



(51) МПК
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 405/12 (2019.08); *C07D 405/14* (2019.08); *C07D 409/12* (2019.08); *C07D 417/12* (2019.08); *A61K 31/443* (2019.08); *A61K 31/4433* (2019.08); *A61K 31/4436* (2019.08); *A61K 31/541* (2019.08); *A61P 3/10* (2019.08)

C2
2760266
RU

(21)(22) Заявка: 2019121871, 14.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.12.2017Дата регистрации:
23.11.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 15.12.2016 KR 10-2016-0171541;
 13.12.2017 KR 10-2017-0171228

(43) Дата публикации заявки: 15.01.2021 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 23.11.2021 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.07.2019(86) Заявка РСТ:
KR 2017/014757 (14.12.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/111012 (21.06.2018)Адрес для переписки:
101000, Москва, ул. Мясницкая, 13, стр. 5, ООО
"Союзпатент", С.Б. Фелициной

(72) Автор(ы):

КАН, Чэ-Хун (KR),
 ЛИ, Хон-Соп (KR),
 АН, Кён-Ми (KR),
 ХОН, Чан-Хе (KR),
 КВАК, Хён-Чонк (KR),
 ЦУЙ, Суо-Лин (KR),
 СОН, Хо-Чонк (KR)

(73) Патентообладатель(и):

ИЛ ТОН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(KR)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2007/033002 A1, 22.03.2007. EA
011010 B1, 30.12.2008. HOUZE J. B. et al.: "AMG
837: A potent, orally bioavailable GPR40 agonist",
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012,
vol. 22, p. 1267 - 1270. WALSH S. P. et al.: "3-
Substituted 3-(4-aryloxyaryl)-propanoic acids as
GPR40 agonists", Bioorganic & Medicinal
Chemistry Letters, 2011, vol. (см. прод.)**(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Реферат:

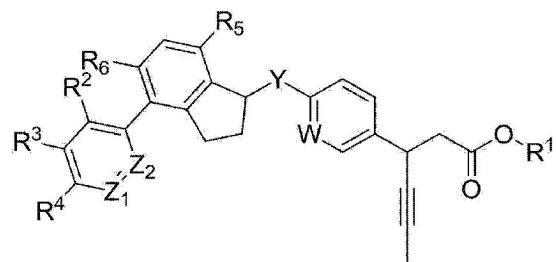
Изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереомеру или их фармацевтически приемлемым солям. В формуле (I) R¹ представляет собой водород; R² представляет собой водород или C₁₋₄ линейный алкил; R³ выбран из водорода, галогена, CN или OR⁸; R⁴ представляет собой водород или OR⁸; R³ и R⁴ не являются водородом одновременно; R⁸

представляет собой C₃₋₁₀ гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или C₁₋₄ алкил, замещенный C₃₋₁₀ гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатомов, выбранных из групп из N, O и S; R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой водород, галоген, CN или C₁₋₄ линейную алкокси-группу; Y представляет собой NH или O; Z₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой CR⁷ или

R U
2 7 6 0 2 6 6
C 2

N: когда Z_1 означает N, Z_2 представляет собой CR⁷; и когда Z_1 означает CR⁷, Z_2 представляет собой N; W представляет собой CR⁷ или N; R⁷ представляет собой водород или C₁₋₄ линейный алкил. Также изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I), к способу лечения нарушения обмена веществ и к применению соединения формулы (I). Технический результат – соединение формулы (I), обладающее

свойствами агониста GPR40. 5 н. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл., 28 пр.



(I)

(56) (продолжение):
21, p. 3390 - 3394.

R U 2 7 6 0 2 6 6 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 760 266⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 405/12 (2019.08); *C07D 405/14* (2019.08); *C07D 409/12* (2019.08); *C07D 417/12* (2019.08); *A61K 31/443* (2019.08); *A61K 31/4433* (2019.08); *A61K 31/4436* (2019.08); *A61K 31/541* (2019.08); *A61P 3/10* (2019.08)

(21)(22) Application: 2019121871, 14.12.2017

(24) Effective date for property rights:
14.12.2017

Registration date:
23.11.2021

Priority:

(30) Convention priority:
15.12.2016 KR 10-2016-0171541;
13.12.2017 KR 10-2017-0171228

(43) Application published: 15.01.2021 Bull. № 2

(45) Date of publication: 23.11.2021 Bull. № 33

(85) Commencement of national phase: 15.07.2019

(86) PCT application:
KR 2017/014757 (14.12.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/111012 (21.06.2018)

Mail address:
101000, Moskva, ul. Myasnitskaya, 13, str. 5, OOO
"Soyuzpatent", S.B. Felitsinoj

(72) Inventor(s):

KANG, Jae-Hoon (KR),
LEE, Hong-Sub (KR),
AN, Kyung-Mi (KR),
HONG, Chang-Hee (KR),
KWAK, Hyun-Jung (KR),
CUI, Shuo-Lin (KR),
SONG, Hyo-Jung (KR)

(73) Proprietor(s):

IL DONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(KR)

(54) NEW DERIVATIVES OF PHENYL PROPIONIC ACID AND THEIR APPLICATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of the formula (I), its enantiomer, diastereomer or their pharmaceutically acceptable salts. In the formula (I), R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or C₁₋₄ linear alkyl; R³ is selected from hydrogen, halogen, CN or OR⁸; R⁴ is hydrogen or OR⁸; R³ and R⁴ are not hydrogen at the same time; R⁸ is C₃₋₁₀ heterocycloalkyl containing 1-4 heteroatoms selected from N, O and S, or C₁₋₄ alkyl

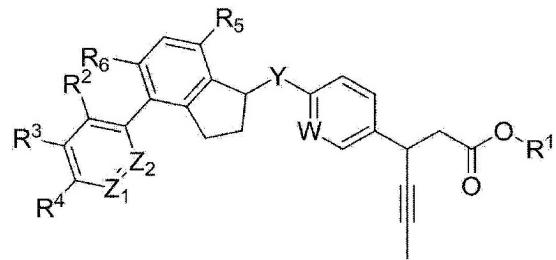
substituted with C₃₋₁₀ heterocycloalkyl containing 1-4 heteroatoms selected from a group of N, O and S; R⁵ and R⁶, each independently, is hydrogen, halogen, CN or C₁₋₄ linear alkoxy-group; Y is NH or O; Z₁ and Z₂, each independently, is CR⁷ or N; when Z₁ is N, Z₂ is CR⁷; and when Z₁ is CR⁷, Z₂ is N; W is CR⁷ or N; R⁷ is hydrogen or C₁₋₄ linear alkyl. The invention also relates to a pharmaceutical composition based on the compound of the formula (I), to a method for the

R U 2 7 6 0 2 6 6 C 2

R U 2 7 6 0 2 6 6 C 2

treatment of a metabolic disorder, and to the use of the compound of the formula (I).

EFFECT: obtaining a compound of the formula (I) having GPR40 agonist properties.



(I)

11 cl, 1 tbl, 28 ex

R U 2 7 6 0 2 6 6 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается производных фенилпропионовой кислоты, их изомеров и фармацевтически приемлемых солей, а также их применения в медицине.

Предшествующий уровень техники

5 Сахарный диабет (Diabetes mellitus, DM) в целом делят на диабет I типа и диабет II типа. Сахарный диабет I типа (T1DM) представляет собой патологическое состояние, отличающееся генетически предрасположенным разрушением β -клеток поджелудочной железы, которые отвечают за выработку инсулина, что приводит к неспособности организма продуцировать достаточное количество инсулина для контроля уровня 10 глюкозы в крови. Сахарный диабет II типа (T2DM), к которому относится до 95% общего числа случаев диабета, представляет собой приобретенное заболевание, в котором факторы окружающей среды делают соматические клетки инсулинорезистентными, что нарушает эффективное поглощение глюкозы из крови. Хроническое повышение уровня глюкозы в крови, вызванное нарушением работы 15 инсулина, приводит к серьезным осложнениям, включая ожирение, невралгию, диабетическую ретинопатию, нефропатию, сердечнососудистые заболевания и дислипидемию.

Ранние симптомы заболевания включают гиперурез и беспричинную потерю веса, а само заболевание можно надежно диагностировать точным исследованием уровня 20 HbA1c, определением уровня глюкозы натощак и постпрандиального уровня глюкозы, и пробой на толерантность к глюкозе. Пациенты с T2DM обычно имеют уровень HbA1c выше 6.5%, уровень глюкозы натощак выше 126 мг/дл, и постпрандиальный уровень глюкозы (уровень глюкозы в плазме через 2 часа) выше 200 мг/дл. Согласно данным Международной Федерации Диабета (МФД), число пациентов с T2DM во всем мире 25 выросло с 30 миллионов в 1985 до 415 миллионов в 2015 году, и ожидается его рост на 7 миллионов каждый год до 642 миллионов взрослых пациентов к 2040 году, что составляет более 10% населения планеты. Кроме того, примерно 50% пациентов страдают также от связанных с диабетом осложнений, которые приводят к 5 миллионам смертей в год, что составляет 14.5% от общего числа умерших в мире.

30 Растущее число пациентов привело к росту глобального рынка средств против T2DM. Размер рынка значительно вырос с 28.8 миллиардов долларов в 2009 году до 63.6 миллиардов долларов в 2014 году, и ожидается его рост до 163.2 миллиардов долларов к 2020 году. Пищевые предпочтения, недостаток физической нагрузки и нездоровый образ жизни считаются непрямыми причинами такого роста числа страдающих 35 сахарным диабетом. Поэтому пациентам прописывают различное медицинское лечение вкупе со сбалансированной диетой, регулярными физическими упражнениями и поддержанием здорового веса, но все еще есть неудовлетворенная потребность в новых лекарственных средствах для полного излечения данного заболевания.

Активно прописываемые в настоящее время лекарства против T2DM можно 40 классифицировать по их механизму действия. Однако каждый тип имеет свои непреодолимые ограничения. Например, метформин – лекарство из группы бигуанидов, первичное средство для лечения T2DM – несет для пациентов риск возникновения диареи, болей в животе, диспепсии и снижения выносливости при длительном применении. Сульфонилмочевины, независимо от уровня глюкозы в крови, стимулируют 45 β -клетки поджелудочной железы и несут для пациентов риск возникновения гипогликемии. Сообщалось о рисках для печени, сердечнососудистой системы, риск набора веса и рака мочевого пузыря в случае приема тиазолидинионов, так что эти лекарства были выведены с рынка. Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера

глюкозы 2 (sodium-glucose co-transporter-2, SGLT-2) делают пациентов восприимчивыми к инфекциям мочеполовой системы и генитальным инфекциям, а ингибиторы α -глюкозидазы могут вызывать побочные эффекты, включающие диспепсию и диарею. Кроме того, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) имеют ограниченное

5 применение в случае пациентов с проблемами почек. Поэтому существует потребность в новых лекарственных средствах против Т2ДМ, которые могут преодолеть указанные ограничения, и поэтому недавно внимание привлекли агонисты GPR40 (G-белок сопряженный рецептор 40).

G-белок сопряженный рецептор 40 (GPR40), трансмембранный белок с 7 петлями,

10 принадлежит к типу GPCR рецепторов родопсинового семейства, и главным образом экспрессируется в β -клетках панкреатических островков. Поскольку его первичными лигандами являются жирные кислоты с длиной цепи от средней до длинной, данный рецептор известен также как рецептор свободных жирных кислот 1 (FFAR1).

Механизм секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы при участии GPR40

15 управляет главным образом лигандами или агонистами GPR40, которые связываются с рецептором. Когда такое связывание активирует рецептор, первичный сигнальный путь для секреции инсулина активируется через $G_{q/11}$, представляющий собой тип субъединиц GPCR. Затем данный механизм гидролизует фосфолипиды клеточной мембраны с помощью фосфолипазы С (PLC) с образованием диацилглицерала (DAG) 20 и инозит трифосфата (IP₃), которые далее активируют протеинкиназу D1 (PKD1), индуцируя модификацию белка F-актина и секрецию ионов кальция, что запускает секрецию инсулина.

25 Механизм, по которому активация GPR40 запускает секрецию инсулина зависимым от уровня глюкозы в крови образом, был подтвержден экспериментально на животных моделях грызунов (Diabetes, 2007, 56, 1087-1094; Diabetes, 2009, 58, 1067-1076). Такой зависимый от уровня глюкозы в крови механизм секреции инсулина не несет риска гипотермии, что делает GPR40 привлекательной мишенью для разработки новых лекарственных средств. Кроме того, GPR40 участвует в поддержании выживания β -клеток поджелудочной железы посредством регуляции PIX-1 и BCL2, что также приводит 30 к устойчивому эффекту даже при долговременном лечении (BMC Cell Biol., 2014, 15, 24). Кроме того, поскольку распределение экспрессирования GPR40 относительно ограничено, риск побочных эффектов в других органах низкий, и улучшение гомеостаза глюкозы в крови посредством регуляции активации GPR40 потенциально влияет на 35 другие нарушения обмена веществ, включая ожирение и гипертензию.

35 С учетом таких возможных бенефитов, за последние несколько лет промышленность сделала инвестиции в разработку агонистов GPR40, но лекарства не были выведены на рынок. Среди достижений за этот период, фасиглифам от компании Takeda, первый агонист GPR40 на фазе клинических испытаний, показал эффективность в понижении уровня глюкозы в крови у пациентов с Т2ДМ на II фазе испытаний. Однако, несмотря 40 на его эффективность, это соединение было снято с III фазы испытаний из-за проблем с безопасностью для печени (Diabetes obes metab., 2015, 17, 675-681).

45 Очевидно, что разработка новых агонистов GPR40, отвечающего за механизм глюкозозависимой секреции инсулина, необходима современному обществу, где стремительно растет число пациентов, страдающих от нарушений обмена веществ, включая Т2ДМ, для получения эффективных средств лечения таких метаболических заболеваний.

Техническая проблема, на решение которой направлено изобретение

Задачей настоящего изобретения является разработка агонистов GPR40; в частности

производных фенилпропионовой кислоты, их изомеров и фармацевтически приемлемых солей.

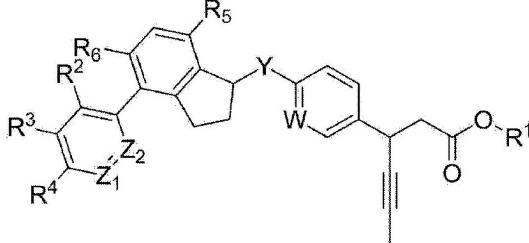
Кроме того, задачей настоящего изобретения является разработка медицинского применения для лечения заболеваний, связанных с GPR40.

Однако техническая задача настоящего изобретения не ограничивается указанным выше, и другие цели и задачи будут понятны квалифицированным специалистам в данной области из приведенного далее описания.

Решение технической проблемы

Соединение формулы (I); его рацемат, энантиомер или диастереомер, или фармацевтически приемлемая соль:

Формула (I)



где

R^1 представляет собой атом водорода или C_{1-4} линейный или разветвленный алкил;

R^2 представляет собой атом водорода, циано-группу, гидроксил, C_{1-4} линейный или разветвленный алкил, или C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу;

R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу, или OR^8 ;

где R^8 представляет собой атом водорода; C_{3-10} гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или алкил, замещенный C_{3-10} гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, галогенметил, гидроксил, C_{1-4} линейный или разветвленный алкил, или C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу;

Y представляет собой NH или O;

Z^1 , Z^2 и W каждый независимо представляют собой CR^7 или N;

где R^7 представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, гидроксил, C_{1-4} линейный или разветвленный алкил, или C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу.

В настоящем изобретении описаны соединения формулы (I) в виде рацематов, энантиомеров, диастереомеров; или их фармацевтически приемлемые соли, для лечения заболеваний, отвечающих на агонизм GPR40.

Настоящее изобретение касается синтеза соединений формулы (I) в виде их рацематов, энантиомеров, диастереомеров или фармацевтически приемлемых солей.

Положительный эффект

Соединения по настоящему изобретению, в качестве агонистов GPR40, являются

перорально доступными и чрезвычайно эффективными для понижения уровня глюкозы в крови до нормального значения, без риска возникновения гипогликемии через глюкозозависимую секрецию инсулина. Поэтому соединения и/или терапевтически эффективная фармацевтическая композиция, содержащая соединения по настоящему изобретению, могут применяться для лечения, задержки или регрессии симптомов диабета II типа. Кроме того, соединения по настоящему изобретению модулируют колебания уровня глюкозы посредством активации GPR40; этот терапевтический эффект также потенциально можно использовать при ожирении и гипертензии.

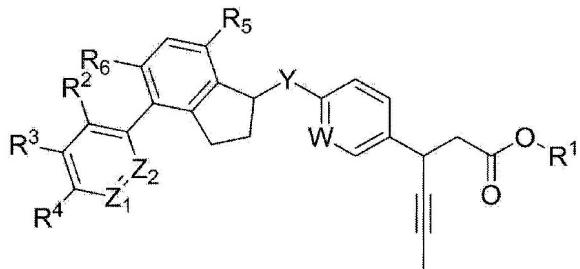
Кроме того, поскольку соединения по настоящему изобретению продемонстрировали

улучшенное и/или усиленное терапевтическое действие при облегчении и/или лечении симптомов диабета II типа в сравнении с ранее известными лекарственными средствами при сравнении по снижению уровня глюкозы в животных моделях и/или на материалах из органов человека, соединения по настоящему изобретению можно оценить как крайне полезные для потенциальных бенефициаров настоящего изобретения.

15 Подробное описание изобретения

Соединение формулы (I); его рацемат, энантиомер или диастереомер, или фармацевтически приемлемая соль:

Формула (I)



20 R^1 представляет собой атом водорода или C_{1-4} линейный или разветвленный алкил;

R^2 представляет собой атом водорода, циано-группу, гидроксил, C_{1-4} линейный или

30 разветвленный алкил, или C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу;

R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу, или OR^8 ;

где R^8 представляет собой атом водорода; C_{3-10} гетероциклоалкил, содержащий 1-4

35 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или алкил, замещенный C_{3-10} гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-

40 группу, галогенметил, гидроксил, C_{1-4} линейный или разветвленный алкил, или

C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу;

Y представляет собой NH или O;

Z^1 , Z^2 и W каждый независимо представляют собой CR^7 или N;

45 где R^7 представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, гидроксил, C_{1-4} линейный или разветвленный алкил, или C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу.

Примерами предпочтительных соединений формулы (I) по настоящему изобретению,

являются следующие:

дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;
 (S)-3-(4-((R)-5-метокси-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-
 дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;
 (S)-3-(4-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-
 дигидро-1Н-инден-1-ил)амино)фенил)гекс-4-иновая кислота;
 3-(6-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-
 дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)гекс-4-иновая кислота.

В настоящем изобретении, термин "гетероциклоалкил" означает циклоалкильные группы, содержащие гетероатомы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают (но не ограничиваются только ими) оксетан, тетрагидрофуран, пиран, азетидин, пирролидинил, пиперазинил, морфолин или тиоморфолин.

В настоящем изобретении, "C₁₋₄ алкил" представляет собой насыщенную углеводородную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, пропил, бутил, 1-метилэтил, этил или диметил.

В настоящем изобретении, "C₁₋₄ алcoxи" представляет собой OR группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, где R имеет указанное выше значение. Примеры алcoxи-групп включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, пропокси, бутокси, 1-метилэтокси или 1,1-диметилэтокси.

В настоящем изобретении, "C₁₋₂ алкил" представляет собой насыщенную углеводородную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают (но не ограничиваются только ими) метил или этил.

В настоящем изобретении, "C₁₋₂ алcoxи" представляет собой OR группу, содержащую от 1 до 2 атомов углерода, где R имеет указанное выше значение. Примеры алcoxи-групп включают (но не ограничиваются только ими) метокси или этокси.

В настоящем изобретении, термин "галоген" означает атом брома, фтора или хлора.

В настоящем тексте, термин "фармацевтически приемлемый" означает компонент или композицию, которые не несут нецелесообразного риска с точки зрения токсичности.

Соединения по настоящему изобретению содержат асимметрические или хиальные центры и поэтому существуют в различных стереоизомерных формах. Все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, включая (но не ограничиваясь только ими) диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения.

Стереоизомер называют энантиомером, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. 50:50 смесь энантиомеров называют рацемической смесью или рацематом.

В настоящем изобретении, "диастереомер" означает стереоизомер с двумя или больше центрами хиальности, молекулы которого не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры имеют разные физические свойства, такие как температура плавления, температура кипения, спектральные характеристики и реакционную способность. Смеси диастереоизомеров можно разделить методами разделения, характеризующимися высокой разрешающей способностью, такими как электрофорез и хроматография.

В настоящем изобретении, "энантиомерами" называют два стереоизомера соединения, которые являются несовместимыми зеркальными отражениями друг друга.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" при использовании в настоящем тексте

означает фармацевтически приемлемые органические или неорганические соли соединения по настоящему изобретению. Примеры солей включают (но не ограничиваются только ими) такие соли, как сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, иодид, нитрат, бисульфат, фосфат, гидрофосфат, изоникотинат, лактат,

5 салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат "мезилат", этансульфонат, бензолсульфонат, п-

толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

Фармацевтически приемлемая соль может содержать другую молекулу, такую как

10 ацетатный ион, сукцинатный ион или другой противоион. Противоионом может быть любой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд материнского соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В тех случаях, когда несколько

15 заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, может присутствовать несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или больше заряженных атомов и/или один или больше

противоионов.

Если соединение по настоящему изобретению представляет собой основание, его фармацевтически приемлемую соль можно получить любым подходящим способом,

20 известным в данной области, например посредством обработки свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, метансульфокислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота,

25 пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидная кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидрокси кислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфокислота, такая как п-

30 толуолсульфокислота или метансульфокислота, и т.п.

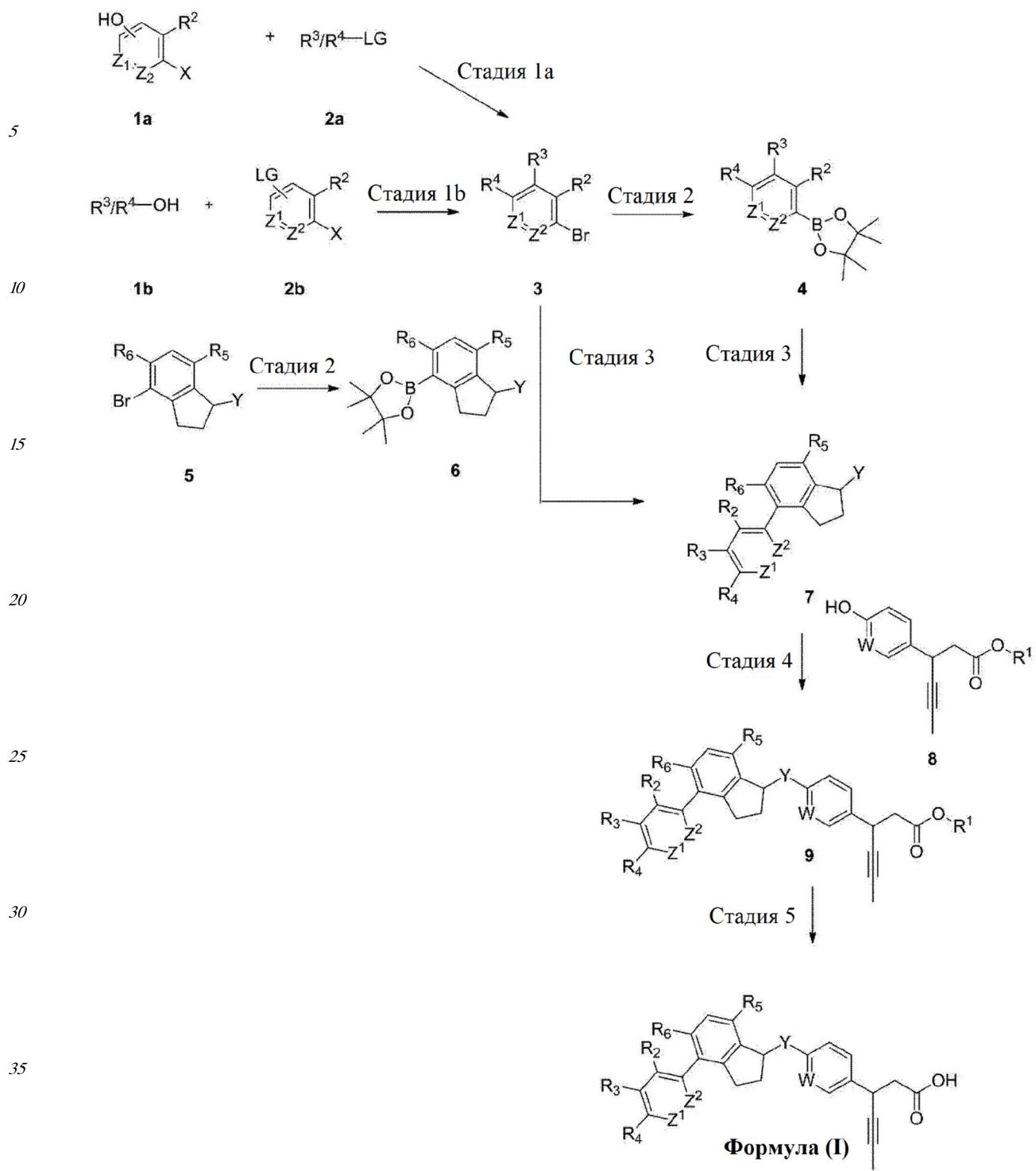
Если соединение по настоящему изобретению представляет собой кислоту, его фармацевтически приемлемую соль можно получить любым подходящим способом, известным в данной области, например посредством обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный

35 или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла, и т.п. Иллюстративные примеры подходящих солей включают (но не ограничиваются только ими) органические соли с аминокислотами, такими как глицин и аргинин, с аммиаком, первичными, вторичными и третичными аминами, и циклическими аминами, такими как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические

40 соли с натрием, кальцием, калием, магнием, марганцем, железом, медью, цинком, алюминием и литием.

В другом аспекте, в настоящем изобретении описан способ получения соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей.

Реакция I



Если не указано иное, все группы, остатки и заместители, в частности R^6 , Y , W , Z^1 и Z^2 , имеют указанное выше и ниже по тексту значение.

R^1 представляет собой атом водорода или C_{1-4} линейный или разветвленный алкил;

R^2 представляет собой атом водорода, циано-группу, гидроксил, C_{1-4} линейный или 45 разветвленный алкил, или C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу;

R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, цианид, C_{1-4} линейную или разветвленную алcoxси-группу, или OR^8 ;

где R⁸ представляет собой атом водорода; C₃₋₁₀ гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или алкил, замещенный C₃₋₁₀ гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, галогенметил, гидроксил, C₁₋₄ линейный или разветвленный алкил, или C₁₋₄ линейную или разветвленную алcoxси-группу;

Y представляет собой NH или O;

Z¹, Z² и W каждый независимо представляют собой CR⁷ или N;

где R⁷ представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, гидроксил, C₁₋₄ линейный или разветвленный алкил, или C₁₋₄ линейную или разветвленную алcoxси-группу.

Конкретнее, способ получения соединений формулы (I), включает:

Стадию получения соединения 3 посредством реакции замещения между соединением 1 и соединением 2 (Стадия 1);

Стадию получения соединения, которое представлено соединением 4 или соединением 6, посредством реакции боронилирования между соединением 4 и соединением 6 (Стадия 2);

Стадию получения соединения 7 посредством реакции Сузуки между соединением 3 и соединением 5 или между соединением 4 и соединением 6 (Стадия 3);

Стадию получения соединения 9 посредством реакции Мицунобу между соединением 7 и соединением 8 (Стадия 4); или

Стадию получения соединений формулы (I) посредством реакции гидролиза соединения 9 (Стадия 5).

Способы получения соединений формулы (I) можно описать более подробно для каждой стадии;

i) На Стадии 1 получают соединение 3 посредством замещения уходящей группы в соединении 2 на соединение 1. Кроме того, подходящие для данной реакции растворители включают N,N-диметилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид или толуол, а применяемые в данной реакции основания включают карбонат цезия, карбонат калия или гидрид натрия. Более конкретно, на этой стадии получают соединение 3 посредством реакции замещения между соединением 1 и соединением 2 с применением соответствующих растворителей и оснований, например N,N-диметилформамида и карбоната калия.

ii) Стадия 2 описывает способ получения соединения 4 или соединения 6 посредством реакции боронилирования соединения 3 или соединения 5 эквивалентным или избыточным количеством боронилирующих реагентов и металл-содержащих катализаторов. Металл-содержащие катализаторы, более конкретно - палладиевые катализаторы, включают [1,1'-Бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлор палладий (II), комплекс с дихлорметаном (Pd(dppf)Cl₂ ДХМ) или палладий тетракис(трифенилфосфин) (Pd(PPh₃)₄). Кроме того, подходящие для данной реакции растворители включают

дихлорметан, ацетонитрил, 1,4-диоксан или толуол. Боронилирующий реагент может быть выбран из бис(пинаколато)диборона или бис(неопентилгликолато)диборона.

Конкретнее, способ получения соединения 4 может описываться следующей реакцией: реакция раствора соединения 3 и подходящих катализаторов, боронилирующих

реагентов, оснований и растворителей, например, 1,4-диоксан с $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, ацетат калия и бис(пинаколато)диборон.

iii) Стадия 3 описывает способ получения соединений, представленных соединением 7, по реакции Сузуки между соединением 4 или соединением 6, полученным на Стадии 2, и соединением 3 или соединением 5. Реакцию сочетания можно провести с подходящей комбинацией палладиевого катализатора и основания, и подходящие для данной реакции катализаторы включают тетракис(трифенилфосфин) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), бис(трифенилфосфин) палладий (II) дихлорид ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$), дихлорид палладия (PdCl_2) или ацетат палладия ($\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$). Кроме того, подходящие для данной реакции растворители включают тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, дизопропиловый эфир, N,N -диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, хлорбензол, толуол, бензол или воду, или смеси перечисленных растворителей. Конкретнее, данная стадия описывает способ получения соединения 7 реакцией Сузуки между соединением 3 и соединением 4 с комбинацией подходящих растворителей, катализатора, лиганда и основания, например в смеси толуола и воды с $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, бифенил-дициклогексилфосфином и фосфатом калия.

iv) Стадия 4 описывает способ получения соединения 9 реакцией Мицунобу между соединением 7 и соединением 8. Конкретнее, соединение 9 можно получить реакцией Мицунобу в растворе смеси соединения 7 и соединения 8 с трифенилфосфином и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидином (ADDP).

v) Стадия 5 описывает способ получения соединений формулы (I), реакцией гидролиза соединения 9 в основных условиях. В частности, соединения формулы (I) можно получить реакцией соединения 9 с подходящим основанием при комнатной температуре, которая приводит к получению карбоновой кислоты из сложного эфира. Подходящие для данной реакции основания включают гидроксид калия, гидроксид натрия или гидроксид лития. Конкретнее, соединения формулы (I), можно получить реакцией соединения 9 с подходящим основанием, например с гидроксидом лития.

В настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция для лечения 30 нарушений обмена веществ, которая содержит соединения формулы (I), их рацемат, энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемые соли. Соединения по настоящему изобретению для применения в фармацевтике включают соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

Термин "профилактика" или "предотвращение", при использовании в настоящем 35 тексте, охватывает любое подавление или регрессию заболеваний, которое вызывается соединениями по настоящему изобретению.

Термин "лечение", при использовании в настоящем тексте, охватывает любое лечение заболеваний у млекопитающих, в частности у человека, и включает подавление заболеваний, т.е. остановку развития; или смягчение заболеваний, т.е. индуцирование 40 регресса заболеваний и/или их симптомов или болезненных состояний, и замедление развития заболевания.

Термин "нарушение обмена веществ", при использовании в настоящем тексте, означает любые нарушения, вызванные нарушением метаболизма липидов или глюкозы и включающие (но не ограничивающиеся только ими) ожирение, диабет II типа, 45 аномальную толерантность к глюкозе, нечувствительность к инсулину, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию и дислипидемию.

В настоящем изобретении описан способ лечения нарушений обмена веществ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение данному субъекту эффективных

количество фармацевтической композиции. Дозировка фармацевтической композиции по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от веса тела пациента, возраста, пола, физического состояния, диеты, времени и способа введения, скорости экскреции, степени тяжести заболевания, но она будет понятна квалифицированным специалистам в данной области. Предпочтительными объектами лечения являются млекопитающие, предпочтительно люди.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое облегчает, снижает степень тяжести или устраниет определенное заболевание или патологическое состояние, или предотвращает или отсрочивает возникновение определенного заболевания или патологического состояния. В случае сахарного диабета терапевтически эффективное количество лекарственного средства может снижать постпрандиальный уровень сахара в крови, снижать уровень HbA1c, лечить или подавлять диабетическую ретинопатию или нефропатию, подавлять (замедлять до определенного уровня или, предпочтительно, останавливать) развитие диабета, снижение веса тела, улучшать работу β -клеток поджелудочной железы, и/или в некоторой степени облегчать один или больше симптомов, связанных с диабетом. В определенной степени лекарственное средство может приводить уровень глюкозы в крови к нормальным значениям.

"Фармацевтическая композиция", в контексте настоящего изобретения, может содержать действующее вещество и фармацевтически приемлемый препарат, и фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по настоящему изобретению, а также способы их получения, будут понятны квалифицированным специалистам в данной области.

Фармацевтическая композиция, в контексте настоящего изобретения, может вводиться перорально или парентерально в виде различных препаратов, и эффективная дозировка для введения может варьироваться в зависимости от физического состояния пациента, его веса тела и степени тяжести заболевания, от вида готовой формы, времени введения и способа введения, но все эти параметры может легко определить квалифицированный специалист в данной области.

Составы, подходящие для перорального введения, включают таблетки, пилюли, твердые/мягкие капсулы, жидкость, суспензию, эмульсию, сиропы, гранулы и эликсир, и обычно они содержат разбавитель (например, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу и/или глицин) и лубрикант (например, силикагель, тальк, стеариновую кислоту и ее магниевую или кальциевую соль, и/или полиэтиленгликоль). Таблетки как готовая форма содержат также связующие вещества, включая силикаты магния и алюминия, крахмал, желатин, метилцеллюлозу, натрия карбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон, и в зависимости от обстоятельств таблетки могут содержать разрыхлители, включая крахмал, агар, альгиновую кислоту или ее натриевую соль, или шипучую композицию, адсорбент, краситель, ароматизатор или подсластитель.

Фармацевтическая композиция, в контексте настоящего изобретения, вводится в фармацевтически эффективном количестве. Термин "фармацевтически эффективное количество" означает достаточное количество соединения по настоящему изобретению, которое может вылечить заболевание при рациональном и адекватном соотношении пользы и риска, и эффективное количество можно легко определить в зависимости от типа заболевания, степени его тяжести, активности соединения, чувствительности субъекта к конкретному соединению, времени введения, способа введения и скорости экскреции, длительности лечения, а также от таких факторов, как совместно вводимые лекарства и другие хорошо известные медицинские факторы. Соединения по настоящему

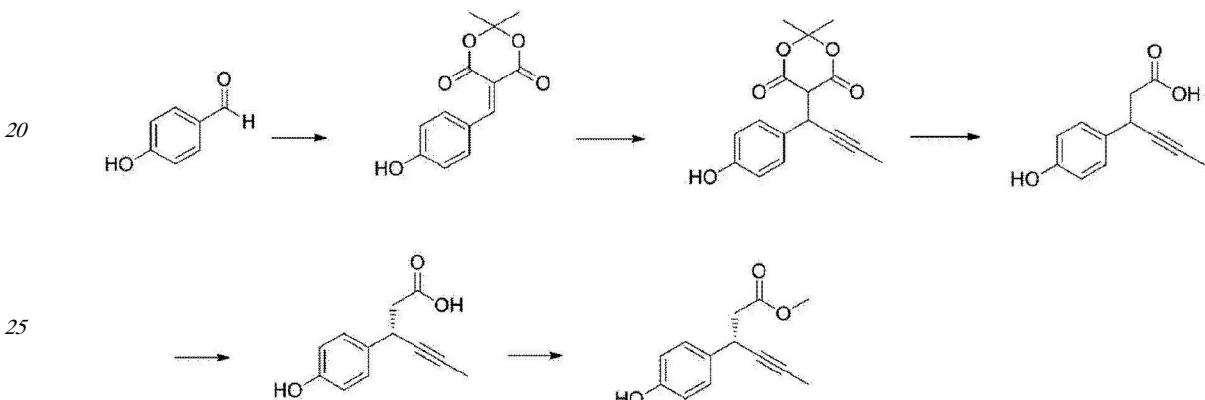
изобретению можно комбинировать или вводить совместно с другими типами лекарственных средств в составе комбинированной терапии, или применять в качестве монотерапии, и их можно вводить как дополнительную терапию к уже применяющемуся лечению. Перечисленные факторы необходимо адекватно оценивать для достижения 5 максимального терапевтического эффекта с помощью минимального количества соединения, без вредных или серьезных побочных эффектов, и этот процесс хорошо известен квалифицированным специалистам в данной области.

В частности, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от возраста субъекта, его пола, веса 10 тела, и в типичном случае находится в диапазоне от 0.001 до 150 мг на 1 килограмм веса тела, желательно от 0.01 до 100 мг/кг/сутки или от 0.01 до 100 мг/кг/48ч, при приеме один раз в два дня, два раза в сутки или три раза в сутки.

Настоящее изобретение более подробно описано в приведенных ниже примерах и экспериментальных примерах, но не ограничивается только ими.

15 Интермедиаты

<Интермедиат 1> (3S)-3-(4-Гидрокси-фенил)-гекс-4-иновой кислоты метиловый эфир



Стадия 1:

5-(4-Гидрокси-бензилиден)-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4,6-дион

40 4-Гидроксибензальдегид (1.0 экв.) растворяли в воде (0.9 М) при 75°C. Затем добавляли в реакционную смесь раствор кислоты Мелдрума (1.1 экв.) в воде (1.2 М). Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов и затем добавляли раствор кислоты Мелдрума (0.5 экв.) в воде (1.2 М). Смесь перемешивали при 75°C еще 2 часа. Смесь доводили до комнатной температуры, фильтровали с ледяной водой. Полученное влажное твердое 35 вещество сушили в термошкафу (50°C), получая 5-(4-гидрокси-бензилиден)-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4,6-дион.

Стадия 2:

(+/-)-5-[1-(4-Гидрокси-фенил)-бут-2-инил]-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4,6-дион

40 1-Пропинилмагний бромид в тетрагидрофуране (0.5н., 3.0 экв.) добавляли по каплям в раствор 5-(4-гидрокси-бензилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1.0 экв.) в безводном тетрагидрофуране (0.4 М) при 4°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и промывали гексаном. После отделения водного слоя, смесь подкисляли 1.0М водным раствором хлористоводородной 45 кислоты и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (+/-)-5-[1-(4-гидрокси-фенил)-бут-2-инил]-2,2-диметил-[1,3]

диоксан-4,6-дион.

Стадия 3:

(+/-)-3-(4-Гидрокси-фенил)-гекс-4-иновая кислота

(+/-)-5-[1-(4-Гидрокси-фенил)-бут-2-инил]-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4,6-дион (1.0 экв.)

5 растворяли в смеси 3-пентанона (0.8 М) и воды (1.6 М) и перемешивали при 100°C в течение 48 часов. Смесь доводили до комнатной температуры и подщелачивали 3.0 М водным раствором гидроксида калия. Водный слой собирали, подкисляли концентрированной соляной кислотой и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Без дополнительной очистки получали (+/-)-3-(4-гидрокси-фенил)-гекс-4-иновую кислоту.

Стадия 4:

(3S)-3-(4-Гидрокси-фенил)-гекс-4-иновая кислота

Раствор (1S,2R)-1-амино-2-инданола (0.6 экв.) в безводном ацетонитриле (0.8 М)

15 добавляли в раствор (+/-)-3-(4-гидрокси-фенил)-гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) в безводном ацетонитриле (0.8 М) при 70°C и перемешивали 4 часа. Смесь доводили до комнатной температуры, соль отфильтровывали. Соль добавляли в смесь ацетонитрила (0.4 М) и воды (4.3 М) при 70°C и перемешивали 4 часа. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, и соль отфильтровывали. После двукратного повторения 20 данной процедуры, соль добавляли в смесь этилацетата и воды при комнатной температуре. Добавляли 2.0 М водный раствор соляной кислоты, и смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре. Получали два прозрачных слоя, разделяли их и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали.

25 Без дополнительной очистки получали (3S)-3-(4-гидрокси-фенил)-гекс-4-иновую кислоту.

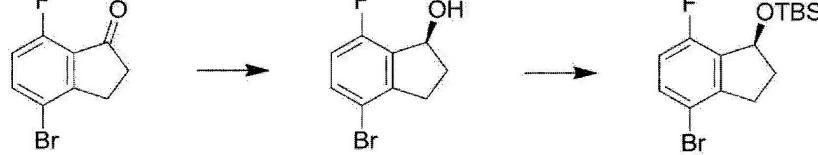
Стадия 5: Метиловый эфир (3S)-3-(4-гидрокси-фенил)-гекс-4-иновой кислоты

Концентрированную серную кислоту (5 капель) добавляли в смесь (3S)-3-(4-гидрокси-фенил)-гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) в метаноле (0.5 М) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Смесь доводили до комнатной

30 температуры, подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Без дополнительной очистки получали метиловый эфир (3S)-3-(4-гидрокси-

фенил)-гекс-4-иновой кислоты.

35 <Интермедиат 2> (S)-((4-Бром-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-(трет-бутил)диметилсилан



Стадия 1:

(S)-4-Бром-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол

Муравьиную кислоту (3.5 экв.) добавляли в раствор триэтиламина (3.0 экв.) в

45 дихлорметане (1.5 М) при 4°C. Добавляли 4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-он (1.0 экв.) и затем продували азотом в течение 5 минут. Добавляли хлор{[(1S,2S)-(-)-2-амино-1,2-дифенилэтил](4-толуолсульфонил)амидо}-(мезитилен)рутений(II) (0.02 экв.), и затем перемешивали при комнатной температуре 18 часов. Смесь разбавляли

дихлорметаном и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол. Энантиомерный избыток был подтвержден методом <Анализ методом хиральной ВЭЖХ I>.

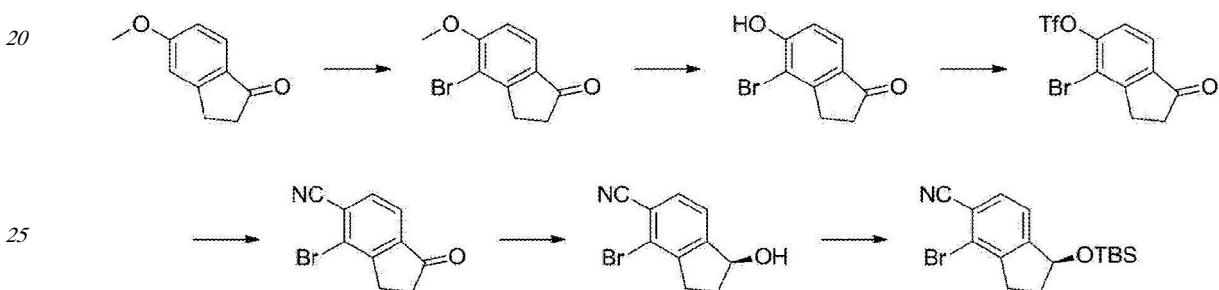
Стадия 2:

(S)-((4-Бром-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан

Имидазол (3.0 экв.) добавляли в раствор (S)-4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-

1-ола (1.0 экв.) в дихлорметане (1.5 М) при 4°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли трет-бутилдиметилсилил хлорид (2.0 экв.), и смесь доводили до комнатной температуры, перемешивая 1 час. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-((4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан.

<Интермедиат 3> (S)-4-Бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбонитрил



Стадия 1:

4-Бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-он

N-Бромсукцинимид (1.0 экв.) добавляли в раствор 5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (1.0 экв.) в воде (0.1 М), и реакционную смесь нагревали до 60°C.

Добавляли 40%-ный водный раствор серной кислоты (2.0 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Сырой продукт экстрагировали трет-бутил-метиловым эфиром, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Затем полученную смесь дополнительно очищали кристаллизацией с помощью этанола, получая чистый 4-бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-он.

Стадия 2:

4-Бром-5-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-он

Тиометоксид натрия (4.4 экв.) добавляли в раствор 4-бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (1.0 экв.) в N,N-диметилформамиде (1.7 М). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Смесь доводили до комнатной температуры, нейтрализовывали 1.0М раствором соляной кислоты и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, получая 4-бром-5-гидрокси-2,3-дигидро-

1Н-инден-1-он.

Стадия 3:

4-Бром-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил трифторметансульфонат

Ангидрид трифторметансульфокислоты (1.1 экв.) добавляли по каплям в раствор 2,6-лутидина (2.5 экв.) и 4-бром-5-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (1.0 экв.) в дихлорметане (3.5 М) при 4°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали 3 часа. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая 4-бром-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил трифторметансульфонат.

10 Стадия 4:

4-Бром-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбонитрил

Цианид цинка (0.3 экв) три(дibenзилиденацетон)дипалладий(0) (0.05 экв.) и 1,1-бис(дифенилфосфин)ферроцен (0.1 экв.) добавляли в раствор 4-бром-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил трифторметансульфоната (1.0 экв.) в N,N-

15 диметилформамиде (0.6 М). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая 4-бром-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-

20 карбонитрил.

Стадия 5:

(S)-4-Бром-1-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбонитрил

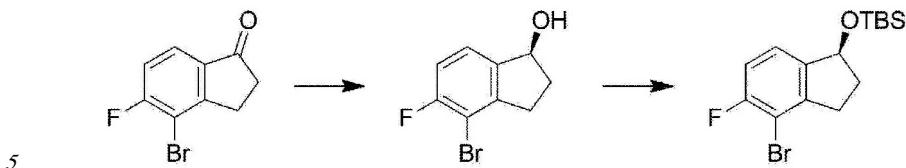
Муравьиную кислоту (3.5 экв.) добавляли в раствор триэтиламина (3.0 экв.) в дихлорметане (0.2 М) при 4°C. Добавляли 4-бром-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбонитрил (1.0 экв.) и затем продували азотом в течение 5 минут. Добавляли хлор{[(1S,2S)-(-)-2-амино-1,2-дифенилэтил]- (4-толуолсульфонил)амидо}-(мезитилен)рутений (II) (0.02 экв.) и перемешивали при комнатной температуре 18 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-4-бром-1-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбонитрил. Энантиомерный избыток определяли методом <Анализ методом хиральной ВЭЖХ I>.

Стадия 6:

(S)-4-Бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбонитрил

Имидазол (5.0 экв.) добавляли в раствор (S)-4-бром-1-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбонитрила (1.0 экв.) в дихлорметане (0.1 М) при 4°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (5.0 экв.), реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали 1 час. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-4-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбонитрил.

45 <Интермедиат 4> (S)-((4-Бром-5-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси) (трет-бутил)диметилсилан



Стадия 1:

(S)-4-Бром-5-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол

Муравьиную кислоту (3.5 экв.) добавляли в раствор триэтиламина (3.0 экв.) в дихлорметане (0.2 М) при 4°C. Добавляли 4-бром-5-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-он

10 (1.0 экв.) и затем продували азотом в течение 5 минут. Добавляли хлор{[(1S,2S)-(-)-2-амино-1,2-дифенилэтил](4-толуолсульфонил)амидо}-(мезитилен)рутений(II) (0.02 экв.) и перемешивали при комнатной температуре 18 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-4-бром-5-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол. Энантиомерный избыток определяли методом <Анализ методом хиральной ВЭЖХ I>.

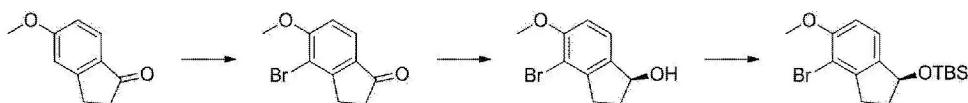
Стадия 2:

(S)-((4-Бром-5-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан

20 Имидазол (3.0 экв.) добавляли в раствор (S)-4-бром-5-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ола (1.0 экв.) в дихлорметане (1.5 М) при 4°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли трет-бутилдиметилсилил хлорид (2.0 экв.), реакционную смесь доводили до комнатной температуры, перемешивали 18 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-((4-бром-5-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан.

<Интермедиат 5> (S)-((4-Бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)

30 (трет-бутил)диметилсилан



Стадия 1:

4-Бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол

35 N-Бромсукцинимид (1.0 экв.) добавляли в раствор 5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (1.0 экв.) в воде (0.1 М), и реакционную смесь нагревали до 60°C. Добавляли 40%-ный водный раствор серной кислоты (2.0 экв.) и перемешивали 6 часов. Сырой продукт экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Затем смесь дополнительно очищали кристаллизацией из этанола, получая чистый 4-бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол.

Стадия 2:

(S)-4-Бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол

45 Муравьиную кислоту (3.5 экв.) добавляли в раствор триэтиламина (3.0 экв.) в дихлорметане (0.2 М) при 4°C. Добавляли 4-бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол (1.0 экв.), и реакционную смесь продували азотом 5 минут. Добавляли хлор{[(1S,2S)-(-)-2-амино-1,2-дифенилэтил](4-толуолсульфонил)амидо}-(мезитилен)рутений(II) (0.02 экв.) и перемешивали при комнатной температуре 18 часов. Смесь разбавляли

дихлорметаном и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-4-бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол. Энантиомерный избыток определяли методом <Анализ методом хиральной ВЭЖХ I>.

Стадия 3:

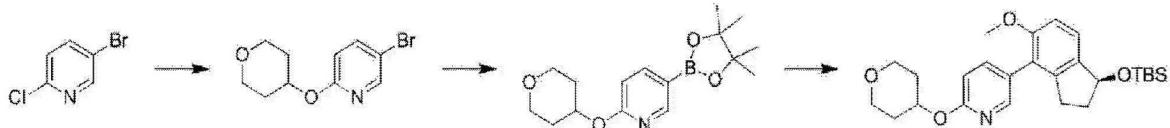
(S)-((4-Бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан Имидазол (5.0 экв.) добавляли в раствор (S)-4-бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ола (1.0 экв.) в дихлорметане (0.1 М) при 4°C. Реакционную смесь

10 перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли трет-бутилдиметилсилил хлорид (5.0 экв.), реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали 1 час. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-((4-бром-5-метокси-2,3-дигидро-

15 1Н-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан.

<Интермедиат 6> (S)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-окси)-

20 пиридин



25 Стадия 1:

5-Бром-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин

Гидрид натрия (1.3 экв.) медленно добавляли в раствор тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1.0 экв.) и 5-бром-2-хлорпиридина (1.2 экв.) в N,N-диметилформамиде (0.8 М), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, затем гасили реакцию водой. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая 5-бром-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин.

30 Стадия 2:

2-((Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин

Ацетат калия (2.0 экв.) добавляли в раствор 5-бром-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридина (1.0 экв.) и бис(пинаколато)диборона (1.2 экв.) в 1,4-диоксане (0.1 М), и 40 затем продували азотом в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 часов. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

45 2-ил)пиридин.

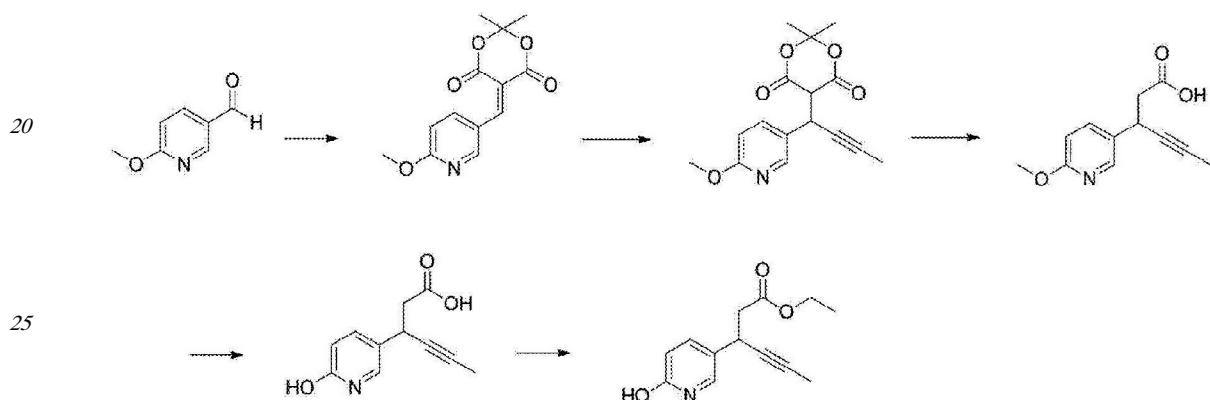
Стадия 3:

(S)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин

Трис(дibenзилиденакетон)дипалладий(0) (0.05 экв.) добавляли в раствор (S)-((4-бром-5-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (1.0

5 экв.), 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пири-дина (1.2 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (0.1 экв.) и фосфата калия (3.0 экв.) в толуоле (0.1 М) и воде (1.0 М), и затем продували азотом в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, фильтровали 10 через целин. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-

15 метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин. <Интермедиат 7> 3-(6-Гидроксиридин-3-ил)гекс-4-иновой кислоты этиловый эфир



Стадия 1:

5-((6-Метоксиридин-3-ил)метилен)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

30 6-Метоксиридин-3-карбальдегид (1.0 экв.) растворяли в воде (0.9 М) при 75°C. Затем добавляли в смесь раствор кислоты Мелдрума (1.1 экв.) в воде (1.2 М). Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов и затем добавляли раствор кислоты Мелдрума (0.5 экв.) в воде (1.2 М). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Смесь доводили до комнатной температуры, фильтровали с ледяной водой. Влажный остаток на фильтре сушили в термошкафу (50°C), получая 5-((6-метоксиридин-3-ил)метилен)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион.

Стадия 2:

5-(1-(6-Метоксиридин-3-ил)бут-2-инил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

Раствор 5-((6-метоксиридин-3-ил)метилен)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1.0 экв.) в безводном тетрагидрофуране (0.4 М) добавляли по каплям к раствору 1-пропинилмагнийбромида в тетрагидрофуране (0.5н., 1.5 экв.) при 4°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали гексаном. После отделения водного слоя, смесь подкисляли 1.0М водным раствором хлористоводородной кислоты и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая 5-(1-(6-метоксиридин-3-ил)бут-2-инил)-2,2-диметил-1,3-

диоксан-4,6-дион.

Стадия 3:

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)гекс-4-иновая кислота

5-(1-(6-Метоксипиридин-3-ил)бут-2-инил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (1.0 экв.)

5 растворяли в смеси N,N-диметилформамида (0.2 М) и воды (2.0 М) при 100°C и перемешивали 18 часов. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Без 10 дополнительной очистки получали 3-(6-метоксипиридин-3-ил)гекс-4-иновую кислоту.

Стадия 4:

3-(6-Гидроксипиридин-3-ил) гекс-4-иновая кислота

Раствор концентрированной соляной кислоты (8.0 М) добавляли в смесь 3-(6-

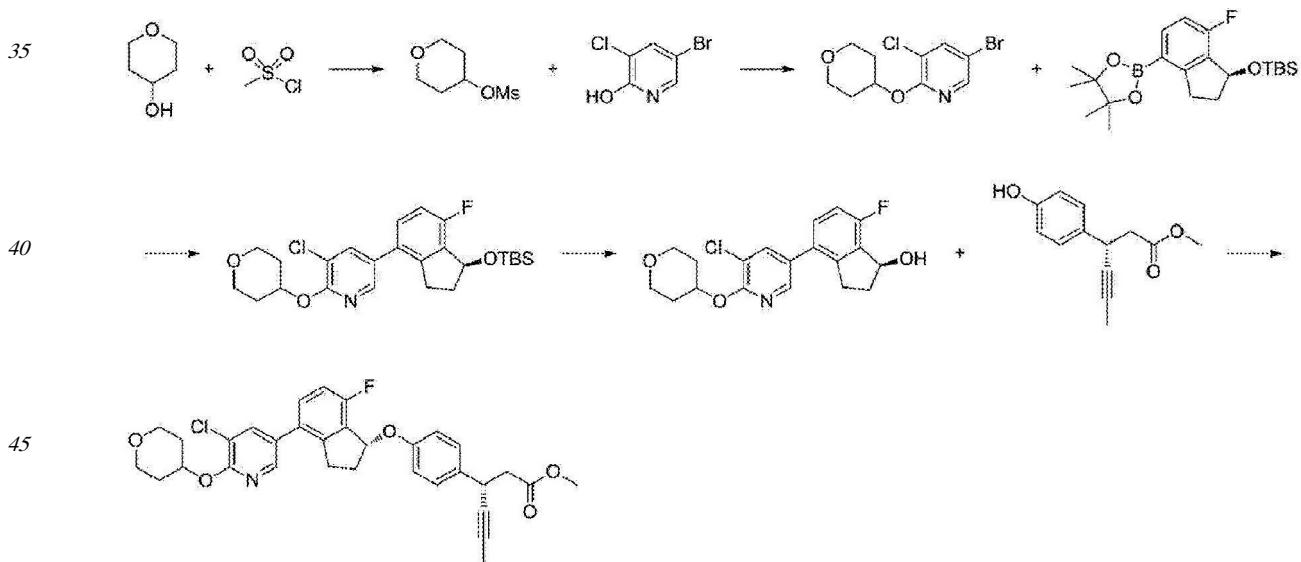
метоксипиридин-3-ил)гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) в 1,4-диоксане (2.0 М) и воде (2.0 М) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Без дополнительной очистки получали 3-(6-гидроксипиридин-3-ил) гекс-4-иновую кислоту.

Стадия 5:

3-(6-Гидроксипиридин-3-ил) гекс-4-иновой кислоты этиловый эфир

Концентрированную серную кислоту (5 капель) добавляли в смесь 3-(6-гидроксипиридин-3-ил) гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) в этаноле (0.9 М) при комнатной 25 температуре. Смесь перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Без дополнительной очистки получали этиловый эфир 3-(6-гидроксипиридин-3-ил)гекс-4-иновой кислоты.

30 <Интермедиат 8> (S)-3-((R)-4-(5-Хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иноата метиловый эфир



Стадия 1:

Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил метансульфонат

Метансульфонилхлорид (1.2 экв.) добавляли в раствор тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1.0 экв.) и триэтиламина (3.0 экв.) в дихлорметане (0.3 М) при 4°C. Реакционную смесь 5 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, насыщенным водным раствором хлорида аммония и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая тетрагидро-10 2Н-пиран-4-ил метансульфонат.

Стадия 2:

5-Бром-3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин

Карбонат калия (2.0 экв.) добавляли в раствор тетрагидро-2Н-пиран-4-ил метансульфоната (1.2 экв.) и 5-бром-3-хлорпиридине-1-ола (1.0 экв.) в N,N-15 диметилформамиде (0.2 М). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, 20 получая 5-бром-3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси)пиридин.

Стадия 3:

(S)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин

Трис(дibenзилиденакетон)дипалладий(0) (0.05 экв.) добавляли в раствор 5-бром-25 3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридина (1.0 экв.), (S)-трет-бутил((7-фтор-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)диметил-

силана (1.2 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (0.1 экв.) и 30 фосфата калия (3.0 экв.) в толуоле (0.1 М) и воде (1.0 М), и затем 10 минут продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом 35 магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-

фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин.

Стадия 4:

(S)-4-(5-Хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол

1.0 М раствор фторида тетра-н-бутиламмония (2.0 экв.) добавляли по каплям в раствор (S)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-3-

хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридина (1.0 экв.) в тетрагидрофуране (0.1 М) при 4°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом 45

магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-4-(5-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол.

5 Стадия 5:

(S)-3-((R)-4-(5-Хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иноата метиловый эфир

10 1,1'-(Азодикарбонил)дипиперидин (1.5 экв.) добавляли порциями в течение 10 минут в раствор (S)-4-(5-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ола (1.0 экв.), метилового эфира (3S)-3-(4-гидрокси-фенил)-гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) и три-н-бутилфосфина (1.5 экв.) в толуоле (0.1 М) при 4°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После добавления в реакционную смесь гексана (0.05 М), выпавший белый осадок отделяли фильтрованием. Фильтрат упаривали и очищали методом колоночной

15 флэш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-3-((R)-4-(5-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иноата метиловый эфир.

<Интермедиат 9> Анализ методом хиральной ВЭЖХ I

Скорость потока: 2 мл/мин.

20 Подвижная фаза: Изократический раствор CO₂/Этанол (80/20)

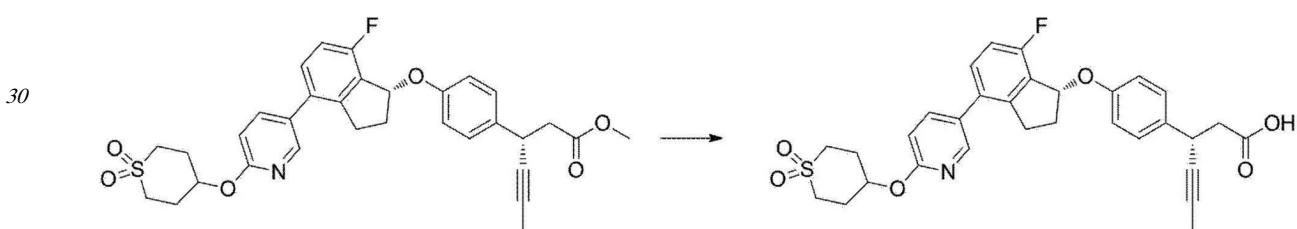
Неподвижная фаза: CHIRALPAK-IA 250*4.6 мм I.D.

Температура: 25°C

Длина волны поглощения: 220 нм

Примеры

25 <Пример 1> (S)-3-((R)-4-(6-((1,1-Диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота



35 2.0 М водный раствор гидроксида лития (5.0 экв.) добавляли в раствор метилового эфира (S)-3-((R)-4-(6-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-

7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) в тетрагидрофуране (1.0 М) и метаноле (4.0 М) при 4°C. Смесь перемешивали при

40 комнатной температуре 18 часов. Смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-3-((R)-4-(6-((1,1-диоксидотетрагидро-

45 2Н-тиопиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновую кислоту. MS ESI (положит.) m/z: 564.15 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.18 (с, 1H), 7.69 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.34 (д, J = 8.4 Гц, 2H),

7.29-7.25 (м, 1H), 7.04 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.96 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.83 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.93 (с, 1H), 5.45 (с, 1H), 4.16-4.07 (м, 1H), 3.44-3.37 (м, 2H), 3.32-3.23 (м, 1H), 3.03-2.98 (м, 2H), 2.90-2.80 (м, 2H), 2.76-2.71 (м, 1H), 2.57-2.54 (м, 2H), 2.48-2.32 (м, 4H), 1.84 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

⁵ <Пример 2>

(S)-3-((R)-7-Фтор-4-(6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-фтор-4-(6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1.

¹⁰ MS ESI (положит.) m/z: 516.15 (M+H).

¹⁵ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.21 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.67-7.65 (м, 1H), 7.33-7.28 (м, 3H), 7.03 (т, J = 8.6 Гц, 1H), 6.97-6.95 (м, 2H), 6.86 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.93-5.91 (м, 1H), 4.68 (д, J = 5.6 Гц, 2H), 4.47 (д, J = 5.6 Гц, 2H), 4.42 (с, 2H), 4.09-4.08 (м, 1H), 3.28-3.26 (м, 1H), 2.92-2.85 (м, 1H), 2.81-2.65 (м, 2H), 2.39-2.36 (м, 2H), 1.84 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 3>

(S)-3-((R)-4-(6-(2-(1,1-Диоксидотиоморфолин)этокси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-

²⁰ 4-(6-(2-(1,1-диоксидотиоморфолин)этокси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-

инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 593.08 (M+H).

²⁵ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.65 (дд, J = 8.6, 2.4 Гц, 1H), 7.35-7.26 (м, 3H), 7.08-7.00 (м, 1H), 6.95 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.81 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 5.92 (т, J = 2.6 Гц, 1H), 4.49 (т, J = 5.4 Гц, 2H), 4.11-4.02 (м, 1H), 3.29-3.15 (м, 5H), 3.15-2.99 (м, 6H), 2.90-2.70 (м, 3H), 2.42-2.35 (м, 2H), 1.84 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 4>

³⁰ (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(6-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-фтор-4-(6-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 488.12 (M+H).

³⁵ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.12 (с, 1H), 7.67 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 7.33-7.24 (м, 3H), 7.01 (т, J = 2.4 Гц, 1H), 6.98 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.86 (д, J = 4.8 Гц, 1H), 5.92 (т, J = 2.6 Гц, 1H), 5.67 (т, J = 5.4 Гц, 1H), 5.04-5.01 (м, 2H), 4.79-4.76 (м, 2H), 4.09-4.06 (м, 1H), 3.29-3.25 (м, 1H), 2.81-2.79 (м, 1H), 2.78-2.75 (м, 1H), 2.74-2.70 (м, 1H), 2.39-2.35 (м, 2H), 1.84 (с, 3H).

<Пример 5>

(S)-3-((R)-7-Фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 502.24 (M+H).

⁴⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.64 (дд, J = 8.6, 2.6 Гц, 1H), 7.38-

7.26 (м, 3H), 7.03 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.98-6.93 (м, 2H), 6.81 (дд, $J = 8.4, 0.4$ Гц, 1H), 5.95-5.91 (м, 1H), 5.61-5.58 (м, 1H), 4.11-3.89 (м, 5H), 3.29-3.19 (м, 1H), 2.91-2.71 (м, 3H), 2.42-2.15 (м, 4H), 1.84 (д, $J = 2.4$ Гц, 3H).

<Пример 6>

⁵ (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)- пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 516.06 (M+H).

¹⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.63 (дд, $J = 8.6, 2.6$ Гц, 1H), 7.33 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.29-7.26 (м, 1H), 7.02 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.95 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.79 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 5.92-5.90 (м, 1H), 5.26-5.25 (м, 1H), 4.07-4.02 (м, 1H), 4.00-3.98 (м, 2H), 3.65-3.60 (м, 2H), 3.25-3.21 (м, 1H), 2.86-2.80 (м, 2H), 2.75-2.70 (м, 1H), 2.37-2.34 (м, 2H), 2.11-2.07 (м, 2H), 1.85-1.80 (м, 5H).

<Пример 7>

¹⁵ (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(6-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)- пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(6-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 502.15 (M+H).

²⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.64 (дд, $J = 8.6, 2.6$ Гц, 1H), 7.38-7.26 (м, 3H), 7.03 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.98-6.93 (м, 2H), 6.81 (дд, $J = 8.4, 0.4$ Гц, 1H), 5.95-5.91 (м, 1H), 5.61-5.58 (м, 1H), 4.11-3.89 (м, 5H), 3.29-3.19 (м, 1H), 2.91-2.71 (м, 3H), 2.42-2.15 (м, 4H), 1.84 (д, $J = 2.4$ Гц, 3H).

<Пример 8>

²⁵ (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(4-метил-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)- пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(4-метил-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 516.19 (M+H).

³⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.78 (с, 1H), 7.31 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.16-7.12 (м, 1H), 7.01 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.91 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.67 (с, 1H), 5.95 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 5.58-5.52 (м, 1H), 4.10-3.84 (м, 5H), 2.88-2.71 (м, 3H), 2.65-2.47 (м, 1H), 2.44-2.22 (м, 3H), 2.20-2.11 (м, 1H), 2.11 (с, 3H), 1.84 (д, $J = 2.4$ Гц, 3H).

<Пример 9>

³⁵ (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(2-метил-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-Фтор-4-(2-метил-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 516.11 (M+H).

⁴⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (м, 3H), 7.16-7.10 (м, 1H), 7.02-6.95 (м, 3H), 6.60 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 5.94 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 5.63-5.58 (м, 1H), 4.16-3.87 (м, 5H), 3.02-2.92 (м,

1H), 2.88-2.69 (м, 2H), 2.65-2.55 (м, 1H), 2.48-2.37 (м, 1H), 2.35-2.13 (м, 6H), 1.84 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 10>

(S)-3-(4-((R)-4-(5-Хлор-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)- пиридин-3-ил)-7-фтор-

5 2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-(4-

((R)-4-(5-хлор-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-

инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере

10 1. MS ESI (положит.) m/z: 536.15 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.97 (с, 1H), 7.61 (с, 1H), 7.25 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.21 (т, J

= 8.4 Гц, 1H), 6.93 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.83 (т, J = 8.4 Гц, 2H), 5.79 (т, J = 4.6 Гц, 1H), 5.54-

5.52 (м, 1H), 4.04-3.97 (м, 5H), 3.21-3.16 (м, 1H), 2.88-2.67 (м, 3H), 2.28-2.17 (м, 4H), 1.74

(с, 3H).

***319<Пример 11>**

(S)-3-(4-((R)-7-Фтор-4-(5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)- пиридин-2-ил)-2,3-

дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-(4-((R)

-7-фтор-4-(5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 502.20 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.36 (с, 1H), 7.66 (дд, J = 8.6, 2.6 Гц, 1H), 7.46 (д, J = 4.0

Гц, 1H), 7.31 (д, J = 2.0 Гц, 2H), 7.25-7.23 (м, 1H), 7.03 (т, J = 8.6 Гц, 1H), 6.96 (т, J = 2.6 Гц,

25 2H), 5.92-5.90 (м, 1H), 5.01-4.99 (м, 1H), 4.06-3.93 (м, 5H), 3.61-3.57 (м, 1H), 3.38-3.19 (м, 1H), 2.80-2.77 (м, 1H), 2.76-2.74 (м, 1H), 2.65-2.39 (м, 4H), 1.54 (с, 3H).

<Пример 12>

(S)-3-(4-((R)-7-Фтор-4-(4-метил-6-((3-метилоксетан-3-ил)- метокси)пиридин-3-ил)-2,3-

дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

30 Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-(4-((R)-7-фтор-4-(4-метил-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-2,3-

дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной

в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 530.17 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.91 (с, 1H), 7.32-7.30 (м, 2H), 7.15-7.12 (м, 1H), 7.02-7.00

35 (м, 1H), 6.98-6.94 (м, 2H), 6.77 (с, 1H), 5.95-5.93 (м, 1H), 4.68 (д, J = 5.6 Гц, 2H), 4.46 (д, J = 5.6 Гц, 2H), 4.38 (с, 2H), 4.09-4.08 (м, 1H), 3.03-2.90 (м, 1H), 2.78-2.65 (м, 3H), 2.43-2.37 (м, 1H), 2.32-2.27 (м, 1H), 2.10 (с, 3H), 1.83 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 13>

40 (S)-3-(4-((R)-7-Фтор-4-(2-метил-6-((3-метилоксетан-3-ил)- метокси)пиридин-3-ил)-2,3-

дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-(4-((R)-7-фтор-4-(2-метил-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-2,3-

дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной

45 в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 530.16 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (м, 3H), 7.16-7.08 (м, 1H), 7.00-6.90 (м, 3H), 6.64

(д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.91 (д, J = 5.2 Гц, 1H), 4.69 (д, J = 5.8 Гц, 2H), 4.46 (д, J = 5.8 Гц, 2H), 4.40 (с, 2H), 4.12-4.05 (м, 1H), 2.99-2.88 (м, 1H), 2.85-2.64 (м, 2H), 2.62-2.54 (м, 1H), 2.48-

2.31 (м, 1H), 2.29-2.20 (м, 4H), 1.81 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 14>

(S)-3-((R)-7-Фтор-4-(5-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)- пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-фтор-4-(5-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 516.13 (M+H).

¹⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.45 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 7.65-7.60 (м, 1H), 7.49 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.37 (дд, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.32 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.05 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.94 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.93-5.90 (м, 1H), 4.58 (дд, J = 58.2, 6.2 Гц, 4H), 4.15 (с, 3H), 4.11-4.02 (м, 1H), 3.37-3.28 (м, 1H), 3.12-3.02 (м, 1H), 2.86-2.69 (м, 2H), 2.44-2.35 (м, 2H), 1.88-1.82 (м, 3H), 1.48 (с, 3H).

<Пример 15>

(S)-3-((R)-7-Фтор-4-(5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)- окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-фтор-4-(5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 502.19 (M+H).

¹⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.38-8.15 (ушир.с, 2H), 7.37-7.30 (м, 4H), 7.07 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.91 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.92 (т, J = 4.0 Гц, 1H), 5.08-4.99 (м, 1H), 4.14-3.98 (м, 4H), 3.97-3.91 (м, 1H), 3.22-3.13 (м, 1H), 2.90-2.71 (м, 3H), 2.41-2.37 (м, 2H), 2.34-2.23 (м, 1H), 2.21-2.15 (м, 1H), 1.84 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 16>

(S)-3-((R)-7-Фтор-4-(5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)- окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-7-фтор-4-(5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 516.16 (M+H).

¹⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.30 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 8.24 (с, 1H), 7.35-7.30 (м, 3H), 7.05 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.94 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.92-5.90 (м, 1H), 4.59-4.55 (м, 1H), 4.11-4.06 (м, 1H), 4.02-3.97 (м, 2H), 3.63-3.57 (м, 2H), 3.27-3.19 (м, 1H), 2.89-2.81 (м, 2H), 2.76-2.70 (м, 1H), 2.39-2.34 (м, 2H), 2.08-2.01 (м, 2H), 1.87-1.80 (м, 5H).

<Пример 17>

(S)-3-((R)-4-(5-Хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)- окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-4-(5-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 550.06 (M+H).

¹⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.71 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.34 (д, J = 4.8 Гц, 2H), 7.30-7.26 (м, 1H), 7.03 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.95 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.93-5.89 (м, 1H), 5.40-5.32 (м, 1H), 4.10-4.00 (м, 3H), 3.70-3.63 (м, 2H), 3.31-3.20 (м, 1H), 2.91-2.70 (м,

3H), 2.45-2.32 (м, 2H), 2.15-2.06 (м, 2H), 1.95-1.80 (м, 5H).

<Пример 18>

(S)-3-((R)-4-(5-циано-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-4-(5-циано-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 527.04 (M+H).

¹⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.37 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.93 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.34 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.30-7.26 (м, 1H), 7.06 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.96 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.93-5.90 (м, 1H), 5.67-5.63 (м, 1H), 4.17-3.92 (м, 5H), 3.31-3.20 (м, 1H), 2.90-2.71 (м, 3H), 2.45-2.25 (м, 4H), 1.84 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 19>

(S)-3-((R)-4-(5-циано-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-4-(5-циано-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 540.93 (M+H).

²⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.36 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.93 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.34 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.29-7.26 (м, 1H), 7.06 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.96 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 5.93-5.91 (м, 1H), 5.41-5.39 (м, 1H), 4.08-4.01 (м, 3H), 3.68-3.62 (м, 2H), 3.29-3.21 (м, 1H), 2.88-2.80 (м, 2H), 2.76-2.71 (м, 1H), 2.40-2.37 (м, 2H), 3.13-2.09 (м, 2H), 1.93-1.89 (м, 2H), 1.85 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 20>

(S)-3-((R)-5-циано-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-5-циано-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 509.12 (M+H).

³⁵ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.19 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.89-7.64 (м, 2H), 7.50 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.35 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.95 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.87 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.79 (т, J = 5.8 Гц, 1H), 5.65-5.60 (м, 1H), 4.10-3.90 (м, 5H), 3.05-2.97 (м, 1H), 2.90-2.53 (м, 4H), 2.35-2.22 (м, 3H), 1.83 (д, J = 2.0 Гц, 3H).

<Пример 21>

(S)-3-((R)-5-Фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-((R)-5-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 502.22 (M+H).

⁴⁵ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.64 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.50 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.47 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.08 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.94 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.84 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 5.79 (т, J = 5.8 Гц, 1H), 5.65-5.60 (м, 1H), 4.10-3.90 (м, 5H), 3.05-2.97 (м, 1H), 2.87-2.72 (м, 3H), 2.56-2.53 (м, 1H), 2.35-2.22 (м, 3H), 1.84 (д, J = 2.0 Гц, 3H).

<Пример 22>

(S)-3-(4-(((R)-5-Метокси-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)- окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-(4-((R)

5 -5-метокси-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 514.16 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.11 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.59 (дд, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.39

10 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.32 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.94 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.90 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.75-5.69 (м, 1H), 5.62-5.57 (м, 1H), 4.12-3.96 (м, 4H), 3.95-3.88 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.02-2.92 (м, 1H), 2.85-2.67 (м, 3H), 2.51-2.42 (м, 1H), 2.35-2.24 (м, 1H), 2.20-2.15 (м, 2H), 1.84 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Пример 23>

(S)-3-(4-((R)-5-циано-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)- пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-(4-((R)-5-циано-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 523.09 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (д, J = 2 Гц, 1H), 7.69-7.65 (м, 2H), 7.02 (т, J = 8.6 Гц, 1H), 7.35 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.95 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.85 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 5.80-5.77 (м, 1H), 5.33-5.26 (м, 1H), 4.10-4.06 (м, 1H), 4.03-3.98 (м, 2H), 3.66-3.60 (м, 2H), 3.02-2.95 (м, 1H), 2.88-2.81 (м, 2H), 2.76-2.70 (м, 1H), 2.62-2.54 (м, 1H), 2.23-2.15 (м, 1H), 2.12-2.08 (м, 2H), 1.88-1.79 (м, 5H).

<Пример 24>

(S)-3-(4-((R)-5-Фтор-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)- окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-(4-((R)-5-фтор-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 516.17 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.12 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.61 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.48 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.06 (т, J = 8.4 Гц, 1H), 6.84 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.74 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 5.68 (т, J = 5.8 Гц, 1H), 5.33-5.26 (м, 1H), 4.08-3.96 (м, 3H), 3.65-3.60 (м, 2H), 3.02-2.95 (м, 1H), 2.86-2.79 (м, 2H), 2.74-2.69 (м, 1H), 2.59-2.53 (м, 1H), 2.21-2.16 (м, 1H), 2.11-2.06 (м, 2H), 1.84-1.75 (м, 5H).

<Пример 25>

(S)-3-(4-((R)-5-Метокси-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)- окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали из метилового эфира (S)-3-(4-((R)-5-метокси-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновой кислоты по методике, описанной в Примере 1. MS ESI (положит.) m/z: 528.16 (M+H).

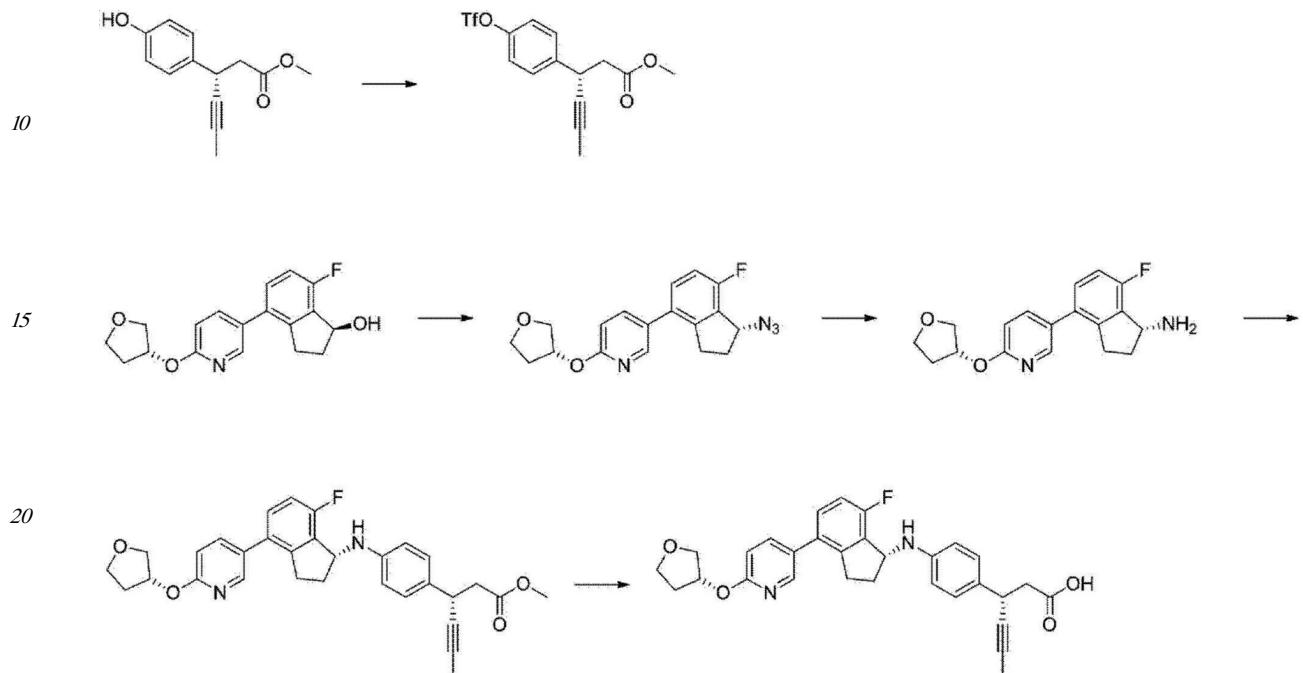
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.10 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.62 (дд, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.40 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.33 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.95 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.91 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.78 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.75-5.59 (м, 1H), 5.29-5.20 (м, 1H), 4.11-3.98 (м, 3H), 3.76 (с, 3H),

3.68-3.61 (м, 2H), 3.11-2.92 (м, 1H), 2.79-2.62 (м, 3H), 2.50-2.40 (м, 1H), 2.23-2.11 (м, 3H), 1.88-1.78 (м, 5H).

<Пример 26>

(S)-3-((R)-7-Фтор-4-((S)-4-гидрокси-1-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-

5-дигидро-1Н-инден-1-ил)амино)фенил)гекс-4-иновая кислота



Стадия 1:

метиловый эфир (S)-3-((((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)гекс-4-иноата

Ангирид трифторметансульфокислоты (1.2 экв.) добавляли в раствор триэтиламина

30 (3.0 экв.) и метилового эфира (3S)-3-(4-гидрокси-фенил)-гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) в дихлорметане (3.5 M). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, получая метиловый эфир (S)-3-((((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)гекс-4-иноата.

Стадия 2:

5-((R)-1-азидо-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин

Дифенилфосфорилазид (1.1 экв.) добавляли в раствор (S)-7-фтор-4-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ола (1.0 экв.) и 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (1.6 экв.) в толуоле (0.2 M) при 4°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, получая 5-((R)-1-азидо-7-

фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-2-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин.

Стадия 3:

(R)-7-Фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)- пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-

5 инден-1-амин

5-((R)-1-азидо-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-2-(((R)-тетрагидрофуран-3-

ил)окси)пиридин (1.0 экв.) добавляли в суспензию 10% палладия на угле (0.6 экв.) в этаноле (0.1 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали. Без

10 дополнительной очистки получали (R)-7-фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин.

Стадия 4:

Метиловый эфир (S)-3-(4-((R)-7-фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)амино)фенил)гекс-4-иновой кислоты

15 Трис(дibenзилиденацетон)дипалладий(0)(0.05 экв.) добавляли в раствор (R)-7-фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амина (1.0 экв.), (S)-3-(4-((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)гекс-4-иноата метилового эфира (1.2 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',4'',6'-триизопропилбифенила (0.2 экв.) и трет-бутоксида натрия (2.5 экв.) в 1,4-диоксане (0.1 М). Реакционную смесь перемешивали 20 при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем реакцию проводили под микроволновым излучением в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, 25 получая метиловый эфир (S)-3-(4-((R)-7-фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)амино)фенил)гекс-4-иновой кислоты.

Стадия 5:

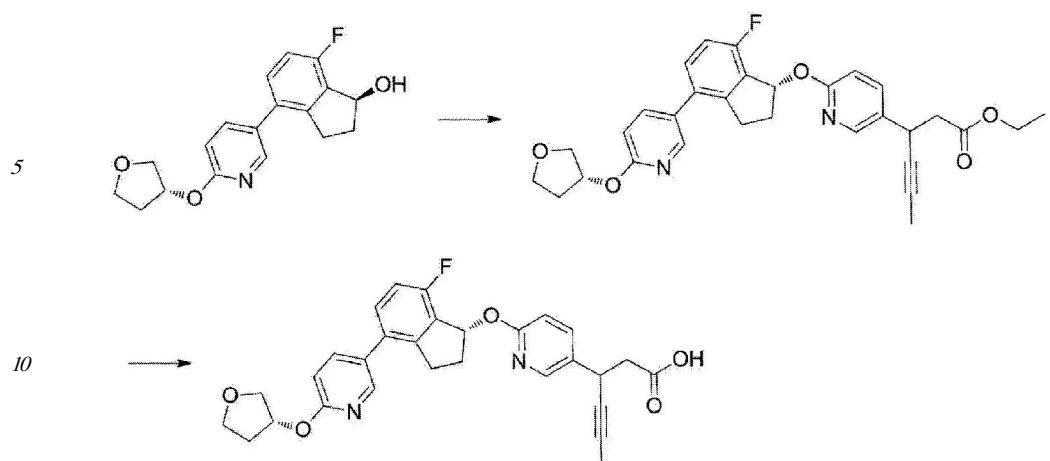
(S)-3-(4-((R)-7-Фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)амино)фенил)гекс-4-иновая кислота

30 2.0 М водный раствор гидроксида лития (5.0 экв.) добавляли в раствор метилового эфира (S)-3-(4-((R)-7-фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)амино)фенил)гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) в тетрагидрофуране (1.0 М) и метаноле (4.0 М) при 4°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь нейтрализовывали насыщенным 35 водным раствором хлорида аммония и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, получая (S)-3-(4-((R)-7-фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)амино)фенил)гекс-4-иновую кислоту. MS ESI (положит.) m/z: 501.15 (M+H).

40 ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.21 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.81 (дд, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.34-7.28 (м, 1H), 7.17 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.04 (т, J = 8.8 Гц, 1H), 6.89 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 6.70 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.61-5.57 (м, 1H), 5.21-5.18 (м, 1H), 4.64 (ущир.с, 1H), 4.09-3.89 (м, 5H), 3.29-3.20 (м, 1H), 2.91-2.82 (м, 1H), 2.67-2.60 (м, 2H), 2.40-2.28 (м, 2H), 2.22-2.12 (м, 2H), 1.83 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

45 <Пример 27>

3-(6-(((R)-7-Фтор-4-(6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)гекс-4-иновая кислота



Стадия 1:

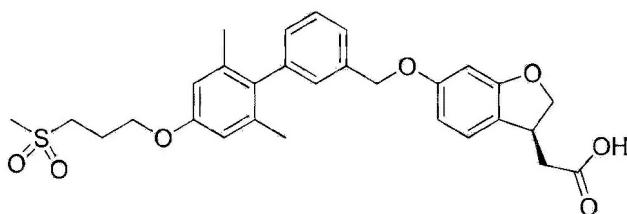
Этиловый эфир 3-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)гекс-4-иновой кислоты 1,1'-(Азодикарбонил)дипиперидин (1.5 экв.) добавляли порциями в течение 10 минут в раствор этилового эфира (S)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол (1.0 экв.), 3-(6-гидроксипиридин-3-ил)- гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) и три-н-бутилфосфина (1.5 экв.) в толуоле (0.1 М) при 4°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После добавления в реакционную смесь гексана (0.05 М), выпавший белый осадок отделяли фильтрованием. Фильтрат упаривали и очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая метиловый эфир 3-(6-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)гекс-4-иновой кислоты.

Стадия 2:

3-(6-((R)-7-Фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)гекс-4-иновая кислота 2.0 М водный раствор гидроксида лития (5.0 экв.) добавляли в раствор метилового эфира 3-(6-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)гекс-4-иновой кислоты (1.0 экв.) в тетрагидрофуране (1.0 М) и метаноле (4.0 М) при 4°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной фланш-хроматографии на силикагеле, получая 3-(6-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)гекс-4-иновую кислоту. MS ESI (положит.) m/z: 503.94 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 8.12 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 7.57-7.54 (м, 2H), 7.27-7.25 (м, 1H), 6.94 (т, J = 8.6 Гц, 1H), 6.66 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 6.63 (д, J = 2.4, 0.4 Гц, 1H), 6.58-6.54 (м, 1H), 5.52-5.51 (м, 1H), 4.06-3.85 (м, 5H), 3.29-3.19 (м, 1H), 2.79-2.71 (м, 2H), 2.68-2.65 (м, 1H), 2.42-2.32 (м, 1H), 2.29-2.08 (м, 3H), 1.97 (д, J = 2.4 Гц, 3H).

<Сравнительный пример 1> [(3S)-6-{(2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфонил)-пропокси]-[1,1'-бифенил]-3-ил}метокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]уксусная кислота



[(3S)-6-{(2',6'-диметил-4'-(3-(метилсульфонил)пропокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-
метокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]уксусную кислоту синтезировали как описано
в заявке на патент 2008-001931.

10 [Исследование *in vitro*]

<*in vitro* Анализ 1> Клеточный анализ экворина

Рекомбинантные клетки, которые выращивали 18 часов перед тестом в среде без антибиотиков, отделяли от подложки осторожным смыванием раствором ФСБ-ЭДТА (5 мМ ЭДТА), выделяли центрифугированием и суспензировали в "буфере для проведения анализа" (DMEM/HAM's F12 с HEPES + 0.1% раствор БСА без жирных кислот). Клетки инкубировали при комнатной температуре по меньшей мере 4 часа с коэлентеразином (Molecular Probes). Строили кривые зависимости ответа от дозировки с референсными соединениями до начала тестирования соединений.

Для тестирования агонистической активности распределяли по 50 мкл суспензии 20 клеток в 96-луночный планшет, где уже находились по 50 мкл растворов испытуемых соединений или агониста сравнения. Испускание света измеряли с помощью системы Hamamatsu Functional Drug Screening System 6000 (FDSS 6000).

Для стандартизации испускания света (определение "100%-ного сигнала") для всех 25 планшетов и для разных экспериментов, в некоторые лунки помещали агонист сравнения в концентрации EC₁₀₀, вычисленной при валидации теста. Агонистическую активность испытуемых соединений выражали в процентах активности от активности агониста сравнения при его концентрации EC₁₀₀.

Таблица 1

30

Пример №	Агонистическая активность (%, 1 мкМ)
1	+
3	+
5	+++
6	+++
7	+++
8	++
15	++
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
24	+++
Сравнительный пример 1	+++

35

40

45 Агонистические активности соединений по настоящему изобретению приведены в таблице 1. (+++: более 70, ++: 40 - 70, +: менее 40).

Как показано в таблице 1, было подтверждено, что иллюстративные соединения по настоящему изобретению прекрасно активируют GRP40 в концентрации 1 мкМ. В

частности, большинство соединений показали более высокую активность, чем 'Сравнительный пример 1', который является известным активатором секреции инсулина посредством активации GPR40.

Промышленная применимость

Соединения по настоящему изобретению, в качестве агонистов GPR40, являются перорально доступными и чрезвычайно эффективными для понижения уровня глюкозы в крови до нормального значения, без риска гипогликемии через глюкозозависимую секрецию инсулина. Поэтому соединения и/или терапевтически эффективная фармацевтическая композиция, содержащая соединения по настоящему изобретению, могут применяться для лечения, задержки или регрессии симптомов диабета II типа.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению модулируют колебания уровня глюкозы посредством активации GPR40; этот терапевтический эффект также потенциально можно использовать при ожирении и гипертензии.

Кроме того, поскольку соединения по настоящему изобретению продемонстрировали улучшенное и/или усиленное терапевтическое действие при облегчении и/или лечении симптомов диабета II типа в сравнении с ранее известными лекарственными средствами при сравнении по снижению уровня глюкозы в животных моделях и/или на материалах из органов человека, соединения по настоящему изобретению можно оценить как крайне полезные для потенциальных бенефициаров настоящего изобретения.

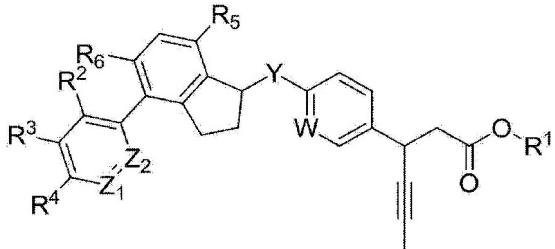
20

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I), энантиомер соединения или диастереомер соединения, или фармацевтически приемлемая соль соединения, энантиомера или диастереомера:

Формула (I)

25



30

где R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода, или C₁₋₄ линейный алкил;

35

R³ представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, или OR⁸;

R⁴ представляет собой атом водорода, или OR⁸;

где R³ и R⁴ не представляют собой водород одновременно;

40

где R⁸ представляет собой C₃₋₁₀ гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, или C₁₋₄ алкил, замещенный C₃₋₁₀ гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

45

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, или C₁₋₄ линейную алкокси-группу;

Y представляет собой NH или O;

Z¹ и Z² каждый независимо представляют собой CR⁷ или N, где когда Z¹ означает N,

Z^2 представляет собой CR^7 ; и когда Z^1 означает CR^7 , Z^2 представляет собой N; и W представляет собой CR^7 или N;

где R^7 представляет собой атом водорода, или C_{1-4} линейный алкил.

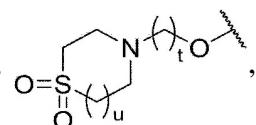
5 2. Соединение, энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

R^1 представляет собой атом водорода;

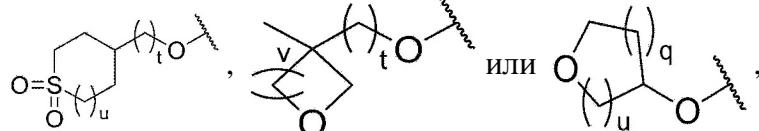
R^2 представляет собой атом водорода или C_{1-4} линейный алкил;

10

R^3 представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу,

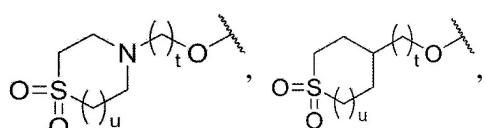


15

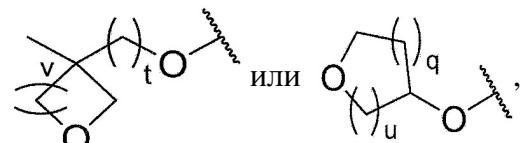


20

R^4 представляет собой атом водорода,



25



где R^3 и R^4 не представляют собой водород одновременно;

q каждый независимо равен 0 или 1,

t каждый независимо равен 0, 1, 2 или 3,

30

v каждый независимо равен 1 или 2,

u каждый независимо равен 1 или 2;

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу или C_{1-4} линейную алcoxси-группу;

Y представляет собой NH или O;

35

Z^1 и Z^2 каждый независимо представляет собой CR^7 или N, где когда Z^1 означает N,

Z^2 представляет собой CR^7 ; и когда Z^1 означает CR^7 , Z^2 представляет собой N; и

W представляет собой CR^7 или N;

40

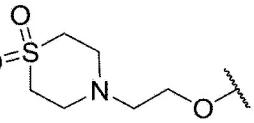
где R^7 представляет собой атом водорода или C_{1-2} линейный алкил.

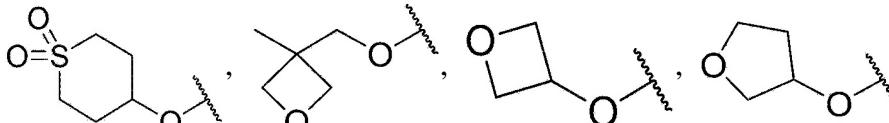
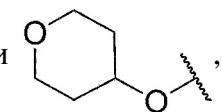
3. Соединение, энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где

R^1 представляет собой атом водорода;

45

R^2 представляет собой атом водорода или C_{1-2} алкил;

5 R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой атом водорода, 

10  или 

где R^3 и R^4 не представляют собой водород одновременно;

15 R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, фтор, циано-группу или C_{1-2} линейную алcoxи-группу;

Y представляет собой NH или O;

20 Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой CR^7 или N, где когда Z^1 представляет

25 собой N, Z^2 представляет собой CR^7 ; и когда Z^1 представляет собой CR^7 , Z^2 представляет собой N; и

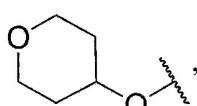
W представляет собой CR^7 или N,

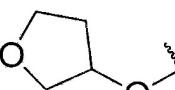
где R^7 выбран из атома водорода или C_{1-2} линейного алкила.

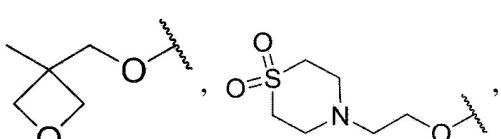
20 4. Соединение, энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

R^1 представляет собой атом водорода;

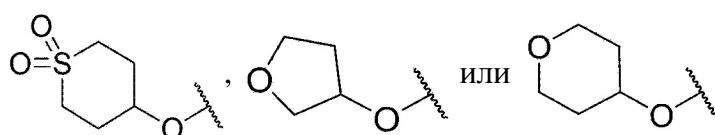
25 R^2 представляет собой атом водорода или C_{1-2} алкил;

30 

35 R^3 представляет собой атом водорода, хлор, циано-группу,  или



40 R^4 представляет собой атом водорода, 

45 

где R^3 и R^4 не представляют собой водород одновременно;

50 R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, фтор, циано-группу или C_{1-2} линейную алcoxи-группу;

Y представляет собой NH или O;

55 Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой CR^7 или N, где когда Z^1 представляет

60 собой N, Z^2 представляет собой CR^7 ; и когда Z^1 представляет собой CR^7 , Z^2 представляет собой N;

W представляет собой CR^7 или N,

где R⁷ выбран из атома водорода или C₁₋₂ линейного алкила.

5. Соединение, представляющее собой следующее:

(S)-3-((R)-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-

5 7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-4-((2-(1,1-диоксидотиоморфолин)этокси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

10 (S)-3-((R)-7-фтор-4-((оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

15 (S)-3-((R)-7-фтор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-((4-метил-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

20 (S)-3-((R)-7-фтор-4-((2-метил-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-4-((5-хлор-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-((5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

25 (S)-3-((R)-7-фтор-4-((4-метил-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-((2-метил-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-((5-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-((5-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

30 (S)-3-((R)-4-((5-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-4-((5-циано-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

35 (S)-3-((R)-4-((5-циано-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-циано-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-циано-4-((6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

40 (S)-3-((R)-5-фтор-4-((6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-циано-4-((6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-метокси-4-((6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-циано-4-((6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-циано-4-((6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-фтор-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-метокси-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

5 (S)-3-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)амино)фенил)гекс-4-иновая кислота;

3-(6-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)пиридин-3-ил)гекс-4-иновая кислота;

или энантиомер соединения, диастереомер соединения, или фармацевтически

10 приемлемая соль соединения, энантиомера или диастереомера.

6. Соединение, энантиомер соединения, диастереомер соединения, или фармацевтически приемлемая соль соединения, энантиомера или диастереомера по п. 5:

(S)-3-((R)-4-(6-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

15 (S)-3-((R)-4-(6-(2-(1,1-диоксидотиоморфолин)этокси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

20 (S)-3-((R)-7-фтор-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-(6-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

25 (S)-3-((R)-7-фтор-4-(4-метил-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-4-(5-хлор-6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-(5-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

30 (S)-3-((R)-7-фтор-4-(5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-7-фтор-4-(5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

35 (S)-3-((R)-4-(5-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-4-(5-циано-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-циано-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

40 (S)-3-((R)-5-фтор-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

(S)-3-((R)-5-метокси-4-(6-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота;

45 (S)-3-((R)-5-циано-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота; или

(S)-3-((R)-5-фтор-4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)гекс-4-иновая кислота.

7. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения нарушения обмена веществ, содержащая эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп. 1-6, энантиомер соединения, диастереомер соединения, или фармацевтически приемлемую соль соединения, энантиомера или диастереомера, где соединение, 5 энантиомер соединения, диастереомер соединения, или фармацевтически приемлемая соль соединения, энантиомера или диастереомера обладают агонистической активностью в отношении GPR40.

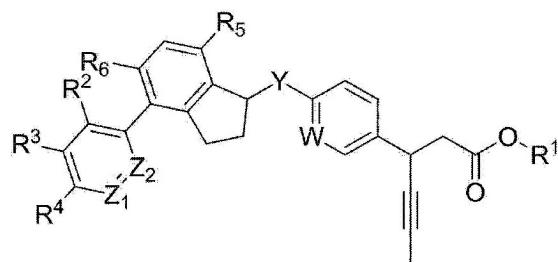
8. Фармацевтическая композиция по п. 7, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10 9. Фармацевтическая композиция по п. 7, где нарушение обмена веществ выбрано из группы, состоящей из ожирения, диабета II типа, несовместимой толерантности к глюкозе, нечувствительности к инсулину, гипергликемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии.

10 10. Способ предотвращения или лечения нарушения обмена веществ, включающий:

15 введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп. 1-6, энантиомер соединения, диастереомер соединения, или фармацевтически приемлемую соль соединения, энантиомера или диастереомера, где соединение, энантиомер соединения, диастереомер соединения, или фармацевтически приемлемая соль соединения, энантиомера или 20 диастереомера обладают агонистической активностью в отношении GPR40:

Формула (I)



30 где R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода, или C₁₋₄ линейный алкил;

R³ представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, или OR⁸;

R⁴ представляет собой атом водорода, или OR⁸;

35 где R³ и R⁴ не представляют собой водород одновременно;

где R⁸ представляет собой C₃₋₁₀ гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, или C₁₋₄ алкил, замещенный C₃₋₁₀ гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей 40 из N, O и S;

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, или C₁₋₄ линейную алкоокси-группу;

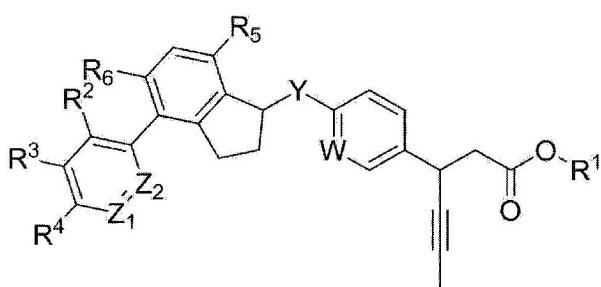
Y представляет собой NH или O;

45 Z¹ и Z² каждый независимо представляет собой CR⁷ или N, где когда Z¹ означает N, Z² представляет собой CR⁷; и когда Z¹ означает CR⁷, Z² представляет собой N; и W представляет собой CR⁷ или N;

где R^7 представляет собой атом водорода, или C_{1-4} линейный алкил.

11. Применение в целях предотвращения или лечения нарушений обмена веществ эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-6, энантиомера соединения, диастереомера соединения, или фармацевтически приемлемой соли соединения, энантиомера или диастереомера, где соединение, энантиомер соединения, диастереомер соединения, или фармацевтически приемлемая соль соединения, энантиомера или диастереомера обладают агонистической активностью в отношении GPR40:

10 Формула (I)



где R^1 представляет собой атом водорода;

20 R^2 представляет собой атом водорода, или C_{1-4} линейный алкил;

R^3 представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, или OR^8 ;

R^4 представляет собой атом водорода, или OR^8 ;

где R^3 и R^4 не представляют собой водород одновременно;

25 где R^8 представляет собой C_{3-10} гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, или C_{1-4} алкил, замещенный C_{3-10} гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

30 R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, или C_{1-4} линейную алcoxси-группу;

Y представляет собой NH или O;

Z^1 и Z^2 каждый независимо представляет собой CR^7 или N, где когда Z^1 означает N,

35 Z^2 представляет собой CR^7 ; и когда Z^1 означает CR^7 , Z^2 представляет собой N; и

W представляет собой CR^7 или N;

где R^7 представляет собой атом водорода, или C_{1-4} линейный алкил.

40

45