\text{R}^1\text{-OCOCl}$  или  $\text{R}^2\text{-OCOCl}$ , DIEA, DMF; (f)  $\text{HN}(\text{R}^5\text{R}^5)$ , CDI, ТЭА, ДХМ; (g)  $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$ ,  $\Delta$ , диоксан; (h) диметилоксиран,  $\Delta$ , EtOH; (x) (a) если  $\text{R}^1$  или  $\text{R}'' = \text{H}$ , затем могут осуществляться реакции (ix)(a-d); (b) если  $\text{R}^1$  или  $\text{R}''$  содержит сложный эфир, затем может осуществляться (i) гидролиз  $\text{NaOH}$ , EtOH или (ii) восстановление  $\text{NaBH}_4$ , MeOH; (c) если  $\text{R}^1$  или  $\text{R}''$  содержит кислоту, затем могут осуществляться конденсации  $\text{HN}(\text{R}^5\text{R}^5)$ ,  $\text{HOBT}$ , EDC, DMF; (d) если  $\text{R}^1$  или  $\text{R}''$  содержит подходящий активированный алкен, затем могут осуществляться реакции Михаэлиса  $\text{HN}(\text{R}^5\text{R}^5)$ , DMF.

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

Схема 5



Реагенты: (i)  $\text{NaN}$ , DMF и  $\text{R}''\text{-галогенид}$ ; (ii)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  или  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ТЭА, EtOH; (iii)  $\text{HOBT}$ , EDC,

замещенная бензойная кислота, DMF; (iv) 4M HCl в диоксане; (v) (a) R<sup>1</sup>-LG, ТЭА, ДХМ; (b) R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>Cl или R<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>Cl, ТЭА, ДХМ; (c) R<sup>1</sup>-COCl или R<sup>2</sup>-COCl, ТЭА, ДХМ или R<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>H или R<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H, HOBT, EDC, DMF или R<sup>1</sup>-COCl или R<sup>2</sup>-COCl, ТЭА, ДХМ; (d) R<sup>2</sup>-CHO, HOAc, NaBH<sub>4</sub> или NaCNBH<sub>3</sub> или Na(OAc)<sub>3</sub>BH, MeOH; (a) если R' или R'' содержит сложный эфир, затем может осуществляться (i) гидролиз NaOH, EtOH или (ii) восстановление NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (b) если R' или R'' содержит кислоту, затем могут осуществляться конденсации H(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), HOBT, EDC, DMF; (c) если R' или R'' содержит подходящим образом активированный алкен, затем может осуществляться реакция Михаэлиса HN(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)DMF.

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

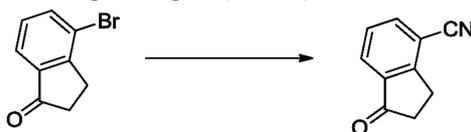
### Примеры

Общие способы.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц) и <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц) получали в растворе дейтериохлороформа (CDCl<sub>3</sub>), дейтериометанола (CD<sub>3</sub>OD) или диметилсульфоксида -D<sub>6</sub> (DMSO). ЯМР-спектры обрабатывали с помощью Mestrec 5,3,0 и 6,0,1. Пики <sup>13</sup>C ЯМР, которые помещены в скобки, представляют собой два ротamera одного углерода. Масс-спектры (LCMS) получали с помощью Agilent 1100/6110 ВЭЖХ системы, оснащенной Thompson ODS-A, 100A, 5 мкм (50×4,6 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, 250×4,6 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, 250×4,6 мм, размер частиц 5 мкм. Скорость потока 1 мл/мин и изократная подвижная фаза. Хиральный способ 2: колонка Chiralcel OZ-3, 150×4,6 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<sub>2</sub>). 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 (SiO<sub>2</sub>). 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 (EA), 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 (TNT-1)

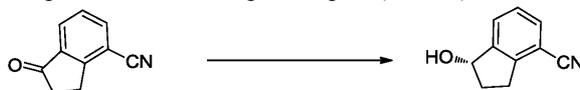


К перемешиваемому раствору 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (100,0 г, 0,48 моль) в 150 мл 1-метил-2-пирролидин (NMP) добавляли цианид цинка (111,8 г, 0,95 моль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (2,75 г, 0,024 моль). Раствор дегазировали N<sub>2</sub> и реакционную 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 (3×100 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) расчит. для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO: 157,2; обнаруж. 158,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,67 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 (TNT-2)

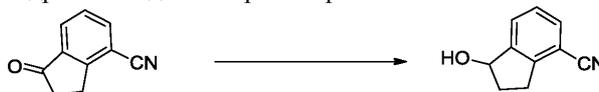


В 3-горлую колбу, оснащенную внутренним термометром и капельной воронкой, добавляли раствор (R)-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолитина в толуоле (3,0 мл) и боран-диметилсульфид (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем разбавляли ДХМ (25 мл). Добавляли боран-диметилсульфид (6,0 мл) и после перемешивания в течение 5 мин реакционную смесь охлаждали до  $-20^\circ\text{C}$ . 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  $-20\pm 5^\circ\text{C}$ . 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  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ : 159,1; обнаруж. 160,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 2,39$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

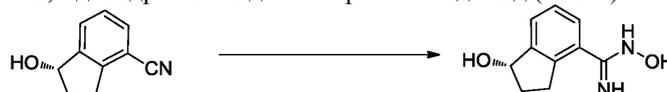
Хиральная ВЭЖХ: (S)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрил элюировали 20% IPA в гексане: >99,9% ee,  $t_{\text{R}} = 7,42$  мин. (R)-энантиомер получали аналогичным образом, используя (S)-(-)-2-метил-CBS-оксазаборолитин.  $t_{\text{R}}$  для (R)-энантиомера = 6,79 мин.

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



К перемешиваемой суспензии 1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрила (1,2 г, 7,64 ммоль) и силикагеля (каталитическое количество) в EtOH при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{NaBH}_4$  (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-1H-инден-4-карбонитрила в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ ; 159,18; обнаруж. 160,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 2,39$  мин.

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



К гидрохлориду гидросиламина (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-1H-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-1H-инден-4-карбоксимидамида INT-3 в виде белой пены. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : 192,1; обнаруж.: 193,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 0,56$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  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-1H-инден-4-карбоксимидамид получали аналогичным образом из (R)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрила.

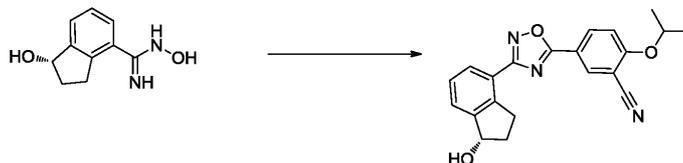
Общая методика 1. Получение инданолов.

К бензойной кислоте (1 экв.) в DMF (0,15M) добавляли HOBT (1,5 экв.) и EDC (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-16 ч до полной активации кислоты. (R)- или (S)-N,1-дигидрокси-2,3-дигидро-1H-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  $85^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и смесь оставляли выдерживаться. Полученный осадок отфильтровывали. Материал очищали хроматографией

(EA/гексан) или перекристаллизовывали с получением 5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 6)



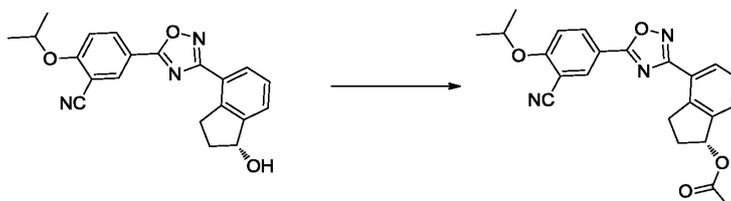
Получали, используя общую методику 1. К 3-циано-4-изопропоксибензойной кислоте (93,2 мг, 0,45 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HOBT (104,3 мг, 0,68 ммоль) и EDC (130,6 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до полной активации кислоты. (S)-N,1-дигидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксимид 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, темно-коричневый осадок отфильтровывали. Осадок очищали хроматографией на силикагеле (EA/гексан) с получением 73 мг (40%) (S)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 6 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 361,1; обнаруж. 362,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,63 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

<sup>13</sup>C 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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил элюировали 20% ПА в гексане: >99,9% ee, t<sub>R</sub> = 25,07 мин. (R)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-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-1H-инден-4-карбонитрила и рацемического 1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбонитрила соответственно, используя общую методику 1. t<sub>R</sub> для (R)-энантиомера = 17,60 мин.

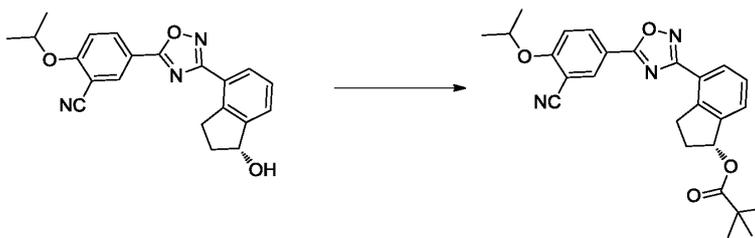
(R)-4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил ацетат (соединение 13)



В колбу, содержащую (R)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-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-1H-инден-1-ил ацетата 13 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 403,2; обнаруж. 426,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,19 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-1H-инден-1-ила пивалат (соединение 14)



В колбу, содержащую (R)-5-(3-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-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-1H-инден-1-илпивалата 14 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $C_{26}H_{27}N_3O_4$ : 445,2,  $t_R = 4,7$  мин.

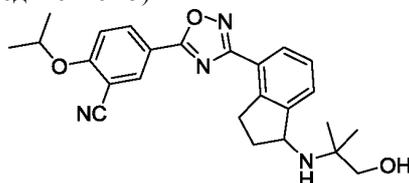
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,37 (d, J=2,2, 1H), 8,28 (dd, J=8,9, 2,2, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,46 (d, J=7,4, 1H), 7,34 (t, J=7,6, 1H), 7,06 (d, J=9,0, 1H), 6,19 (dd, J=7,3, 4,6, 1H), 4,73 (hept, J=6,1, 1H), 3,44 (ddd, J=17,5, 8,7, 5,4, 1H), 3,24 (ddd, J=17,5, 8,6, 5,7, 1H), 2,56 (tdd, 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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (1 экв.) в ДХМ (0,14M) при 0°C добавляли  $SOCl_2$  (2 экв.). 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 (0,02M). Добавляли амин (3 экв.), DIEA (3 экв.), и в некоторых случаях NaBr (3 экв.), 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.

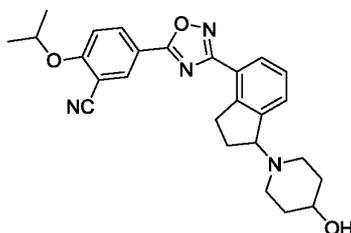
Соединения 15-48 получали, используя общую методику 2.

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



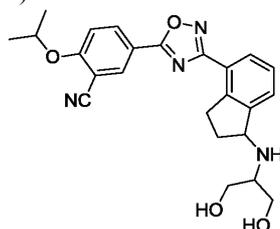
Получали, используя общую методику 2, из 2-амино-2-метилпропан-1-ола. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $C_{25}H_{28}N_4O_3$ : 432,5; обнаруж. 433,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 6,58$  мин (способ 2).

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) расчит. для  $C_{26}H_{28}N_4O_3$ : 444,5; обнаруж. 445,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 6,42$  мин (способ 2).

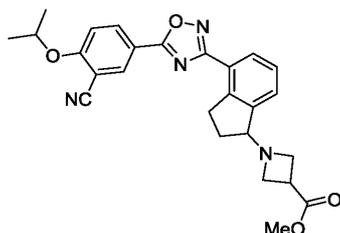
5-(3-(1-((1,3-Дигидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (соединение 17)



Получали, используя общую методику 2, из 2-аминопропан-1,3-диола. LCMS-ESI (m/z) расчит. для

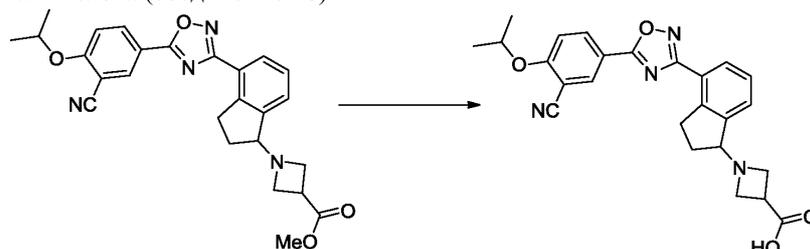
$C_{24}H_{26}N_4O_4$ : 434,5; обнаруж. 435,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 6,24$  мин (способ 2).

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  $C_{26}H_{26}N_4O_4$ : 458,4; обнаруж. 459,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,64$  мин.

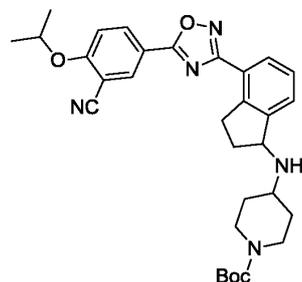
1-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновая кислота (соединение 18)



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 ч, растворяли в 250 мкл смеси 1:1 ДМСО:MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ.

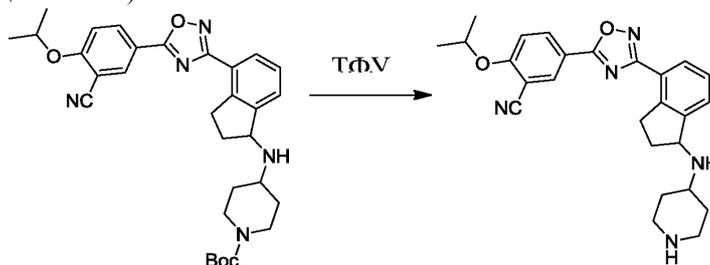
LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{25}H_{24}N_4O_4$ : 444,5; обнаруж. 445,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 6,52$  мин (способ 2).

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



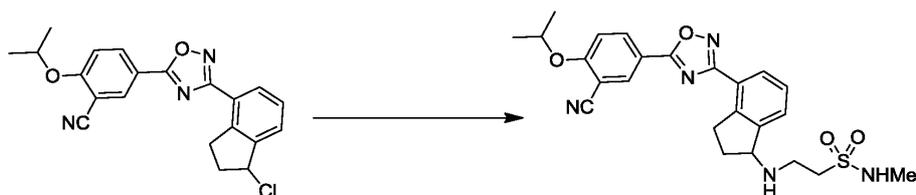
Получали, используя общую методику 2, из трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{31}H_{37}N_5O_4$ : 543,7; обнаруж. 544,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,82$  мин.

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-1H-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-1H-инден-1-ил)амино)-N-метилэтансульфонамид (соединение 45)

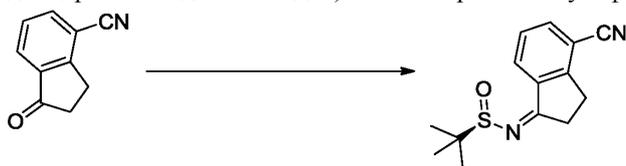


Получали, используя общую методику 2. 5-(3-(1-Хлор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил (152 мг, 0,4 ммоль) растворяли в DMA (2 мл) и обрабатывали гидрохлоридом 2-амино-N-метилэтансульфамида (209 мг, 1,2 ммоль), бромидом натрия (123 мг, 1,2 ммоль) и диизопропилэтиламином (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-1Н-инден-1-ил)амино)-N-метилэтансульфон-амида 45 в виде коричневого масла. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 481,2; обнаруж. 482,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,56 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-1Н-инден-1-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (INT-4)



К 1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-4-карбонитрилу INT-1 (42,5 г, 0,27 моль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (36,0 г, 0,30 моль) в толуоле (530 мл) добавляли тетраэтоксид титана (84,1 мл, 92,5 г, 0,40 моль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Сырой (R)-N-(4-циано-2,3-дигидро-1Н-инден-1-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид INT-4 использовали непосредственно на следующей стадии эксперимента. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS: 260,3; обнаруж. 261,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,19 мин.

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



В колбу, содержащую сырую суспензию (R)-N-(4-циано-2,3-дигидро-1Н-инден-1-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида INT-4 в атмосфере N<sub>2</sub>, добавляли ТГФ (1,0 л) и реакционную смесь охлаждали до -78°C. Добавляли боргидрид натрия (40,9 г, 1,08 моль) 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 EA (1,5 л) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органические слои декантировали и промывали последовательно насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические слои сушили MgSO<sub>4</sub> и отфильтровывали через слой MgSO<sub>4</sub>. Фильтрат концентрировали с получением 52,9 г сырого (R)-N-((R)-4-циано-2,3-дигидро-1Н-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 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 262,3; обнаруж. 263,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,99 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (d, J=7,7, 1H), 7,56 (t, J=6,8, 1H), 7,36 (t, J=7,7, 1H), 4,97 (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-1Н-инден-1-ил)-4-карбонитрил (INT-6)



К сырому (R)-N-(R)-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду INT-5 (52,9 г, 0,20 моль) в MeOH (200 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (152,0 мл, 0,60 моль), 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-1H-инден-1-ил)-4-карбонитрила INT-6. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: 158,2; обнаруж. 142,0 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,84 мин.

<sup>1</sup>H 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).

<sup>13</sup>C 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 1N NaHCO<sub>3</sub> и ДХМ. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: 158,2; обнаруж. 142,0 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0,83 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,23 (dd, J=17,4, 9,8, 1H), 4,35 (t, J=7,6, 1H), 3,11 (ddd, J=16,8, 8,7, 3,2, 1H), 2,89 (dt, J=16,9, 8,5, 1H), 2,53 (dddd, J=12,8, 8,1, 7,3, 3,2, 1H), 1,70 (dtd, J=12,8, 8,8, 8,0, 1H).

<sup>13</sup>C 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-1H-инден-1-ил)-4-карбонитрил элюировали, используя 5% EtOH в гексане, плюс 0,05% ТЭА: 95% ee, t<sub>R</sub> = 23,02 мин. (S)-энантиомер INT-7 получали аналогичным образом, используя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид. t<sub>R</sub> 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-1H-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, органические слои сушили MgSO<sub>4</sub> 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, горячую смесь отфильтровывали через слой целита/силикагеля. Фильтрат концентрировали и перекристаллизовывали из EA (50 мл) и гексана (150 мл) с получением 12,93 г (84%) (R)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамата INT-8 в виде беловатого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 258,3; обнаруж. 281,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,45 мин. Элементный анализ для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C расчит. = 69,74%; обнаруж. = 69,98%. H расчит. = 7,02%; обнаруж. = 7,14%. N расчит. = 10,84%; обнаруж. = 10,89%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

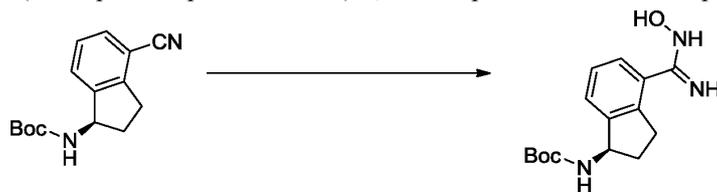
<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 155,52, 146,68, 146,32, 130,89, 128,70, 127,63, 117,51, 107,76, 77,98, 55,09, 31,88, 29,11, 28,19.

Хиральная ВЭЖХ: (R)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат элюировали, используя 2,5% EtOH в гексане: >99,9% ee, t<sub>R</sub> = 19,36 мин. (S)-Энантиомер INT-9 получали аналогичным образом, используя (S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-карбонитрил HCl. t<sub>R</sub> для (S)-энантиомера = 28,98 мин.

Общая методика 3. Получение инданамидоксимов.

К (R)- или (S)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамату (1 эквив.) в EtOH (0,56M) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (3 экв.) и ТЭА (3 экв.), 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)



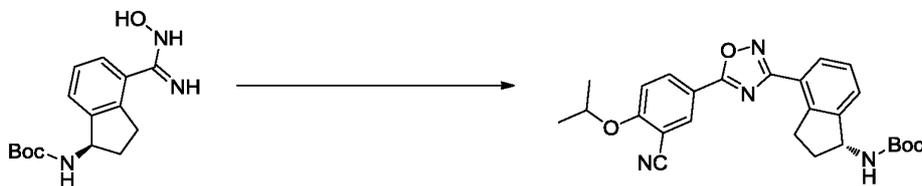
Получали, используя общую методику 3. К (R)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамату INT-8 (15,0 г, 58,2 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (12,1 г, 174,2 ммоль) и ТЭА (17,6 мл, 174,2 ммоль), реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Растворители удаляли и полученное белое твердое вещество разделяли между водой и ДХМ. Органические слои сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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) расчит. для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 291,4; обнаруж. 292,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,04 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 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 инданоксадиазоламинами.

Раствор подходящей кислоты (1 экв.), HOBt (1,3 экв.) и EDC (1,3 экв.) в DMF (0,08M в кислоте) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. После окончания образования комплекса HOBt-кислота (1-3 ч) к смеси добавляли (R)- или (S)-амидоксим (1,1 экв.). 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 NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EA. Объединенные органические экстракты сушили, концентрировали и очищали хроматографией (EA/гексан) или использовали непосредственно. Оксадиазол обрабатывали HCl (5N в диоксане, 5 экв.) при 50-60°C в течение 0,5-6 ч. Реакционную смесь можно экстрагировать (ДХМ/NaHCO<sub>3</sub>) или полученную соль HCl концентрировали, суспендировали в Et<sub>2</sub>O 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 HOBt (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 HOBt-кислота. Добавляли (R)-трет-бутил 4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат INT-10 (10,0 г, 34,3 ммоль), 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 NaHCO<sub>3</sub> и органический слой собирали и сушили MgSO<sub>4</sub>. 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 NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 460,5; обнаруж. 483,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,25 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>R</sub> = 13,33 мин. (S)-энантиомер INT-13 получали аналогичным образом, используя (S)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат, используя общие методики 3 и 4 (t<sub>R</sub> для (S)-энантиомера = 16,31 мин).

Гидрохлорид (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-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-1H-инден-1-илкарбамату (12,8 г, 27,8 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли 4N 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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 в виде соли HCl. LCMS-ESI (m/z): расчит. для: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 360,4; обнаруж. 383,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,49 мин. Элементный анализ и ЯМР спектр определены для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl·0,5H<sub>2</sub>O; 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%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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.

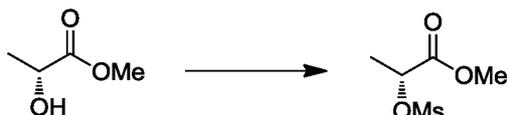
Хиральная ВЭЖХ свободного основания: (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил элюировали, используя 15% изо-PrOH в гексане, плюс 0,3% DEA: > 99,9% ee, t<sub>R</sub> = 30,80 мин. (S)-5-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 50 получали аналогичным образом из (S)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамата: >99,9% ee, t<sub>R</sub> для (S)-энантиомера = 28,58 мин.

Общая методика 5. Алкилирование инданаминов.

К 0,2M раствору (R)- или (S)-инданамина в CH<sub>3</sub>CN (0,15M) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 экв.) и подходящий алкилгалогенид или мезилат (1,1 экв.). В некоторых случаях также добавляли ТЭА (1,1 экв.). 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 EA 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

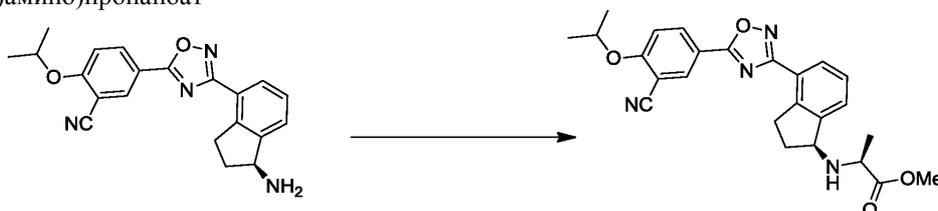


Перемешиваемый раствор (R)-метил 2-гидроксипропаноата (1,0 г, 9,61 ммоль) в толуоле (15 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,82 мл, 10,6 ммоль). Через 2 ч раствор нагревали до комнатной температуры и далее перемешивали в течение 45 мин. Полученный тяжелый белый осадок удаляли вакуумной фильтрацией и прозрачный раствор концентрировали с получением 1,75 г (99%) (R)-метил 2-((метилсульфонил)окси)пропаноата в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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

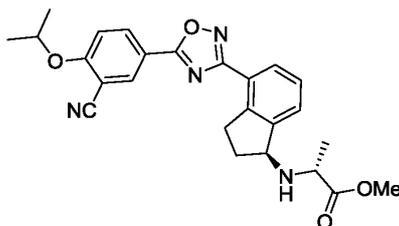


Получали, используя общую методику 5. К раствору (S)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50 (75,0 мг, 0,21 моль) в CH<sub>3</sub>CN (290 мл) добавляли

(R)-метил 2-((метилсульфонил)окси)пропаноат (75,8 мг, 0,42 ммоль) и  $K_2CO_3$  (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), смесь нагревали в течение дополнительно 0,5 ч при 150°C. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в ДХМ и хроматографировали (EA/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-1H-инден-1-ил)амино)пропаноата в виде белого порошка. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{25}H_{26}N_4O_4$ : 446,5; обнаруж. 447,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,61$  мин.

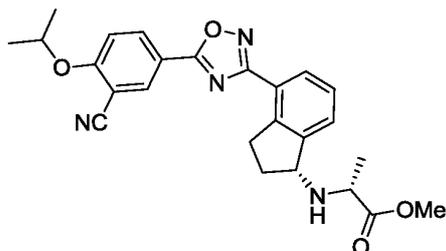
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 - 8,40 (m, 1H), 8,37 - 8,30 (m, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 4,88 - 4,71 (m, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (s, 3H), 3,55 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 2H), 2,52 - 2,35 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (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-1H-инден-1-ил)амино)пропаноат



Получали, используя общую методику 5. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{25}H_{26}N_4O_4$ : 446,5; обнаруж. 447,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,61$  мин.

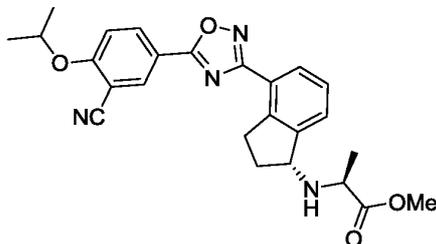
(R)-Метил 2-(((R)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пропаноат



Получали, используя общую методику 5. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{25}H_{26}N_4O_4$ : 446,5; обнаруж. 447,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,61$  мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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).

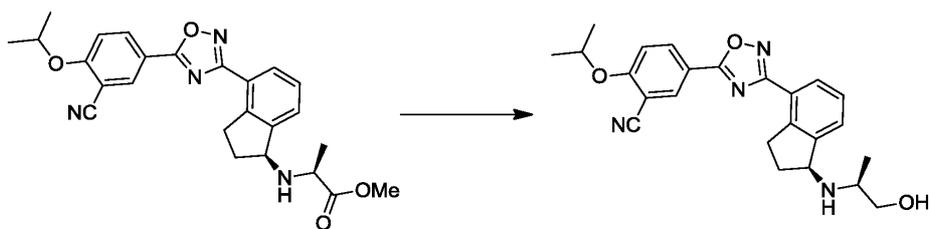
(S)-Метил 2-(((R)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пропаноат



Получали, используя общую методику 5. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{25}H_{26}N_4O_4$ : 446,5; обнаруж. 447,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,65$  мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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)

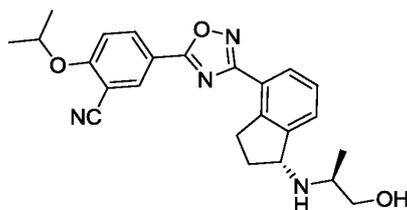


К раствору (S)-метил 2-(((S)-4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пропаноата (33 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (2 мл) при 0°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (14 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры через 1 ч. Добавляли дополнительное количество NaBH<sub>4</sub> (~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 (2×). Объединенные органические слои сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 418,5; обнаруж. 419,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,56 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>R</sub> = 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)

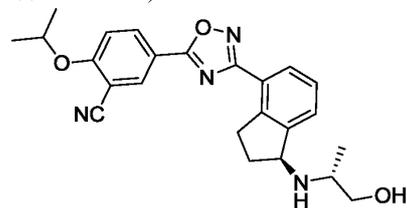


Получали аналогично соединению 53 с получением 5-(3-((R)-1-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 54. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 418,5; обнаруж. 419,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,52 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>R</sub> = 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)

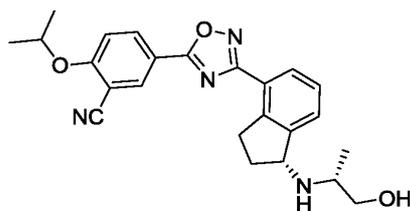


Получали аналогично соединению 53 с получением 5-(3-((S)-1-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 55. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 418,5; обнаруж. 419,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,52 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>R</sub> = 29,36 мин.

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

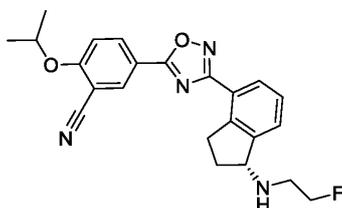


Получали аналогично соединению 53 с получением 5-(3-((R)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 56. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{25}H_{26}N_4O_4$ : 418,5; обнаруж. 419,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,52$  мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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-1H-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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49, 2-фторэтилметансульфоната,  $K_2CO_3$  и ТЭА при микроволновом излучении при  $140^\circ C$  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)  $\delta$  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).

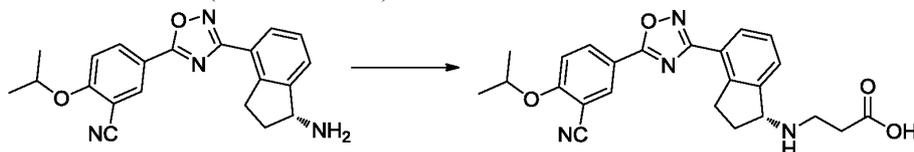
Общая методика 6. Получение индановых кислот.

К раствору (R)- или (S)-инданамина (1экв.) в  $CH_3CN$  (0,1M) добавляли  $K_2CO_3$  (3 экв.) и бромметилловые эфиры (1 экв.) или мезилатметилловые эфиры (1 экв.). Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ C$  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. Инданметилловый эфир растворяли в EtOH (0,03M) и добавляли водный раствор NaOH (11,8M). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при  $40^\circ C$ . 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-1H-инден-1-ил)амино)пропановая кислота (соединение 62)



Получали, используя общую методику 6. К раствору (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-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  $80^\circ C$  в течение 30 мин и повторяли четыре раза при  $80^\circ C$  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  $MgSO_4$  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-1H-инден-1-ил)амино)пропаноата в виде твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{25}H_{26}N_4O_4$ : 446,5; обнаруж. 447,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,61$  мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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-1H-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 H<sub>2</sub>O. Органические слои 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-1H-инден-1-ил)амино)пропановой кислоты 62. LCMS-ESI (m/z): расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 432,5; [M+H]<sup>+</sup> обнаруж. 433,20, t<sub>R</sub> = 2,51 мин.

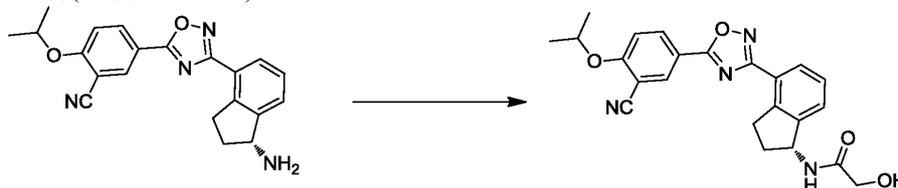
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (d, J=2,1, 1H), 8,45 - 8,40 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J=9,0, 1H), 5,06 - 4,92 (m, 2H), 3,69 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 1H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,0, 6H).

Общая методика 7. Получение инданамидов конденсацией кислоты.

К подходящей кислоте (1,1 экв.) в DMF (0,04M) добавляли HOBt (1,3 экв.) и EDC (1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч или до полной активации кислоты. (R)- или (S)-инданамин (1 экв.) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EA и промывали NaHCO<sub>3</sub>. Полученные объединенные органические слои сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные водные слои снова экстрагировали EA. Полученные объединенные органические слои сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 418,5; обнаруж. 419,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,47 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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),

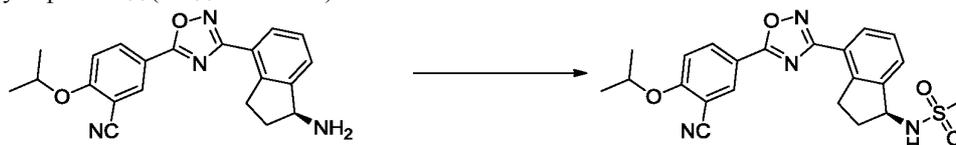
<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,11, 171,21, 168,78, 162,78, 144,48, 143,21, 134,11, 133,88, 128,56, 127,42, 126,83, 123,29, 116,76, 115,26, 113,55, 103,90, 72,77, 62,25, 54,00, 33,52, 31,71, 21,72.

Общая методика 8А. Получение индансульфонамидов через сульфонилхлориды.

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-инданамина (1 экв.) в ДХМ (0,05M) добавляли ТЭА (2 экв.) и подходящий сульфонилхлорид (2 экв.) 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-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метансульфонамида 69. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 438,1; обнаруж. 439,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,70 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)этансульфонамид (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 температуры 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-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)этансульфонамида INT-14 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 450,1; обнаруж. 473,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,84 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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.

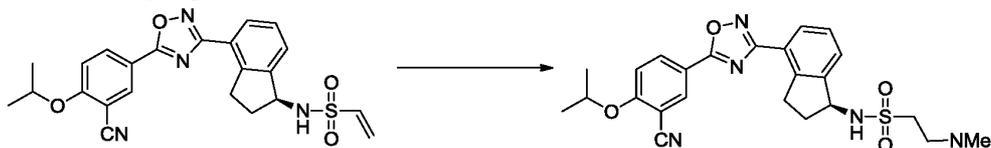
(R)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)этансульфонамид получали аналогично из (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49.

Общая методика 8В. Получение индансульфонамидов реакцией Михаэлиса.

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-инданвинилсульфонамида (1 экв.) в DMF (0,1M) добавляли подходящий амин (10 экв.). 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-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(диметиламино)этансульфонамид (соединение 78)

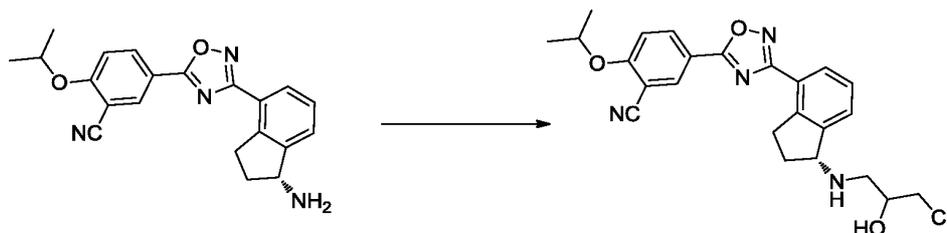


Получали, используя общую методику 8В. К раствору (S)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)этансульфонамида INT-14 (22,50 мг, 0,05 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли 2N метиламин в ТГФ (0,25 мл, 0,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 17,6 мг (58%) соли ТФУК (S)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(диметиламино)этансульфонамида 78 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 495,2; обнаруж. 496,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,65 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

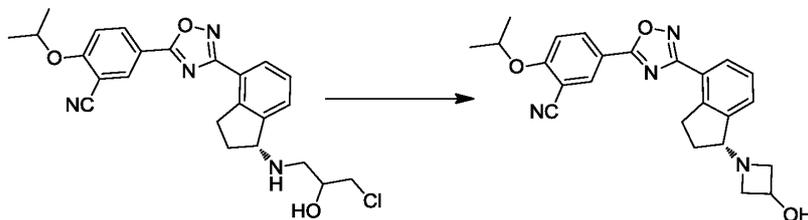
<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,96, 168,45, 162,75, 143,40, 142,55, 133,90, 128,76, 127,46, 126,98, 123,19, 116,53, 115,28, 113,59, 103,68, 72,82, 58,75, 52,07, 48,41, 43,38, 33,89, 31,39, 21,72.

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<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 452,9; обнаруж. 453,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 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-((1R)-1-(3-хлор-2-гидроксипропиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил INT-15 (77,0 мг, 0,17 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 83 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 416,5; обнаруж. 417,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 6,19 мин (способ 2).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрил 84 получали аналогично из (S)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 50.

Общая методика 9. Алкилирование цианоинданаминов.

В высушенную в печи колбу в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли (R)- или (S)-цианоинданамины (1 экв.) в безводном DMF (0,14M). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли гидрид натрия (5 экв., 60% в масле, 160,6 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2,75 ч добавляли алкилгалогенид. 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<sub>3</sub> при 0°C. После прекращения выделения газа реакционную смесь экстрагировали EA. Органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили MgSO<sub>4</sub> 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-1H-инден-1-ил)карбамат (INT-16)



Получали, используя общую методику 9. В высушенную в печи колбу в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли

(R)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат INT-8 (8,3 г, 32,1 ммоль) в безводном DMF (240 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли гидрид натрия (3,8 г, 60% в масле, 160,6 ммоль). После перемешивания при 0°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<sub>3</sub> при 0°C. После прекращения выделения газа реакционную смесь экстрагировали EA. Органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили MgSO<sub>4</sub> 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-1H-инден-1-ил)карбамата INT-16 в виде бесцветного масла. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si: 416,6; обнаруж. 317,2 [M-Вос]<sup>+</sup> и 439,0 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,04 мин (способ 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J=7,6, 1H), 7,38- 7,32 (m, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 1H), 5,69 (s, 0,5H), 5,19 (s, 0,5H), 3,70 (ddd, J=48,8, 26,6, 22,9, 1,5H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,17 (ddd, J=16,7, 9,4, 2,2, 2H), 2,93 (m, 1,5H), 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-1H-инден-1-ил)карбамат INT-17 получали аналогично, используя INT-9.

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



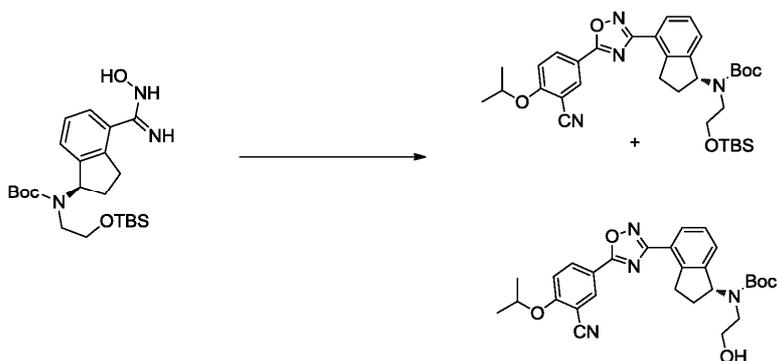
Получали, используя общую методику 3. К раствору (R)-трет-бутил 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил(4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата INT-16 (12,0 г, 28,9 ммоль) в EtOH (120 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли гидросиламин-HCl (6,0 г, 86,5 ммоль) и триэтиламин (13,4 мл, 9,7 г, 86,5 ммоль). 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 NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 11,8 г (R)-трет-бутил 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил (4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-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 C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si: 449,7; обнаруж. 350,2 [M-Вос]<sup>+</sup> и 472,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1,79 мин (способ 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 5,69 (s, 0,5H), 5,19 (s, 0,5H), 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-1H-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-1H-инден-1-ил)карбамат и (R)-трет-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-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-гидрокарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-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 1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил (4-(N-(3-циано-4-изопропоксибензоилокси)карбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-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 NaHCO<sub>3</sub> (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 MgSO<sub>4</sub> 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-1H-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-1H-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) расчит. для C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si: 618,8; обнаруж. 519,2 [M-Boc]<sup>+</sup> и 641,3 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 7,30 мин (способ 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

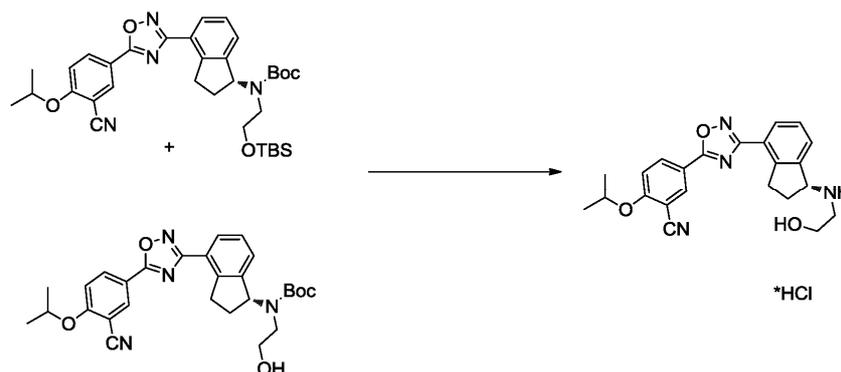
<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 173,02, 169,00, 162,75, [156,22, 155,52], [145,18, 144,12], [143,39, 142,76], 134,16, 133,89, 128,20, [128,01, 127,85], [127,04, 126,90], 126,43, 123,31, 116,93, 115,30, 113,55, 103,96, [79,95, 79,68], 72,73, 67,61, 63,42, [61,91, 61,77], 60,99, 46,11, 31,78, [30,47, 29,87], [28,55, 28,26], 25,93, 21,75, 18,30, 0,00, -5,37.

INT-22: LCMS-ESI расчит. для C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 504,6; обнаруж. 527,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,65 мин (способ 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-1H-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-1H-инден-1-ил(2-гидроксиэтил)карбамат INT-24 получали аналогичным образом.

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



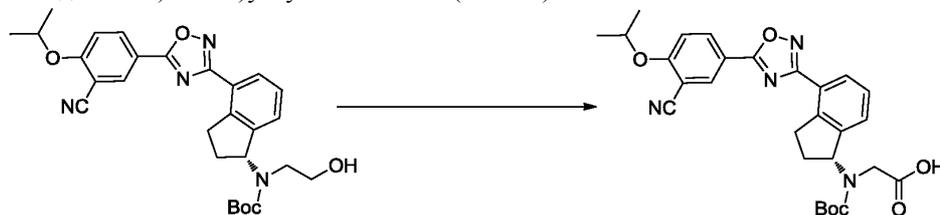
К раствору (R)-трет-бутил 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил(4-(5-(3-циано-4-изопропокси-фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата INT-21 и (R)-трет-бутил 4-(5-(3-циано-4-изопропокси-фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил(2-гидроксиэтил)карбамата INT-22 (13,9 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 Et<sub>2</sub>O (75 мл). Осадок собирали фильтрацией, промывали Et<sub>2</sub>O 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) расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 404,5; обнаруж. 405,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,44 мин.

<sup>1</sup>H 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).

<sup>13</sup>C 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 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl: C расчит. для = 62,65%; обнаруж. = 62,73%; H расчит. для 5,71%; обнаруж. 5,60%; N расчит. для 12,71%; обнаруж. 12,64%; Cl расчит. 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<sub>R</sub> = 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-изопропокси-фенил)-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-изопропокси-фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил(2-гидроксиэтил)карбамата INT-24: >99,9% ee, t<sub>R</sub> для (S)-энантиомера = 35,86 мин.

(R)-2-(трет-Бутоксикарбонил(4-(5-(3-циано-4-изопропокси-фенил)-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-изопропокси-фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил(2-гидроксиэтил)карбамат INT-22 (4,8 г, 9,5 ммоль) растворяли в CH<sub>3</sub>CN (48 мл) и 0,67M 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 ч. 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 2,0N NaOH (12 мл). Реакцию гасили выливанием в охлажденный льдом раствор сульфата натрия (2,9 г в 50 мл воды) и температуру поддерживали ниже 20°C. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли Et<sub>2</sub>O (50 мл) и органический слой отделяли и выгружали. Водный слой подкисляли 1,0N HCl (55 мл) до значения pH 3,0 и экстрагировали EA (3×100 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub> 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-1H-инден-1-ил)амино)уксусной кислоты INT-25 в виде белой пены. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 518,2; обнаруж. 541,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,97 мин.

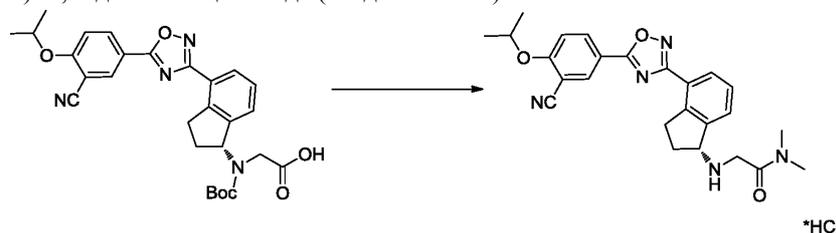
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,08 - 7,94 (m, J=6,9 Гц, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 2H), 7,03 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,85 (t, J=7,9 Гц, 0,6H), 5,51 (t, J=7,8 Гц, 0,4H), 4,70 (hept, J=6,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J=17,1 Гц, 0,4H), 3,69 (d, J=18,0 Гц, 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 Вос-защищенной (R)- или (S)-инданаминокислоте (1 экв.) в DMF (2M) добавляли HOBt (3 экв.) и EDC (3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли амин (3 экв.) 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 MgSO<sub>4</sub>. Твердое вещество растворяли в 4M 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)

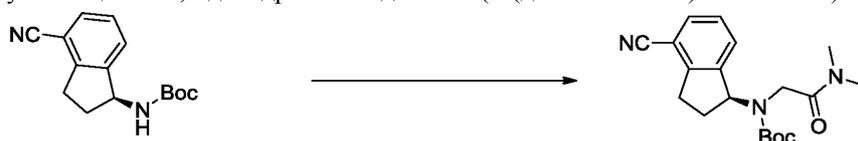


Получали, используя общую методику 10. К 4,9 г (9,5 ммоль) (R)-2-(трет-бутоксикарбонил(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)уксусной кислоты INT-25 в DMF (20 мл) добавляли HOBt (4,4 г, 28,5 ммоль) и EDC (5,5 г, 28,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 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 MgSO<sub>4</sub> и отфильтровывали.

Добавляли 4M 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 Et<sub>2</sub>O/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 C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 445,5; обнаруж. 446,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,52 мин. Элементный анализ C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·Cl·H<sub>2</sub>O: 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%. <sup>1</sup>H 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). <sup>13</sup>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-1H-инден-1-иламино)-N,N-диметилацетамид элюировали, используя 15% изо-PrOH в гексане плюс 0,3% DEA: 98,5% ee, t<sub>R</sub> = 41,19 мин. (S)-2-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-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-1H-инден-1-ил)амино)уксусной кислоты, t<sub>R</sub> для (S)-энантиомера = 34,35 мин. Альтернативный способ описан ниже.

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

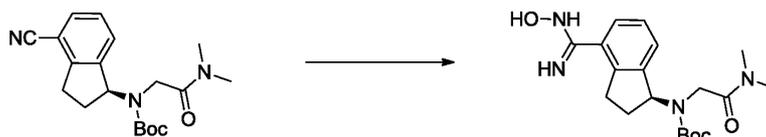
(S)-трет-Бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамат



Получали, используя общую методику 9. К раствору (S)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-

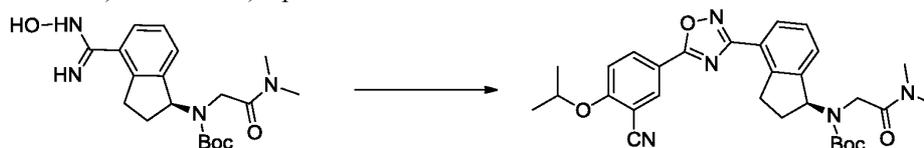
1-илкарбамата INT-9 (3,0 г, 1,16 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaH (1,39 г 60% дисперсии в минеральном масле, 34,8 ммоль) при 0°C при перемешивании в течение 3 ч, затем добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (2,82 г, 23,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили водой (3 мл) при 0°C. Смесь разделяли между EA (3×20 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-1H-инден-1-ил-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>; 343,4; обнаруж. 366,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,16 мин.

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



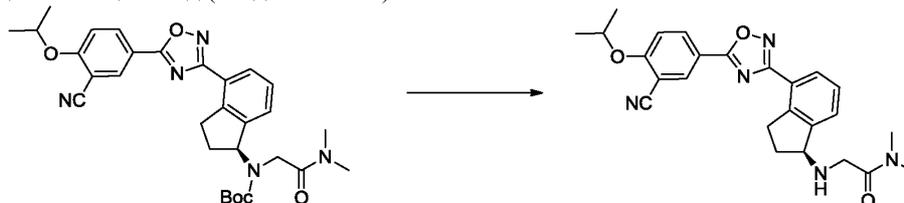
Получали, используя общую методику 3. К раствору (S)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата (3,8 г, 11,07 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (1,92 г, 27,67 ммоль) и триэтиламин (2,8 г, 27,67 ммоль). Реакционный раствор нагревали при 85°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разделяли между ДХМ (3×10 мл) и водой (10 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением 4,10 г (87,7%) (S)-трет-бутил 2-(диметиламино)-2-оксоэтил(4-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата, который имел чистоту 65%, и его использовали непосредственно на следующей стадии эксперимента. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; 376,45; обнаруж. 377,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 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-1H-инден-1-ил)карбамат (3,82 г, 6,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разделяли между EA (3×10 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органические слои объединяли, сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением промежуточного соединения (S)-трет-бутил 4-(N-(3-циано-4-изопропоксибензоилокси)карбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил (2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата. Это промежуточное соединение (3,2 г, 5,68 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и нагревали при 95°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли NaHCO<sub>3</sub> (30 ммоль) и экстрагировали EA (3×15 мл). Органическую фазу сушили MgSO<sub>4</sub> 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-1H-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-1H-инден-1-ил-амино)-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-1H-инден-1-ил-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)карбамата (2,36 г, 4,33 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (10 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем суспендировали в Et<sub>2</sub>O. 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-1H-инден-1-иламино)-N,N-диметилацетамида 91,

который имел чистоту 95%. Материал может быть далее перекристаллизован из изопропанола. LCMS-ESI ( $m/z$ ) рассчит. для  $C_{25}H_{27}N_5O_3$ : 445,51; обнаруж. 446,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,55$  мин.

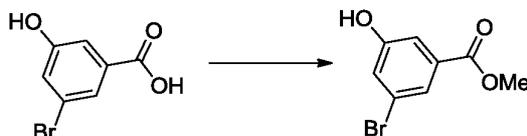
$^1H$  ЯМР и  $^{13}C$  для  $C_{25}H_{28}N_5O_3Cl$ : (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,46 (s, 2H), 8,53 (d,  $J=2,3$ , 1H), 8,42 (dd,  $J=9,0$ , 2,3, 1H), 8,17 (d,  $J=7,6$ , 1H), 7,97 (d,  $J=7,6$ , 1H), 7,67 - 7,51 (m, 2H), 4,99 (hept,  $J=6,1$ , 1H), 4,90 (s, 1H), 4,12 (d,  $J=16,0$ , 1H), 4,04 (d,  $J=16,0$ , 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).

$^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО)  $\delta$  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-1H-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-1H-инден-1-иламино)-N,N-диметилацетамид 90 может быть получен аналогично из (R)-трет-бутил 4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамата.  $t_R$  для (R)-энантиомера = 41,19 мин.

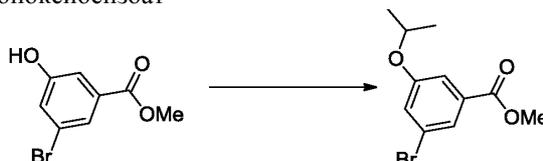
Соединения 92-101 и 252 получали, используя общую методику 4.

Метил 3-бром-5-гидроксibenзоат



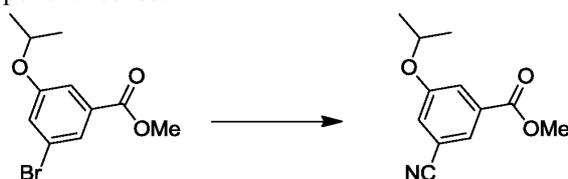
В колбу, содержащую 3-бром-5-гидроксibenзойную кислоту (2,0 г, 9,2 ммоль), в безводном MeOH (10 мл) при 0°C в атмосфере  $N_2$  добавляли AcCl (912 мкл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь разбавляли EA и промывали  $NaHCO_3$ . Органические слои сушили и концентрировали с получением 2,1 г (97%) метил 3-бром-5-гидроксibenзоата в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI ( $m/z$ ) рассчит. для  $C_8H_7BrO_3$ : 231,04; обнаруж. 232,9  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,06$  мин.

Метил 3-бром-5-изопропоксибензоат



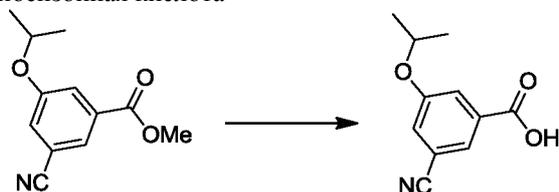
В колбу, содержащую метил 3-бром-5-гидроксibenзоат (2,1 г, 8,9 ммоль), в безводном DMF (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (2,47 г, 17,9 ммоль) и 2-йодпропан (1,07 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение ночи, затем разбавляли EA и промывали  $NaHCO_3$ . Органические слои сушили и концентрировали с получением 1,81 г (75%) метил 3-бром-5-изопропоксибензоата в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI ( $m/z$ ) рассчит. для  $C_{11}H_{13}BrO_3$ : 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  $Pd(PPh_3)_4$  (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  $Pd(PPh_3)_4$  (100 мг, 0,09 ммоль) и реакционную смесь дегазировали и перемешивали в течение ночи при 65°C. Реакционную смесь разбавляли EA и промывали  $NaHCO_3$ . Органические слои сушили и концентрировали с получением сырого масла, которое разбавляли в ДХМ и очищали хроматографией (EA/гексан) с получением 1,19 г (82%) метил 3-циано-5-изопропоксибензоата в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI ( $m/z$ ) рассчит. для  $C_{12}H_{13}NO_3$ : 219,2; обнаруж. 220,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,60$  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 EA. Объединенные органические слои сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 920 мг (83%) 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоты в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. 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.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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) рассчит. 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) рассчит. 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) рассчит. 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.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ : 214,7; обнаруж. 215,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 3,22$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 циклопропилметилбромид в соответствии с методикой, описанной для получения метил 3-бром-5-изопропоксибензоата. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ : 285,1; не наблюдали m/z,  $t_{\text{R}} = 3,96$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : 231,3; не наблюдали m/z,  $t_{\text{R}} = 3,97$  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  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ : 217,2; не наблюдали m/z,  $t_{\text{R}} = 2,92$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}_3$ : 299,0; не наблюдали m/z,  $t_{\text{R}} = 4,08$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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) рассчит. для  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3$ : 245,2; не наблюдали m/z,  $t_{\text{R}} = 4,43$  мин.

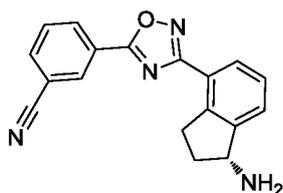
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H).

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) рассчит. для  $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_3$ : 231,1; не наблюдали m/z,  $t_{\text{R}} = 2,38$  мин.

(R)-3-(3-(1-Амино-2.3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрил (соединение 92)

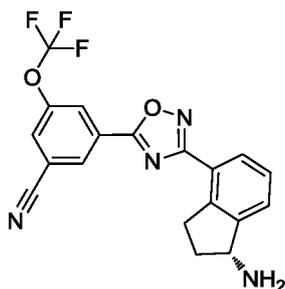
035768



Получали из 3-цианобензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{18}H_{14}N_4O$ : 302,3; обнаруж. 286,1  $[M-NH_2]^+$ ,  $t_R = 0,78$  мин.

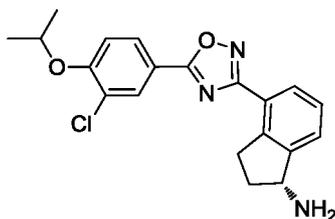
$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,67 - 8,60 (m, 1H), 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=0,4$  Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,12 - 2,93 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,12 - 1,89 (m, 1H), 1,76 - 1,59 (m, 1H).

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



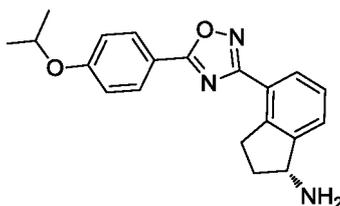
Получали из 3-циано-5-(трифторметокси)бензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{19}H_{13}F_3N_4O_2$ : 386,3; обнаруж. 370,0  $[M-NH_2]^+$ ,  $t_R = 2,61$  мин.

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



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

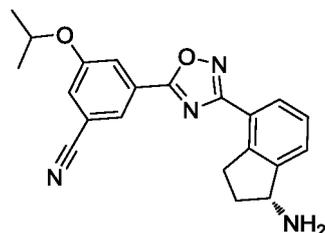
(R)-4-(5-(4-Изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин (соединение 96)



Получали из 4-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) рассчит. 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,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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).

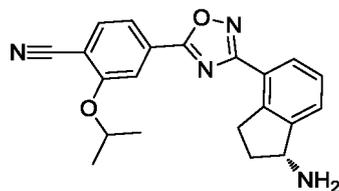
(R)-3-(3-(1-Амино-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-изопропоксибензонитрил (соединение 97)



Получали из 3-циано-5-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI

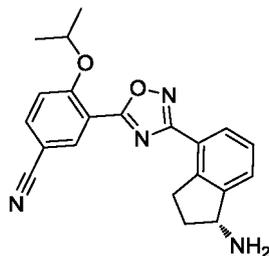
(m/z) рассчит. для  $C_{21}H_{20}N_4O_2$ : 360,4; обнаруж. 344,1  $[M-NH_2]^+$ ,  $t_R = 2,59$  мин.

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



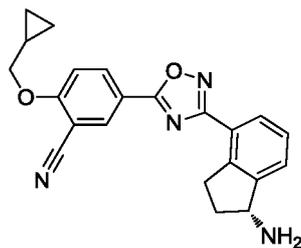
Получали из 4-циано-3-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{21}H_{20}N_4O_2$ : 360,4; обнаруж. 344,1  $[M-NH_2]^+$ ,  $t_R = 2,52$  мин.

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



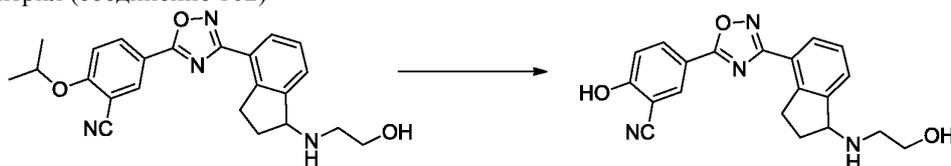
Получали из 5-циано-2-изопропоксибензойной кислоты, используя общую методику 4. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{21}H_{20}N_4O_2$ : 360,4; обнаруж. 344,1  $[M-NH_2]^+$ ,  $t_R = 1,86$  мин.

(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) рассчит. для  $C_{22}H_{20}N_4O$ : 372,4; обнаруж. 356,1  $[M-NH_2]^+$ ,  $t_R = 1,61$  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)



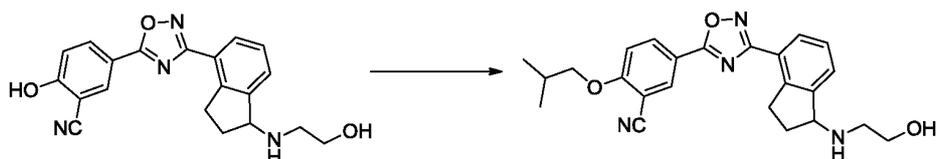
К 5-(3-(1-((2-гидроксиэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрилу (15,0 мг, 0,37 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли  $BCl_3$  (1,85 мл 1M раствора в ДХМ). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали, и остаток очищали хроматографией (ДХМ/MeOH) с получением 900,0 мг (67%) 2-гидрокси-5-(3-(1-((2-гидроксиэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 102 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{20}H_{18}N_4O_3$ : 362,4; обнаруж. 363,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,13$  мин. Энантимерно чистые материалы могут быть получены аналогично из (R)- или (S)-5-(3-(1-((2-гидроксиэтиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила.

Общая методика 11. Алкилирование фенолов.

К раствору инданфенола (1 экв.) в DMA (0,75M) добавляли подходящий алкилгалогенид (2 экв.) и карбонат калия (3 экв.). Смесь перемешивали в течение 6 ч при 75°C до исчезновения исходного фенола по данным ТСХ. Растворитель упаривали, и смесь экстрагировали EA и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили  $MgSO_4$ , 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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изобутоксibenзонитрил (соединение 103)



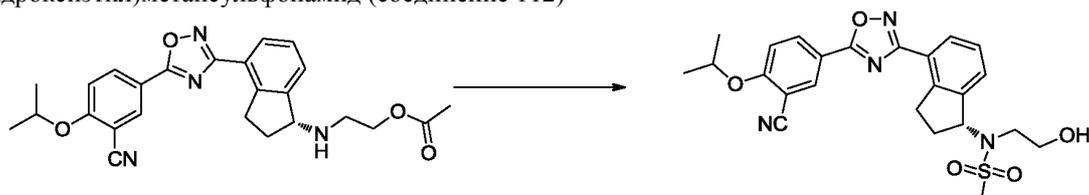
Получали, используя общую методику 11. К раствору 2-гидрокси-5-(3-(1-(2-гидроксиэтиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 102 (15,0 мг, 0,041 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (16,9 мг, 0,12 ммоль) и 1-бром-2-метилпропан (11,3 мг, 0,08 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч при 75°C. Растворитель упаривали и смесь разделяли между EA и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили  $MgSO_4$ , отфильтровывали, и растворитель упаривали. Конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6,31 мг (37%) 5-(3-(1-((2-гидроксиэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изобутоксibenзонитрила 103 в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для  $C_{24}H_{16}N_4O_3$ : 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 экв.) при 0°C в ДХМ (0,04M) добавляли подходящий алкилгалогенид, хлорангидрид кислоты или сульфонилхлорид (1,5 экв.). Добавляли триэтиламин (2 экв.) 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 (2x1 мл) и объединенные экстракты сушили  $MgSO_4$ . 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) рассчит. для  $C_{26}H_{28}N_4O_6S$ : 524,2; обнаруж. 547,1  $[M+Na]^+$ ,  $t_R = 3,82$  мин.

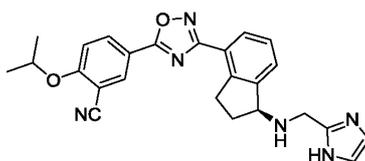
К раствору (R)-2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метилсульфонамида)этилацетата (12 мг, 0,22 ммоль) в смеси 1:1 MeOH/ $H_2O$  добавляли  $K_2CO_3$  (9,48 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали 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) рассчит. для  $C_{24}H_{26}N_4O_5S$ : 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 экв.) в MeOH (0,01M) добавляли уксусную кислоту (0,01 экв.) и подходящий альдегид (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25-50°C до окончания образования имина (2-18 ч). Добавляли боргидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия (10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания восстановления (2-8 ч). Растворитель упаривали и к остатку добавляли  $NaHCO_3$ , затем экстрагировали EA. Органический слой собирали и сушили  $Mg_2SO_4$ . Конечный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

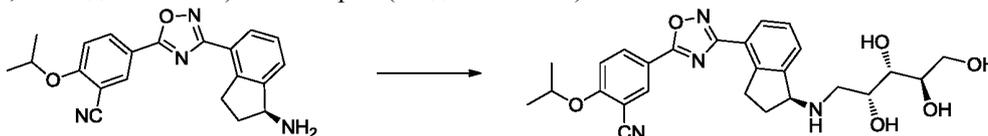
Соединения 119, 156-162 и 208-210 получали, используя общую методику 13.

(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)



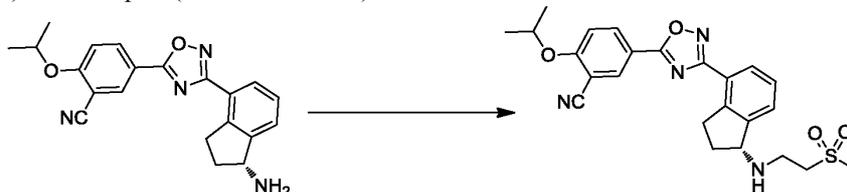
Получали, используя общую методику 13, из 1H-имидазол-2-карбальдегида, нагревая при 50°C в течение 2 ч, восстанавливая  $\text{NaBH}_4$  в течение 2 ч. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ : 440,5; обнаруж. 441,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R = 2,49$  мин.

2-Изопропокси-5-(3-((S)-1-((2R,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрохипентил)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-тетрагидрохипентаналь (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 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ . Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 8,68 мг (25%) 2-изопропокси-5-(3-((S)-1-((2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагидрохипентил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 119 в виде твердого вещества. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$ : 494,5; обнаруж. 495,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R = 2,42$  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-1H-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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 125. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 466,2; обнаруж. 467,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R = 2,58$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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.

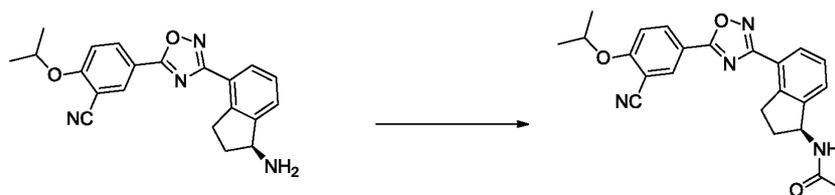
Соединение 126 получали аналогичным образом.

Общая методика 14. Получение инданамидов через хлорангидриды кислот.

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-инданамина (1 экв.) в ДХМ (0,25M) добавляли ТЭА (3 экв.) и подходящий хлорангидрид кислоты (1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали и сырой продукт выделяли после разделения между насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и ДХМ, затем насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  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-1H-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 NH<sub>4</sub>Cl и NaHCO<sub>3</sub>. Органические слои сушили MgSO<sub>4</sub>, 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-1H-инден-1-ил)ацетамида 139 в виде белых кристаллов. LCMS-ESI (m/z) рассчит. для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 402,2; обнаруж. 403,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 8,77 мин (способ 2). Элементный анализ определен для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; С рассчит. = 68,64%; обнаруж. = 68,54%. Н рассчит. = 5,51%; обнаруж. = 5,36%. N рассчит. = 13,92%; обнаруж. = 13,85%.

<sup>1</sup>H 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-1H-инден-1-ил)ацетамид элюировали, используя 10% изо-PrOH в гексане, плюс 0,3% DEA: >99,9% ee, t<sub>R</sub> = 15,09 мин. (R)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетамид 138 получали аналогично из (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49: >99,9% ee, t<sub>R</sub> для (R)-энантиомера = 16,44 мин.

Общая методика 15. Получение инданкарбаматов.

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-инданамина (1 экв.) в DMF (0,05M) добавляли DIEA (3 экв.) и подходящий хлорформиат (2 экв.) 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)

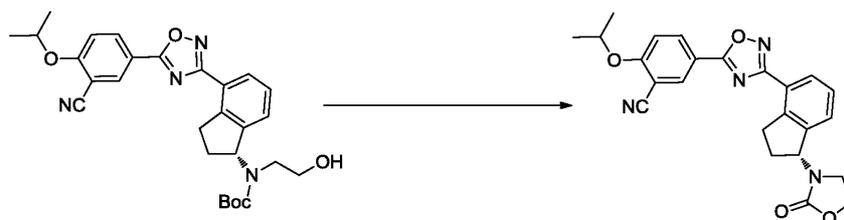


Получали, используя общую методику 15. К перемешиваемому раствору (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 (20,0 мг, 0,05 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (19,4 мг, 0,15 ммоль) и метилхлорформиат (9,5 мг, 0,1 ммоль) в течение 4 ч при комнатной 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) рассчит. для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 418,2; обнаруж. 419,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,85 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

<sup>13</sup>C 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)

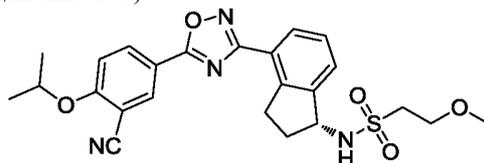


К перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил (4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)(2-гидроксиэтил)карбамата INT-22 в DMF (1 мл) добавляли NaH (6 мг, 0,15 ммоль, 60% раствор в минеральном масле). После перемешивания в течение 20 ч реакционную смесь разбавляли EA и промывали NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные водные экстракты снова экстрагировали EA. Объединенные органические экстракты сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензонитрила 154. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 430,5; обнаруж. 431,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,72 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-1H-инден-1-ил)-2-метоксиэтансульфонамид (соединение 163)



Получали, используя общую методику 8А. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 482,2; обнаруж. 505,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 9,57 мин (способ 2). Элементный анализ определяли для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S; С расчит. = 59,74%; обнаруж. = 59,34%; Н расчит. = 5,43%; обнаруж. = 5,37%; N расчит. = 11,61%; обнаруж. = 11,46%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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.

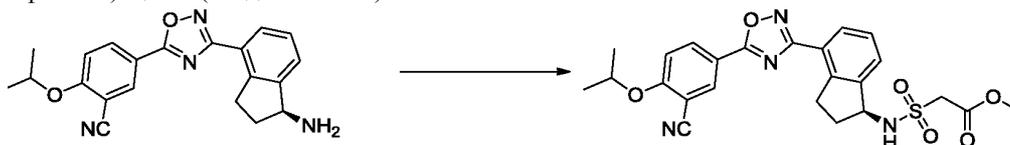
Хиральная ВЭЖХ: (R)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метоксиэтансульфонамид элюировали, используя метанол (хиральный способ 2): >99,9% ee, t<sub>R</sub> = 11,26 мин. (S)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метоксиэтансульфонамид 164 получали аналогичным образом: >99,9% ee, t<sub>R</sub> для (S)-энантиомера = 9,11 мин (хиральный способ 2).

Общая методика 16. Получение индансульфонамидных эфиров.

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-инданамина (1 экв.) в ДХМ (0,2М) добавляли сульфонилацетат (1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Сырую реакционную смесь разделяли между ДХМ и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, 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-1H-инден-1-ил)сульфамоил)ацетат (соединение 72)



Получали, используя общую методику 16. К перемешиваемому раствору (S)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-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 реакционную смесь разделяли между ДХМ и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили

MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (EA/гексан) с получением 0,21 г (42%) (S)-метил 2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)ацетата 72. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 496,1; обнаруж. 519,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,71 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

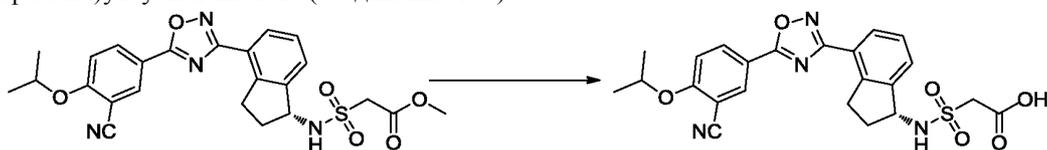
(R)-Метил 2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)ацетат получали аналогично из (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49.

Общая методика 17. Получение индансульфонамидов кислот.

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-индансульфонамидного эфира (1 экв.) в MeOH (0,2M) добавляли 6N NaOH (2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Сырую реакционную смесь концентрировали, затем разделяли между ДХМ/ПА и 1N HCl. Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, 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-1H-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-1H-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 реакционную смесь концентрировали, затем разделяли между ДХМ/ПА и 1N HCl. Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub> 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-1H-инден-1-ил)сульфамоил)уксусной кислоты 184. Аналитически чистый образец получали препаративной ВЭЖХ очисткой. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 482,1; обнаруж. 505,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 8,72 мин (способ 2).

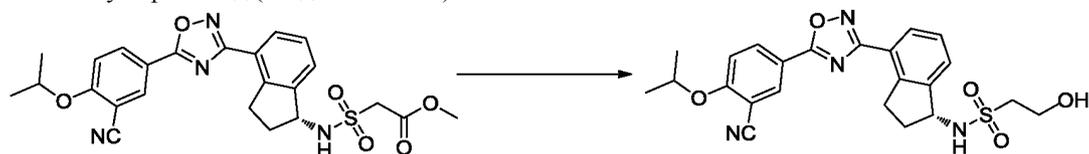
(S)-2-(N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)уксусную кислоту получали аналогично из (S)-метил 2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)ацетата.

Общая методика 18. Получение индансульфонамидов спиртов.

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-индансульфонамидного эфира (1 экв.) в ТГФ (0,06M) добавляли боргидрид натрия (4 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 75°C и по каплям добавляли метанол (1 экв.). Через 1 ч реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток разделяли между ДХМ и 0,5N HCl. Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали перекристаллизацией.

Соединения 186-188 получали, используя общую методику 18.

(R)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксибензил)-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-изопропоксибензил)-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 MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и перекристаллизовывали из метанола с получением 0,40 г (60%) (R)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида 186. LCMS-ESI (m/z) расчит. для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 468,2; обнаруж. 491,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 8,64 мин (способ 2). Элементный анализ определяли для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S; C расчит. = 58,96%; обнаруж. = 58,86%; H расчит. = 5,16%; обнаруж. = 5,08%; N расчит. = 11,96%; обнаруж. = 11,78%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>R</sub> = 8,59 мин.

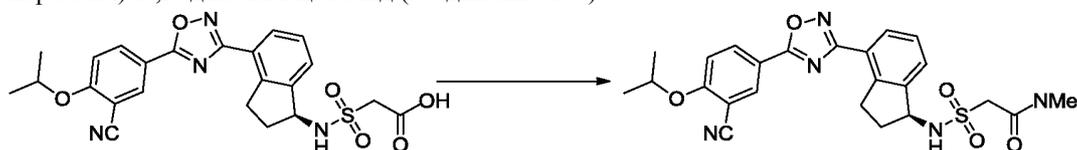
(S)-N-(4-(5-(3-Циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид 187 получали аналогично из (S)-метил 2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)ацетата: >99,9% ee, t<sub>R</sub> для (S)-энантиомера = 6,62 мин (хиральный способ 2).

Общая методика 19. Получение индансульфонамидамида.

К перемешиваемому раствору (R)- или (S)-индансульфонамида кислоты (1 экв.) в DMF (0,25M) добавляли EDC и N-гидроксисбензотриазол. Через 5 мин добавляли амин и реакцию 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.

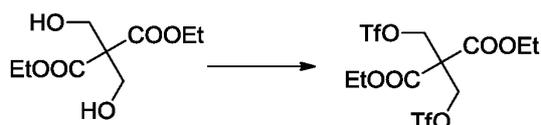
Соединения 189-201 получали, используя общую методику 19.

(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)



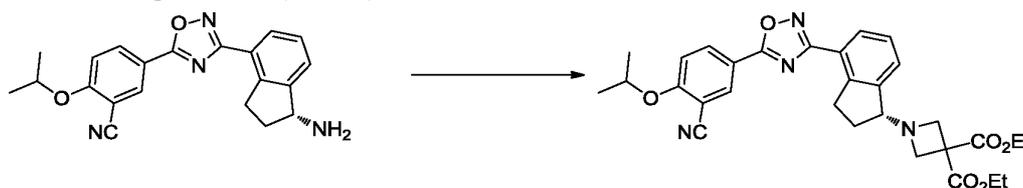
Получали, используя общую методику 19. К перемешиваемому раствору (S)-2-(N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)сульфамоил)уксусной кислоты 71 (48 мг, 0,1 ммоль) в DMF (0,4 мл) добавляли N-гидроксисбензотриазол (46 мг, 0,3 ммоль) и EDC (57 мг, 0,3 ммоль). 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) расчит. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 509,2; обнаруж. 532,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 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<sub>3</sub>CN (6 мл) при -15°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли Tf<sub>2</sub>O (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.

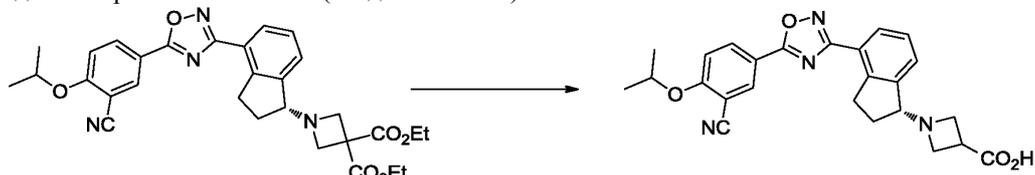
(R)-Диэтил 1-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3,3-дикарбоксилат (INT-27)



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<sub>3</sub>CN (2 мл) при -10°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли диэтил 2,2-бис-(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)малонат INT-26 (3 мл 0,25-ммольный раствор в CH<sub>3</sub>CN). 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 3,03$  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)



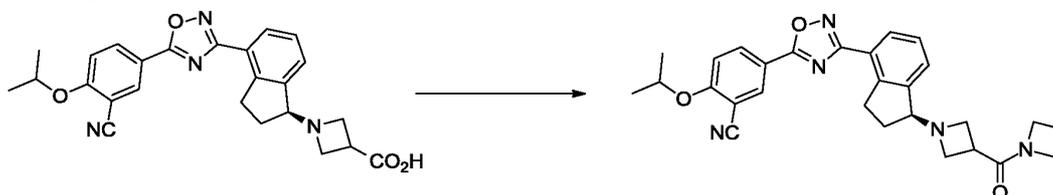
К перемешиваемому раствору сырого (R)-диэтил 1-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3,3-дикарбоксилата (93 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 6 N раствор NaOH (5 капель). Полученный раствор нагревали при 50°C в закрытом сосуде. Через 24 ч раствор 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 EA. Органические слои объединяли, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты 202. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ : 444,5; обнаруж. 445,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 2,55$  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 экв.) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (1,3 экв.). Через 2 ч раствор активированной кислоты переносили в колбу, содержащую амин (2 экв.). Любые амины, используемые в виде соли, переводили в свободное основание добавлением DIEA (1,1 экв.). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли EA и промывали  $\text{NaHCO}_3$ . Органические слои сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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-1H-инден-1-ил)метансульфонамид (соединение 207)



Получали, используя общую методику 20. LCMS-ESI (m/z) расчит. для  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ : 483,6; обнаруж. 484,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 2,55$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

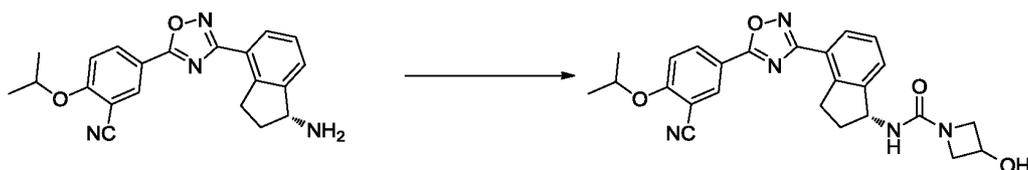
$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,92, 171,71, 169,02, 162,69, 144,54, 144,30, 134,12, 133,86, 128,22, 127,18, 126,66, 123,40, 116,96, 115,30, 113,51, 103,91, 72,69, 70,79, 55,05, 54,53, 49,77, 48,05, 32,13, 31,04, 28,64, 21,73, 15,34.

Общая методика 21. Получение инданмочевин.

К перемешиваемому раствору CDI (2 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 экв.) в ДХМ (0,16М) добавляли раствор (R)- или (S)-инданамина (1 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 экв.) в ДХМ (0,01М) в течение 1 ч, затем этот раствор добавляли к полученному раствору амина (3 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 экв.) 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<sub>3</sub>N (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-изопропоксибензонитрила 49 (500,0 мг, 1,38 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (279,0 мг, 2,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре, затем этот раствор добавляли к полученному раствору гидрохлорида азетидин-3-ола (453,54 мг, 4,14 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (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 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 459,5; обнаруж. 460,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 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%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO<sub>3</sub>) 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 173,10, 168,25, 162,48, 159,59, 147,03, 142,45, 134,57, 133,78, 127,32, 127,13, 126,97, 122,25, 115,98, 115,26, 114,86, 102,45, 72,52, 59,93, 59,08, 54,48, 32,86, 31,08, 21,48.

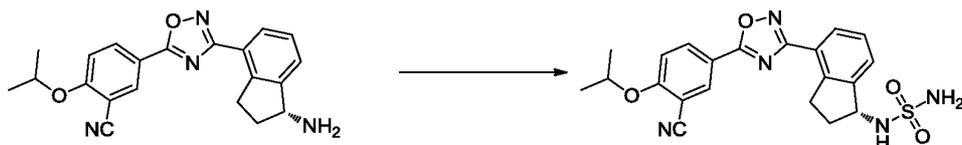
Хиральная ВЭЖХ: (R)-N-(4-(5-(3-циано-4-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид 234 элюировали 15% EtOH в гексане: >99,9% ee, t<sub>R</sub> = 20,30 мин (хиральный способ 1). Соединение 235 получали аналогично из 50: >99,9% ee, t<sub>R</sub> для (S)-энантиомера = 23,61 мин (хиральный способ 1).

Общая методика 22. Получение индансульфамидов.

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

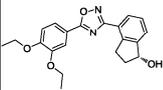
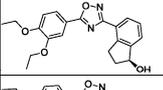
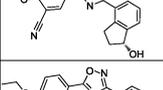
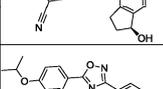
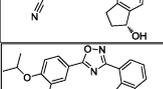
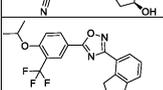
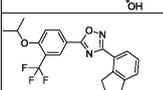
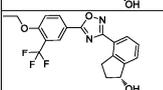
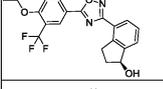
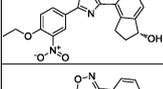
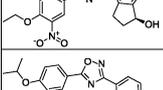
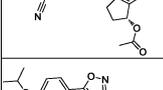
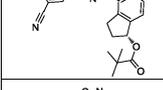
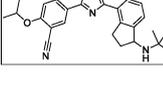


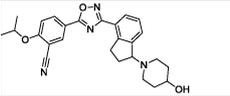
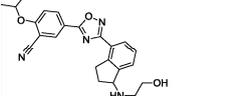
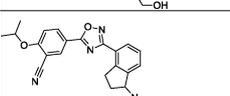
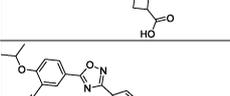
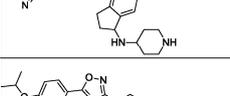
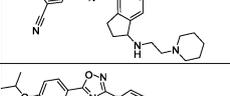
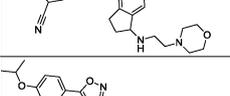
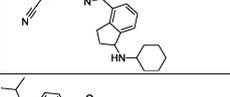
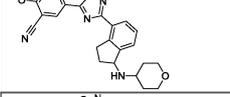
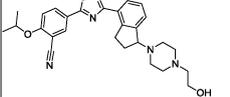
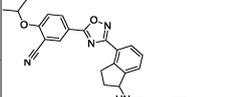
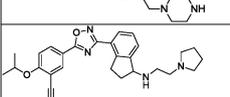
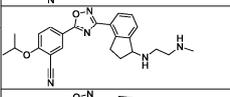
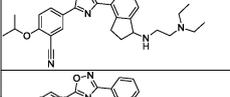
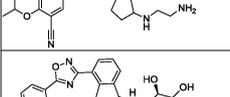
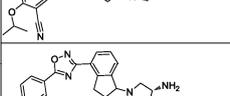
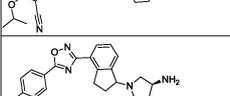
Получали, используя общую методику 22. К перемешиваемому раствору (R)-5-(3-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-изопропоксибензонитрила 49 (50 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли сульфамид (66 мг, 0,69 ммоль) и смесь нагревали при 110°C. Через 14 ч перемешивания растворитель 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 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 439,5; обнаруж. 440,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,42 мин.

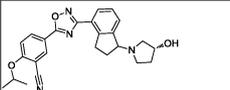
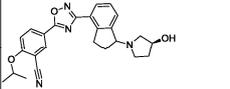
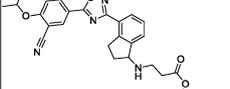
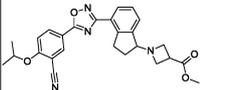
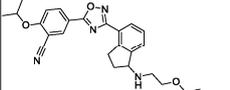
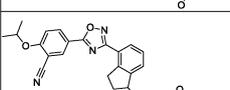
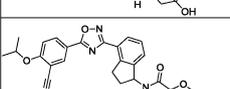
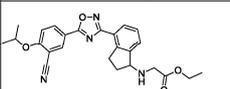
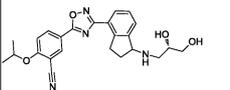
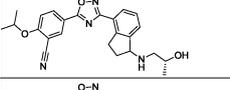
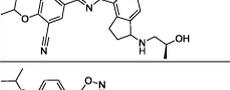
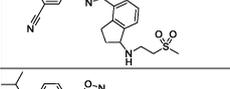
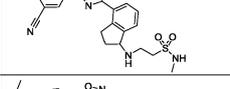
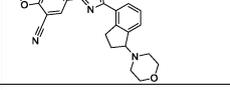
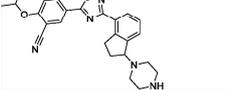
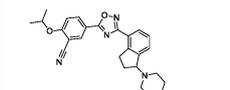
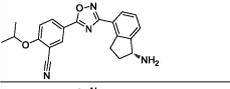
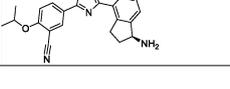
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=16,1, 7,9 Гц, 1H), 4,80 (dt, J=12,1, 6,1 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,50 (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).

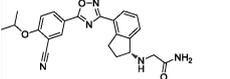
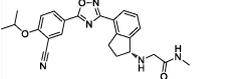
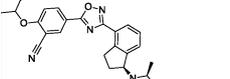
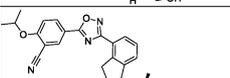
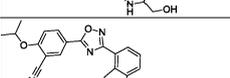
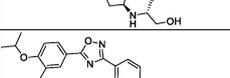
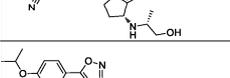
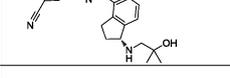
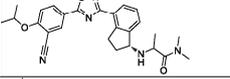
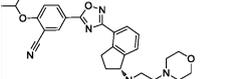
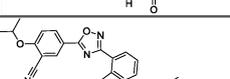
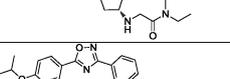
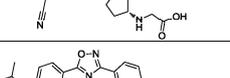
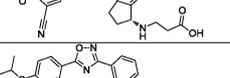
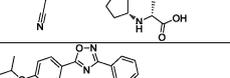
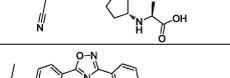
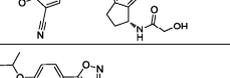
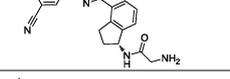
Выбранные соединения и их соответствующие аналитические данные показаны в табл. 1, где данные LCMS собирали, используя способ 2 (см. общие способы). Энантиомерную чистоту определяли для ключевых промежуточных соединений и выбранных конечных соединений и использовали для синтеза остальных соединений.

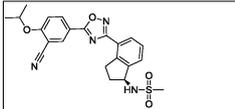
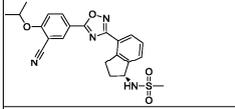
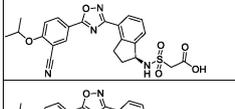
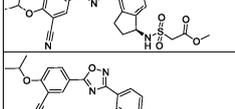
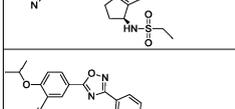
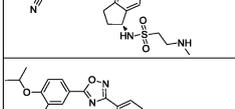
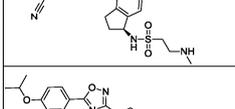
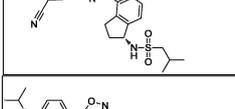
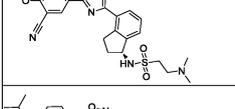
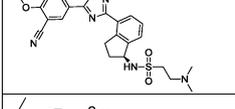
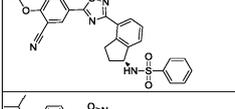
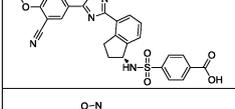
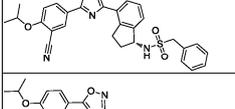
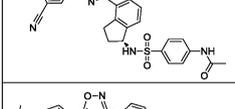
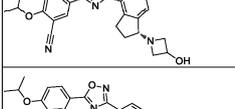
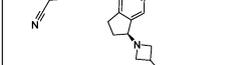
Таблица 1

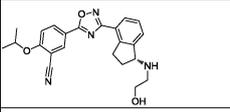
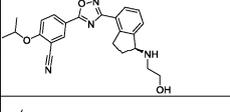
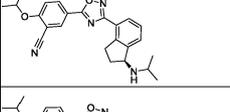
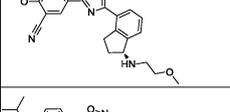
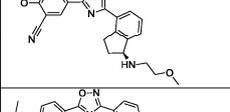
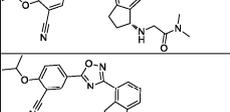
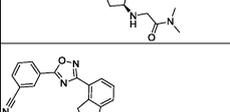
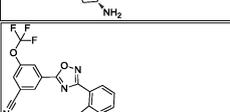
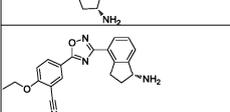
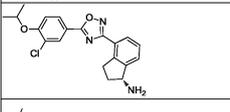
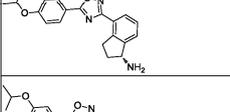
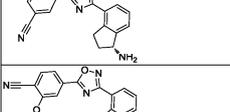
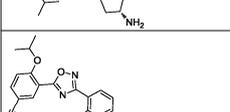
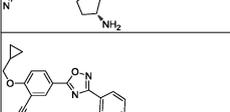
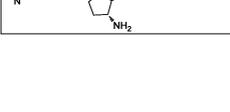
Структура	Номер соединения	LCMS, время удерживания (мин)	Хиральность инданового атома углерода
	1	9,23	R
	2	9,25	S
	3	8,69	R
	4	8,68	S
	5	9,12	R
	6	9,08	S
	7	10,54	R
	8	10,54	S
	9	10,13	R
	10	10,09	S
	11	8,91	R
	12	8,91	S
	13	10,72	R
	14	11,96	R
	15	6,58	Рацемическая смесь

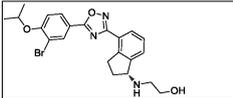
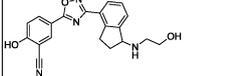
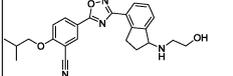
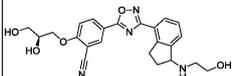
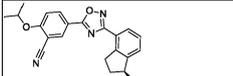
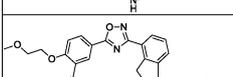
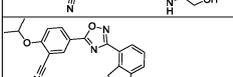
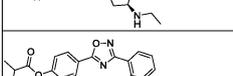
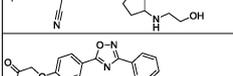
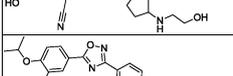
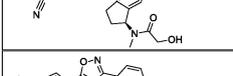
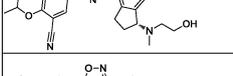
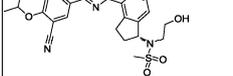
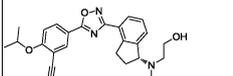
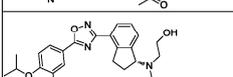
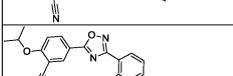
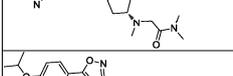
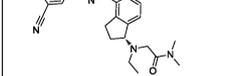
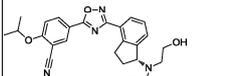
	16	6,42	Рацемическая смесь
	17	6,24	Рацемическая смесь
	18	6,52	Рацемическая смесь
	19	5,31	Рацемическая смесь
	20	5,63	Рацемическая смесь
	21	5,81	Рацемическая смесь
	22	7,36	Рацемическая смесь
	23	6,65	Рацемическая смесь
	24	6,40	Рацемическая смесь
	25	5,51	Рацемическая смесь
	26	5,77	Рацемическая 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

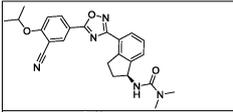
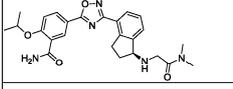
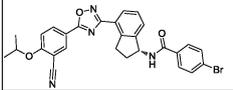
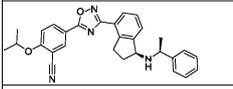
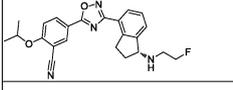
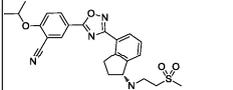
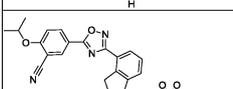
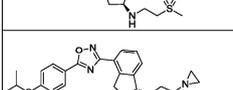
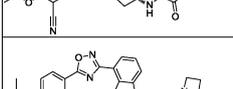
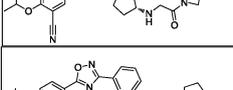
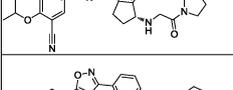
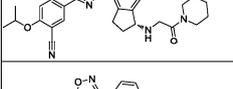
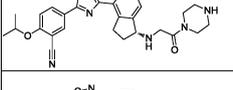
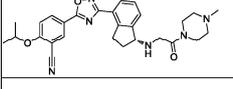
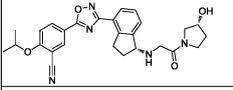
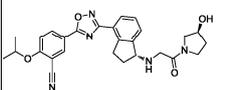
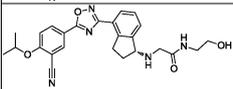
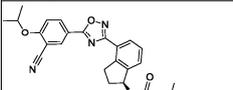
	33	6,39	Диастереомерная смесь
	34	6,37	Диастереомерная смесь
	35	6,70	Рацемический
	36	6,83	Рацемическая смесь
	37	6,70	Рацемическая смесь
	38	6,51	Рацемическая смесь
	39	9,22	Рацемическая смесь
	40	6,86	Рацемическая смесь
	41	6,02	Диастереомерная смесь
	42	6,26	Диастереомерная смесь
	43	6,35	Диастереомерная 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

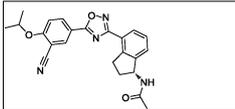
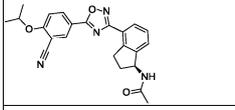
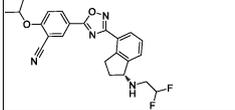
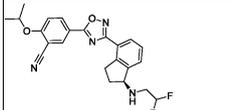
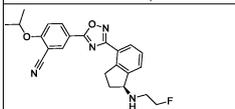
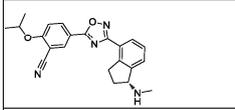
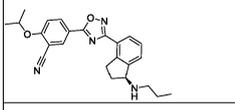
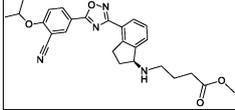
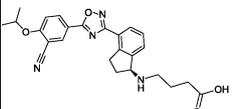
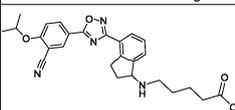
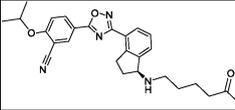
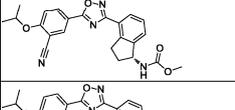
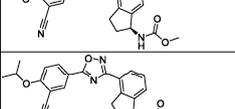
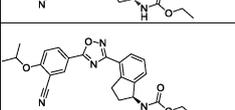
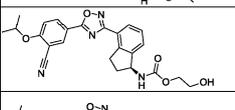
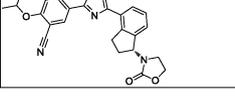
	51	6,44	R
	52	6,33	R
	53	6,42	S, S
	54	6,46	R, S
	55	6,30	S, R
	56	6,36	R, R
	57	6,50	R
	58	6,61	Диастереомерная смесь
	59	6,58	R
	60	7,03	R
	61	6,63	R
	62	6,56	R
	63	6,70	R, R
	64	6,71	R, S
	65	8,23	R
	66	6,44	R
	67	6,64	R
	68	6,71	R

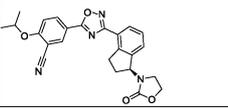
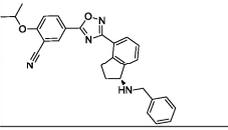
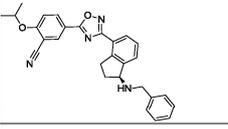
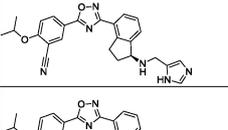
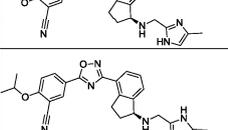
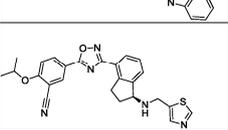
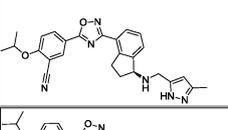
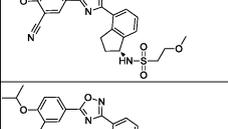
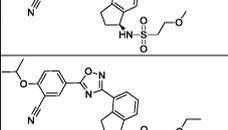
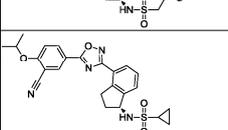
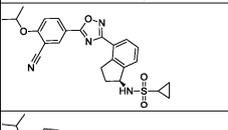
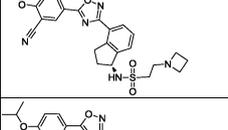
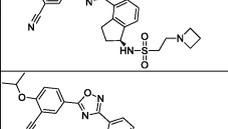
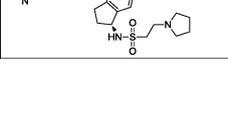
	69	9,30	S
	70	9,24	R
	71	8,72	S
	72	9,51	S
	73	9,63	S
	74	6,75	R
	75	6,66	S
	76	10,35	R
	77	6,96	R
	78	6,69	S
	79	10,37	R
	80	9,36	R
	81	10,33	R
	82	9,27	R
	83	6,19	R
	84	6,46	S

	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

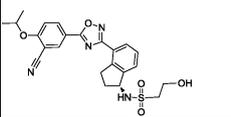
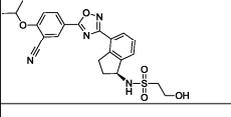
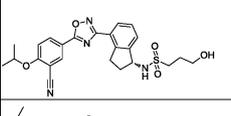
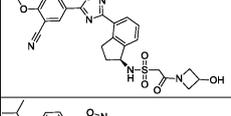
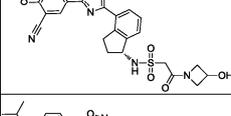
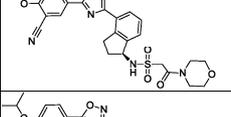
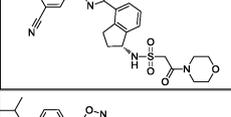
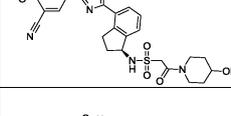
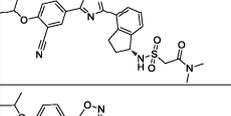
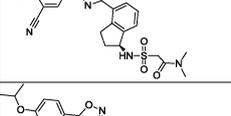
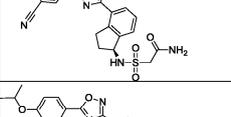
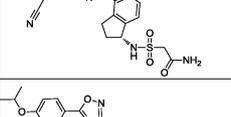
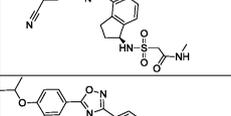
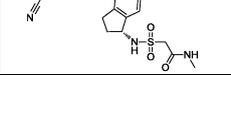
	101	7,06	R
	102	5,37	Рацемическая смесь
	103	6,80	Рацемическая смесь
	104	5,16	Диастереомерная Смесь
	105	6,44	S
	106	5,76	Рацемический
	107	6,70	S
	108	6,56	Рацемическая смесь
	109	6,45	Рацемическая смесь
	110	9,08	S
	111	6,42	R
	112	8,98	R
	113	8,45	R
	114	6,64	R
	115	6,77	R
	116	6,92	R
	117	10,17	S
	118	6,09	R
	119	6,15	S, R, S, R

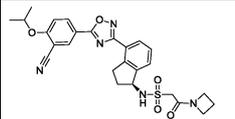
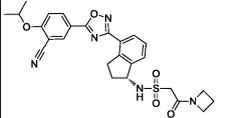
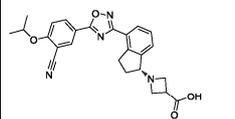
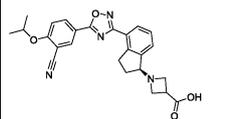
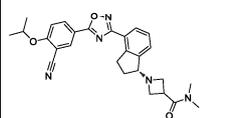
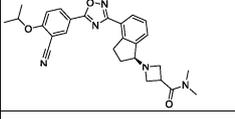
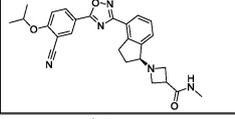
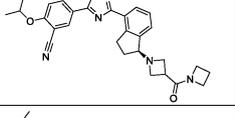
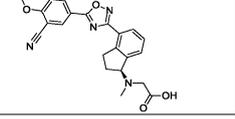
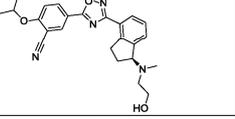
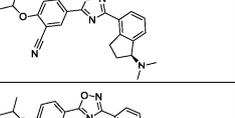
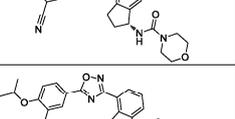
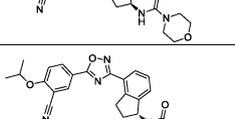
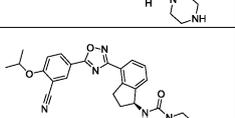
	120	9,09	S
	121	5,87	S
	122	10,80	R
	123	7,38	S, S
	124	6,89	R
	125	6,50	R
	126	6,67	S
	127	5,35	R
	128	6,47	R
	129	6,48	R
	130	6,95	R
	131	5,44	R
	132	5,64	R
	133	6,34	R, R
	134	6,32	R, S
	135	6,24	R
	136	6,82	S
	137	8,21	S

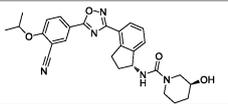
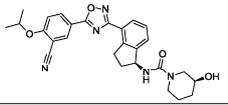
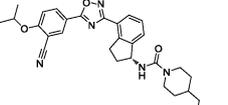
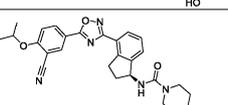
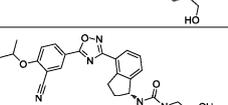
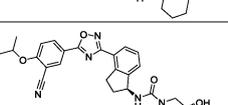
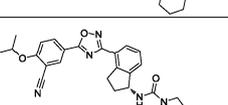
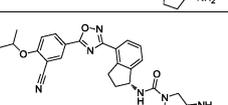
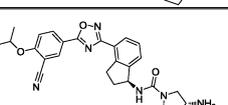
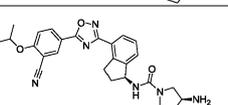
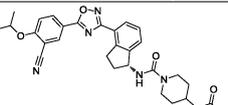
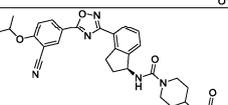
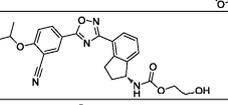
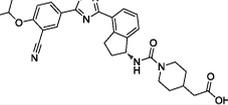
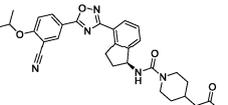
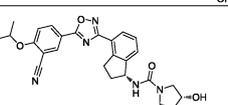
	138	8,76	R
	139	8,76	S
	140	7,01	R
	141	9,83	S
	142	7,11	S
	143	6,33	R
	144	6,71	S
	145	7,01	S
	146	6,65	S
	147	7,18	Рацемическая смесь
	148	6,78	S
	149	9,74	R
	150	9,75	S
	151	10,14	R
	152	10,15	S
	153	8,60	S
	154	9,40	R

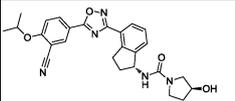
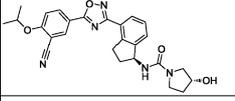
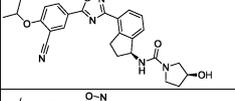
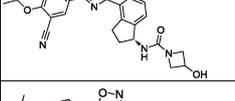
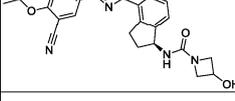
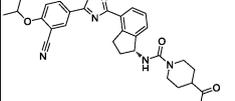
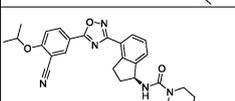
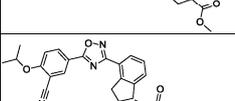
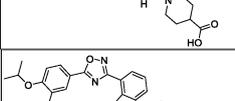
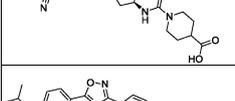
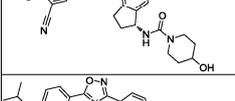
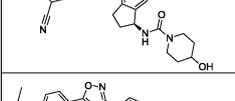
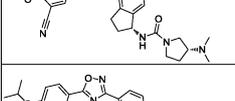
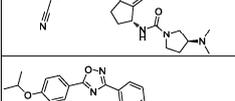
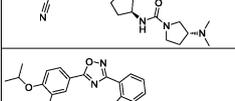
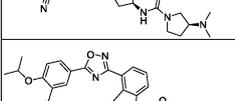
	155	9,41	S
	156	7,39	R
	157	7,39	S
	158	5,86	S
	159	6,29	S
	160	7,13	S
	161	6,64	S
	162	6,95	S
	163	9,55	R
	164	9,56	S
	165	9,95	R
	166	9,75	R
	167	9,73	S
	168	6,92	R
	169	7,05	S
	170	6,96	R

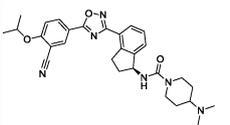
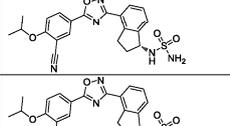
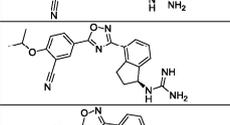
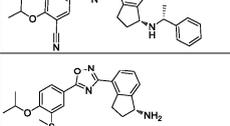
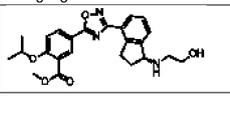
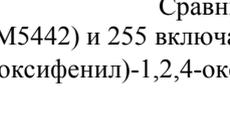
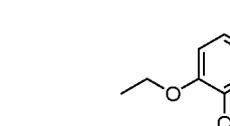
	171	6,78	R, R
	172	6,76	R, S
	173	6,91	S,R
	174	6,81	S,S
	175	7,12	R
	176	6,94	R
	177	7,06	S
	178	6,81	R
	179	6,70	R
	180	6,75	R
	181	6,80	R
	182	9,54	S
	183	10,05	S
	184	8,73	R
	185	8,71	S

	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

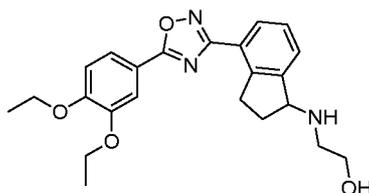
	231	8,03	R, S
	232	8,01	S, R
	233	8,02	S, S
	234	7,96	R
	235	7,95	S
	236	9,41	R
	237	9,40	S
	238	8,45	R
	239	8,46	S
	240	8,17	R
	241	8,19	S
	242	6,39	R, R
	243	6,65	R, S
	244	6,51	S, R
	245	6,45	S, S
	246	6,34	R

	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
	253		R

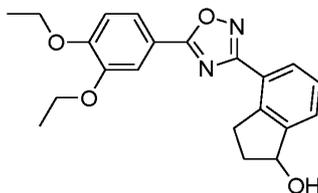
## Сравнительные примеры

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)

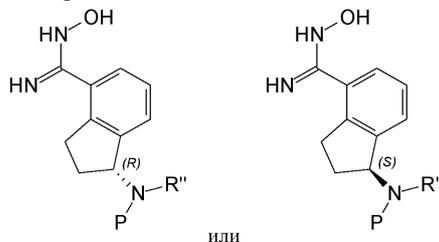


(±)-4-(5-(3,4-Диэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол (соединение 255)



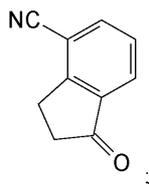
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения, содержащего индановую группу с хиральным атомом углерода в пятичленном кольце индановой группы, где соединение энантимерно обогащено относительно хирального атома углерода, где соединение представляет собой

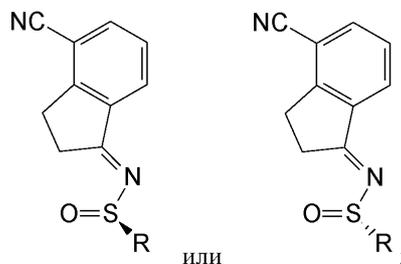


способ включает следующие стадии:

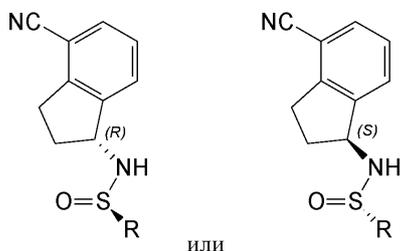
(i) получение соединения, включающего индановую группу, где кольцевой атом углерода пятичленного кольца индановой группы, где необходимо хиральное замещение, имеет оксогруппу, замещающую этот атом углерода, а соединение имеет следующую структуру:



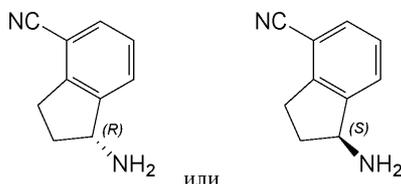
(ii) реакция соединения стадии (i) с хиральным реагентом, где хиральный агент представляет собой хиральный сульфинамид в форме  $RS(=O)NH_2$ , где R выбран из группы, состоящей из трет-бутила, разветвленного  $C_{2-6}$  алкила и  $C_{3-8}$  циклоалкила, с образованием соединения с одной из следующих структур:



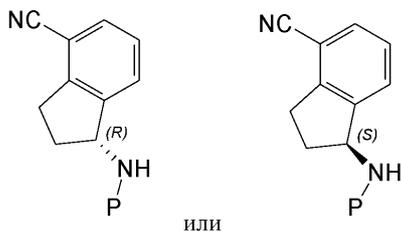
(iii) образование хирального центра при атоме углерода индановой группы, ранее связанного с оксогруппой, реакцией соединения стадии (ii) с восстанавливающим агентом, с образованием соединения с одной из следующих структур:



(iv) преобразование соединения стадии (iii) в хиральный амин с образованием соединения с одной из следующих структур:

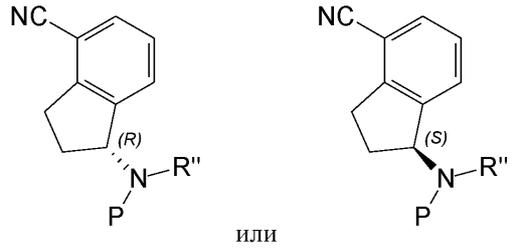


(v) преобразование соединения стадии (iv) в защищенный хиральный амин с образованием соединения с одной из следующих структур, где P представляет собой защитную группу трет-бутилоксикарбонил (Boc):



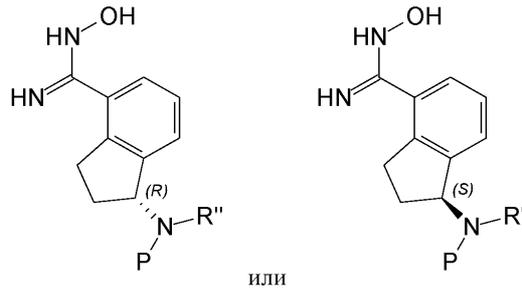
(vi) реакция соединения стадии (v) с  $R''$  - галогенидом с образованием соединения с одной из следующих структур, где  $R''$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен 1 или несколькими заместителями, определенными  $R^2$ , каждый  $R^2$  независимо может представлять 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, тиазолил, имидазолил, бензимидазолил, азетидинил, циклобутинил или фенил, каждый  $R^4$  независимо может представлять собой галоген, OH,  $-NH_2$ ,  $-NHR^1$ ,  $-N(R^1R^1)$ ,  $-COOH$ ,  $-COOR^1$ ,  $-NHCO-R^1$ , каждый  $R^1$  независимо может представлять собой  $C_{1-4}$  алкил или H, 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  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^1R^1)$ , н-гидрокси

$C_{1-4}$  алкилом,  $-(CH_2)_m-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^1$ , каждый  $m$  независимо обозначает 0, 1, 2 или 3,

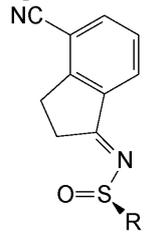


и

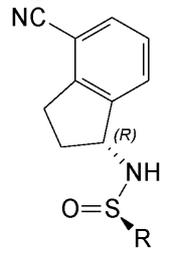
(vii) обработка соединения стадии (vi) гидроксиламином или хлоргидратом гидроксиламина для преобразования цианозаместителя в гидросиамидин в 4 положении инданового фрагмента с образованием соединения с одной из следующих структур:



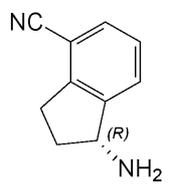
2. Способ по п.1, в котором соединение, образованное на стадии (ii), представляет собой



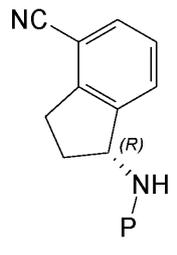
соединение, образованное на стадии (iii), представляет собой



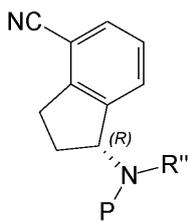
соединение, образованное на стадии (iv), представляет собой



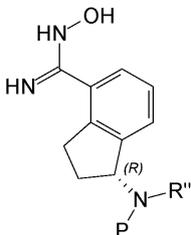
соединение, образованное на стадии (v), представляет собой



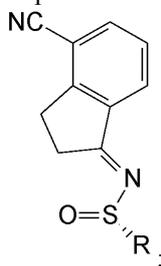
соединение, образованное на стадии (vi), представляет собой



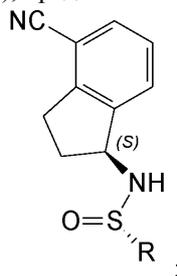
и соединение, образованное на стадии (vii), представляет собой



3. Способ по п.1, в котором соединение, образованное на стадии (ii), представляет собой



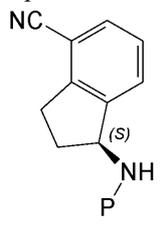
соединение, образованное на стадии (iii), представляет собой



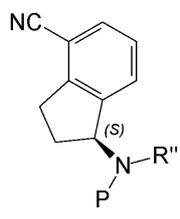
соединение, образованное на стадии (iv), представляет собой



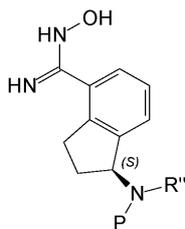
соединение, образованное на стадии (v), представляет собой



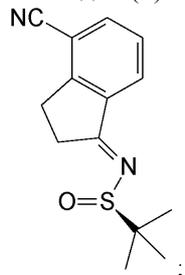
соединение, образованное на стадии (vi), представляет собой



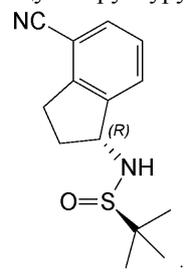
и соединение, образованное на стадии (vii), представляет собой



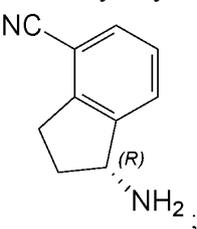
4. Способ по п.1, в котором соединение на стадии (ii) имеет следующую структуру:



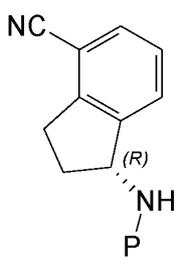
соединение на стадии (iii) имеет следующую структуру:



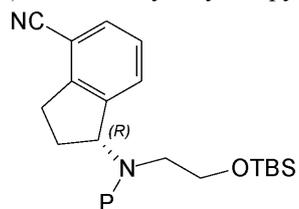
в котором соединение на стадии (iv) имеет следующую структуру:



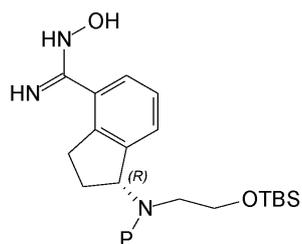
в котором соединение на стадии (v) имеет следующую структуру:



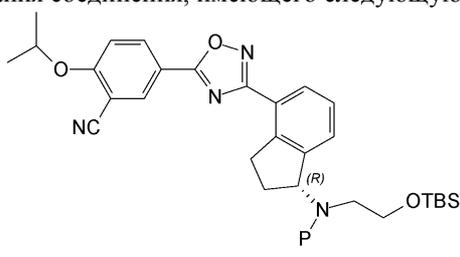
в котором соединение на стадии (vi) имеет следующую структуру:



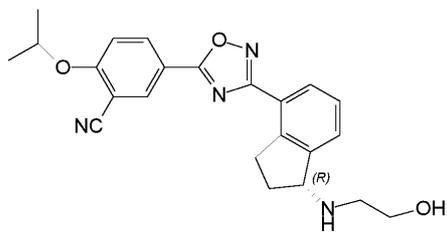
в котором соединение на стадии (vii) имеет следующую структуру:



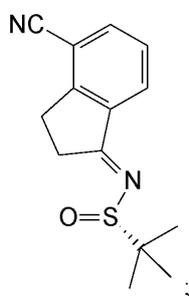
причем способ далее включает  
(viii) контактирование соединения на стадии (vii) с замещенной бензойной кислотой и конденсирующим реагентом для образования соединения, имеющего следующую структуру:



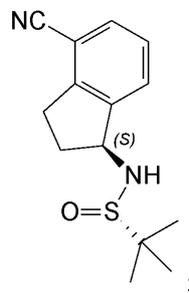
и  
(ix) снятие защитной группы в соединении на стадии (viii) для образования соединения, имеющего следующую структуру:



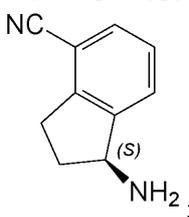
5. Способ по п.1, в котором соединение на стадии (ii) имеет следующую структуру:



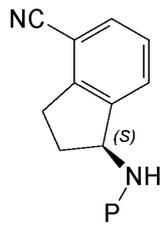
соединение на стадии (iii) имеет следующую структуру:



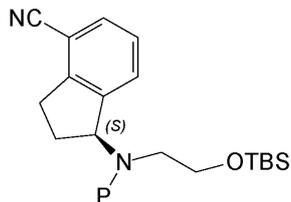
соединение на стадии (iv) имеет следующую структуру:



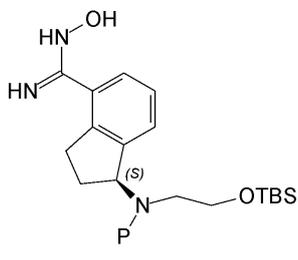
соединение на стадии (v) имеет следующую структуру:



соединение на стадии (vi) имеет следующую структуру:

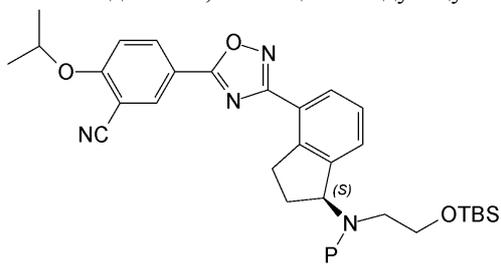


соединение на стадии (vii) имеет следующую структуру:



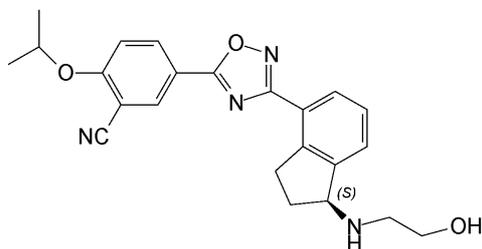
причем способ далее включает

(viii) контактирование соединения на стадии (vii) с замещенной бензойной кислотой и конденсирующим реагентом для образования соединения, имеющего следующую структуру:



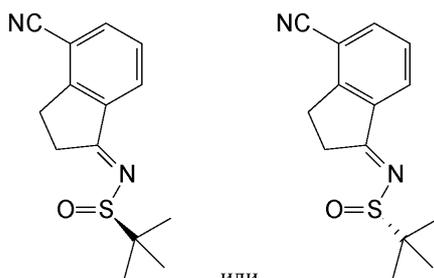
и

(ix) снятие защитной группы в соединении на стадии (viii) для образования соединения, имеющего следующую структуру:



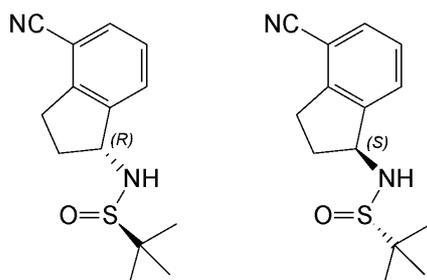
6. Способ по п.1, в котором хиральный реагент представляет собой  $t\text{-Bu-S(=O)NH}_2$ .

7. Способ по п.6, в котором соединение, образованное на стадии (ii), имеет одну из следующих структур:



или

8. Способ по п.6, в котором соединение, образованное на стадии (iii), имеет одну из следующих структур:

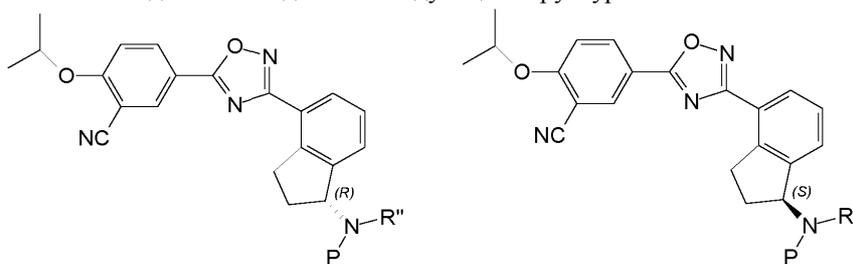


или

9. Способ по п.1, в котором стадия (vii) выполняется в присутствии основания.

10. Способ по п.1, который дополнительно включает стадию

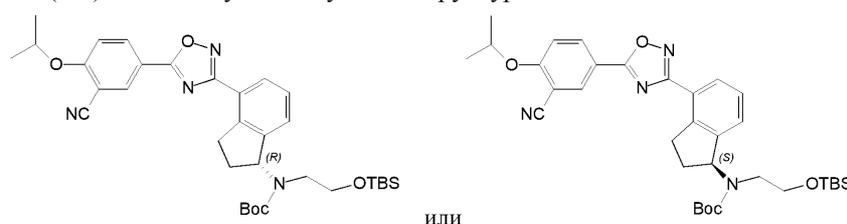
(viii) контактирование соединения стадии (vii) с замещенной бензойной кислотой и связующим реагентом для образования соединения с одной из следующих структур:



или

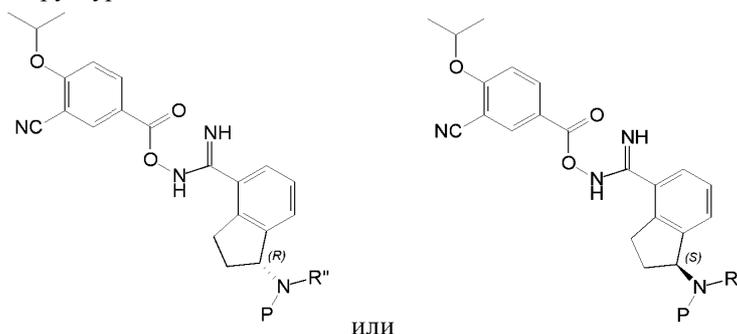
11. Способ по п.10, в котором конденсирующий реагент представляет собой смесь, состоящую из гидроксibenзотриазола (HOBT) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC).

12. Способ по п.10, в котором P представляет собой Boc, R'' представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OTBS, а соединение стадии (viii) имеет одну из следующих структур:



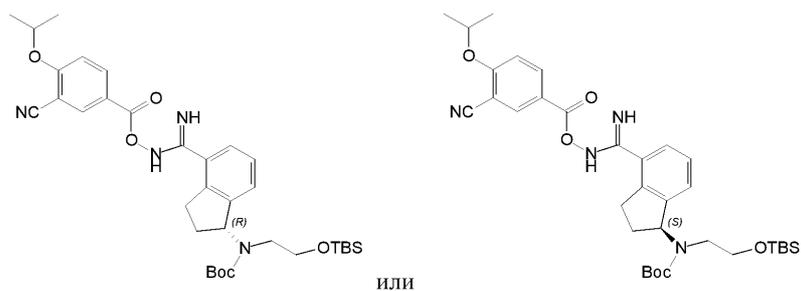
или

13. Способ по п.10, в котором образование соединения стадии (viii) происходит с одной из следующих промежуточных структур:

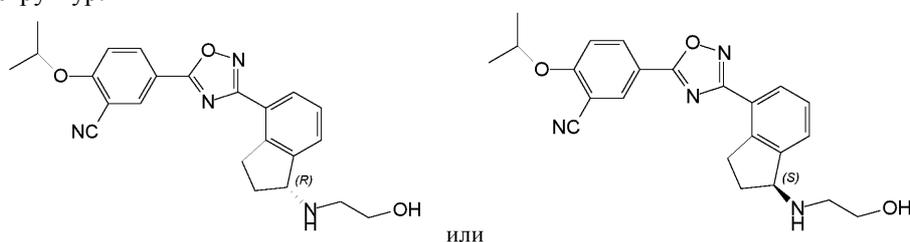


или

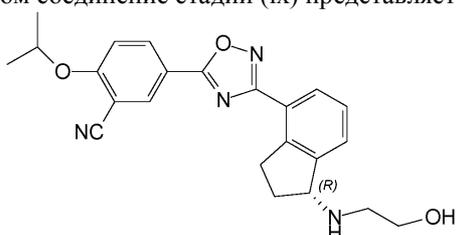
14. Способ по п.12, в котором образование соединения стадии (viii) происходит с одной из следующих промежуточных структур:



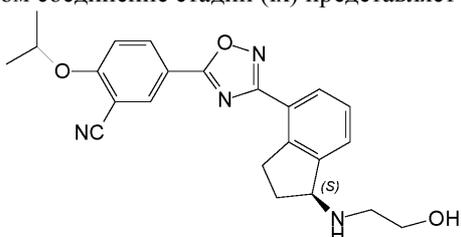
15. Способ по п.1, в котором соединение стадии (vii) энантиомерно обогащено не менее чем на 90%.  
 16. Способ по п.1, в котором соединение стадии (vii) энантиомерно обогащено не менее чем на 95%.  
 17. Способ по п.16, в котором соединение стадии (vii) энантиомерно обогащено не менее чем на 98%.  
 18. Способ по п.17, в котором соединение стадии (vii) энантиомерно обогащено не менее чем на 99%.  
 19. Способ по п.12, который дополнительно включает стадию (ix) снятие защиты соединения стадии (viii) с целью образования соединения, имеющего одну из следующих структур:



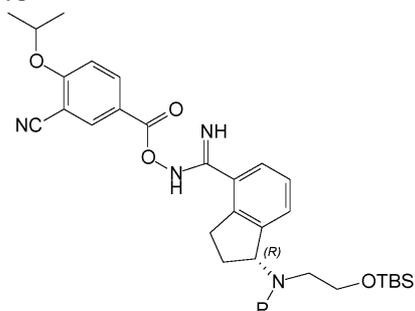
20. Способ по п.19, в котором соединение стадии (ix) представляет собой



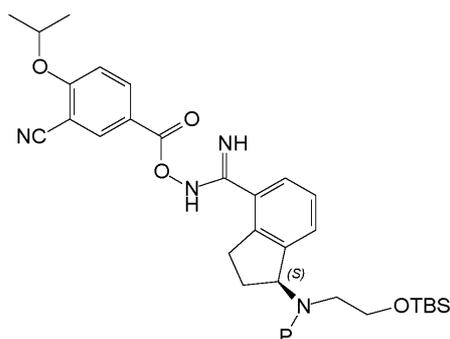
21. Способ по п.19, в котором соединение стадии (ix) представляет собой



22. Способ по п.4, в котором образование соединения стадии (viii) происходит с использованием следующей промежуточной структуры:



23. Способ по п.5, в котором образование соединения стадии (viii) происходит с использованием следующей промежуточной структуры:



24. Способ по любому из пп.4, 5, в котором стадия (ii) выполняется в присутствии  $Ti(OEt)_4$ .
25. Способ по любому из пп.4, 5, в котором восстановитель из стадии (iii) представляет собой борогидрид натрия.
26. Способ по любому из пп.4, 5, в котором стадия (iv) выполняется в присутствии соляной кислоты.
27. Способ по любому из пп.4, 5, в котором стадия (v) выполняется путем добавления ди-трет-бутилдикарбоната ( $Woc_2O$ ), а P представляет собой Woc.
28. Способ по любому из пп.4, 5, в котором стадия (vi) выполняется в присутствии гидроксида натрия.
29. Способ по любому из пп.4, 5, в котором стадия (vii) выполняется в присутствии гидрохлорида гидросиламина и триметиламина.
30. Способ по любому из пп.4, 5, в котором конденсирующий реагент стадии (viii) представляет собой смесь, состоящую из гидроксibenзотриазола (HOBT) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC).
31. Способ по п.30, в котором смесь нагревают при температуре  $75-95^{\circ}C$  в течение 8-12 ч.
32. Способ по любому из пп.4, 5, в котором стадия (ix) выполняется в присутствии соляной кислоты.
33. Способ по любому из пп.18-21, в котором соединение стадии (viii) энантимерно обогащено не менее чем на 90%.
34. Способ по любому из пп.18-21, в котором соединение стадии (viii) энантимерно обогащено не менее чем на 95%.
35. Способ по любому из пп.18-21, в котором соединение стадии (viii) энантимерно обогащено не менее чем на 98%.
36. Способ по любому из пп.18-21, в котором соединение стадии (viii) энантимерно обогащено не менее чем на 99%.

