



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 384 576** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 295/22 (2006.01)

C07D 211/96 (2006.01)

C07D 333/60 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007116039/04, 25.10.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.10.2005

(30) Конвенционный приоритет:
29.10.2004 US 60/623,252
11.05.2005 US 60/679,813

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2008

(45) Опубликовано: 20.03.2010 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2004/060871 A1, 22.07.2004. WO
2004/005253 A1, 15.01.2004. WO 02/26729 A2,
04.04.2002. RU 2176999 C2, 20.12.2001.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 29.05.2007

(86) Заявка РСТ:
US 2005/038418 (25.10.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/055187 (26.05.2006)

Адрес для переписки:
105215, Москва, а/я 26, Щелковское ш., 48-1,
пат.пов. Н.А.Рыбиной, рег.№ 508

(72) Автор(ы):

НОБЛ Стюарт А. (US),

ОШИРО Гай (US),

МАЛЕЧА Джеймс В. (US),

ЖАО Кунсян (US),

РОБИНСОН Кармен К. М. (US),

ДЮРОН Серджио Дж. (US),

СЕРТИЧ Майкл (US),

ЛИНДСТРОМ Эндрю (US),

ШИАУ Эндрю (US),

БЭЙН Кристофер Д. (US),

ГОВЕК Стивен П. (US),

КАРАМАН Мехмет (US),

ЛУ Болян (US)

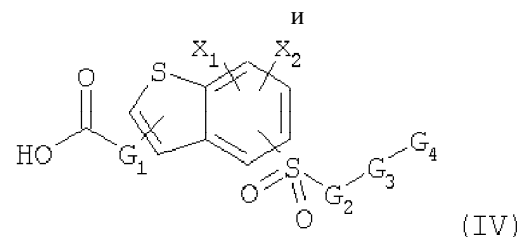
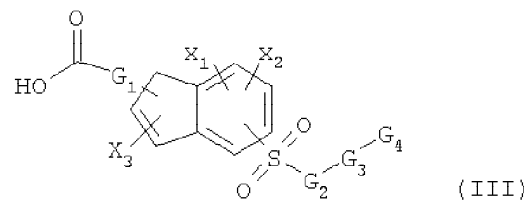
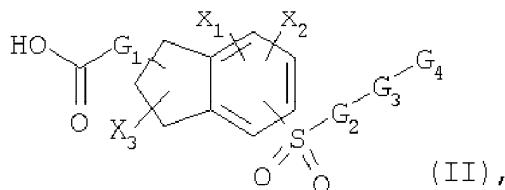
(73) Патентообладатель(и):

КАЛИПСИС, ИНК (US)

(54) СУЛЬФОНИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ PPAR

(57) Реферат:

Описывается соединение, выбранное из
группы, состоящей из Формулы II, Формулы III
и Формулы IV:



или его соль, или сложный эфир, где G_1 выбран из группы, включающей $-(CR^1R^2)_n-$, n равно 0 или 1; R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей водород; X_1 , X_2 и X_3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, галогена, необязательно замещенного низшего алкокси; G_2 - гетероциклоалкильный линкер, необязательно замещенный X_4 и X_5 , при этом гетероциклоалкильный линкер выбран из группы, состоящей из пиперазина, 3,6-дигидро-2Н-пиридина, [1,4]дiazепанила, 3,9-дaзaбицикло[3,3,1]нонила; X_4 и X_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного низшего

алкила; CO_2R ; R выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного низшего алкила и водорода; G_3 - связь; G_4 выбран из группы, состоящей из водорода, арила, выбранного из фенила необязательно замещенного низшим алкилом, галогеном, низшим галоалкилом, или низшим галоалкокси; гетероарила, выбранного из пиридина, необязательно замещенного галогеном или низшим галоалкилом; и необязательно замещенного циклогетероалкила, выбранного из 1,3-бензодиоксида. Описываются также конкретные соединения и фармацевтическая композиция. Представленные соединения используются в качестве модуляторов рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR). 5 н.з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 3 8 4 5 7 6 C 2

RU 2 3 8 4 5 7 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 295/22 (2006.01)*A61K 31/4985* (2006.01)*C07D 211/96* (2006.01)*C07D 333/60* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 405/04* (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*C07D 471/08* (2006.01)*C07D 487/08* (2006.01)*A61K 31/496* (2006.01)*A61K 31/4965* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007116039/04, 25.10.2005**(24) Effective date for property rights:
25.10.2005(30) Priority:
29.10.2004 US 60/623,252
11.05.2005 US 60/679,813(43) Application published: **10.12.2008**(45) Date of publication: **20.03.2010 Bull. 8**(85) Commencement of national phase: **29.05.2007**(86) PCT application:
US 2005/038418 (25.10.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/055187 (26.05.2006)Mail address:
105215, Moskva, a/ja 26, Shchelkovskoe sh., 48-1,
pat.pov. N.A.Rybinoj, reg.№ 508

(72) Inventor(s):

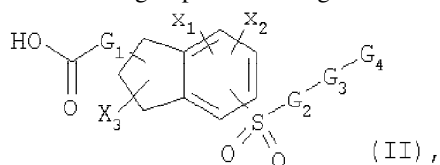
NOBL Stuart A. (US),**OSHIRO Gaj (US),****MALEChA Dzhajms V. (US),****ZhAO Kunsjan (US),****ROBINSON Karmen K. M. (US),****DJuRON Serdzhio Dzh. (US),****SERTICH Majkl (US),****LINDSTROM Ehndrju (US),****ShIAU Ehndrju (US),****BEhJN Kristofer D. (US),****GOVEK Stiven P. (US),****KARAMAN Mekhmet (US),****LU Boljan (US)**

(73) Proprietor(s):

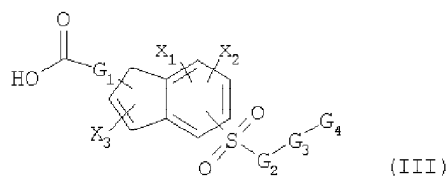
KALIPSIS, INK (US)(54) **SULFONYL-SUBSTITUTED BICYCLIC COMPOUNDS AS PPAR MODULATORS**

(57) Abstract:

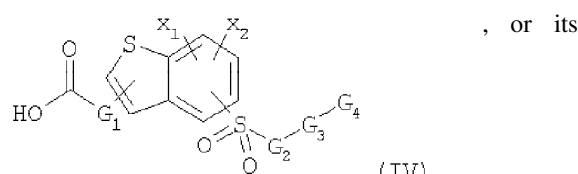
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described is a compound selected
from a group consisting of formula II

formula III



formula IV



, or its
salt or ester, where G_1 is selected from a group which
includes $-(CR^1R^2)_n-$, n equals 0 or 1; R^1 and R^2 are
independently selected from a group which includes
hydrogen; X_1 , X_2 and X_3 are independently selected
from a group consisting of hydrogen, optionally
substituted lower alkyl, halogen, optionally
substituted lower alkoxy, G_2 is a heterocycloalkyl
linker optionally substituted with X_4 and X_5 , where
the heterocycloalkyl linker is selected from a group
consisting of piperazinyl, 3,6-dihydro-2N-pyridinyl,
[1,4]diazepanyl, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonyl; X_4 and
 X_5 are independently selected from a group
consisting of hydrogen and optionally substituted

lower alkyl; CO₂R; R is selected from a group consisting of optionally substituted lower alkyl and hydrogen; G₃ is a bond; G₄ is selected from a group consisting of hydrogen, aryl, selected from phenyl which is optionally substituted with a lower alkyl, halogen, lower haloalkyl or lower haloalkoxy; heteroaryl selected from pyridinyl which is optionally substituted with a halogen or lower

haloalkyl; and optionally substituted cycloheteroalkyl selected from 1,3-benzodioxolyl. Described also are specific compounds and a pharmaceutical composition.

EFFECT: disclosed compounds are used as modulators of receptors activated by a peroxisomal proliferator.

5 cl, 2 tbl, 117 ex

R U 2 3 8 4 5 7 6 C 2

R U 2 3 8 4 5 7 6 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Данная заявка заявляет право на приоритет, возникающее из предварительных заявок на патент США 60/623,252 и 60/679,813, которые включены сюда путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым производным сульфонил-замещенного бициклического арила и способам лечения различных заболеваний путем модуляции с применением данных соединений процессов, опосредованных ядерным рецептором, в частности, процессов, опосредованных рецепторами, активируемыми пероксисомальным пролифератором (PPAR).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пероксисомальные пролифераторы являются структурно разнообразной группой соединений, которые при введении млекопитающим вызывают значительное увеличение размеров и количества печеночных и почечных пероксисом, а также соответствующее повышение способности пероксисом метаболизировать жирные кислоты посредством усиления экспрессии ферментов, необходимых для цикла β -окисления (Lazarow and Fujiki, *Ann. Rev. Cell Biol.* 1:489-530 (1985); Vamecq and Draye, *Essays Biochem.* 24:1115-225 (1989); и Nelali et al., *Cancer Res.* 48:5316-5324 (1988)). Соединения, активирующие или иным образом взаимодействующие с одним или несколькими PPAR, вовлечены в регулирование уровней триглицеридов и холестерина в животных моделях. Входящими в данную группу соединениями являются соединения фибратного класса гиполипидемических средств, гербицидов и фталатных пластификаторов (Reddy and Lalwani, *Crit. Rev. Toxicol.* 12:1-58 (1983)). Пролиферация пероксисом может вызываться диетой или физиологическими факторами, такими как жирная пища или акклиматизация к холодным условиям.

Модулированными PPAR биологическими процессами являются процессы, модулированные рецепторами или их сочетаниями,

чувствительными к лигандам рецепторов PPAR. Эти процессы включают, например, транспорт липидов в плазме и катаболизм жирных кислот, регулирование чувствительности к инсулину и уровней глюкозы в крови, которые связаны с гипогликемией/гиперинсулинемией (вызванной, например, аномалией функции бета-клеток поджелудочной железы, выделяющими инсулин опухолями и/или аутоиммунной гипогликемией, вызванной аутоантителами к инсулину, рецептору инсулина или аутоантителами, оказывающими стимулирующее действие на бета-клетки поджелудочной железы), дифференциацию макрофагов, приводящую к образованию атеросклеротических бляшек, воспалительный отклик, канцерогенез, гиперплазию и дифференциацию адипоцитов.

Подтипы PPAR включают PPAR-альфа, PPAR-дельта (также известные как NUC1, PPAR-бета и FAAR) и две изоформы PPAR-гамма. Эти PPAR могут регулировать экспрессию целевых генов путем связывания с элементами ДНК последовательности, получившими название реагирующих на PPAR элементов (PPRE). На сегодняшний день PPRE были обнаружены в энхансерах ряда генов, кодирующих белки, которые регулируют липидный обмен, что говорит о том, что PPAR играют основную роль в липогенном сигнальном каскаде и липидном гомеостазе (H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrin. Met.* 291-296, 4 (1993)).

Понимание механизма, посредством которого пероксисомальные пролифераторы осуществляют свои плеiotропные эффекты, пришло с выявлением элемента суперсемейства ядерных рецепторов гормонов, активируемых этими химическими веществами (Isseman and Green, *Nature* 347-645-650 (1990)). Позже было показано, что рецептор, названный PPAR-альфа (или, иначе, PPAR α), активируется разнообразными жирными кислотами со средней и длинной цепочкой и стимулирует экспрессию генов, кодирующих ацил-CoA оксидазу и гидратазу-дегидрогеназу крысы (ферменты, необходимые для пероксисомального β -окисления), а также кроличий цитохром P450 4A6, ω -гидроксилазу жирной кислоты (Gottlicher et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4653-4657 (1992); Tugwood et al., *EMBO J* 11:433-439 (1992); Bardot et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192:37-45 (1993); Muerhoff et al., *J Biol. Chem.* 267:19051-19053 (1992); и Marcus et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(12):5723-5727 (1993)).

В клинических испытаниях было продемонстрировано, что активаторы ядерного рецептора PPAR-гамма (или, иначе, PPAR γ), например, троглитазон, усиливают действие инсулина, снижают содержание глюкозы в сыворотке и оказывают малое, но все же значительное влияние на снижение уровней триглицеридов в сыворотке у пациентов с диабетом 2 типа. См., например, D. E. Kelly et al., *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 90-96, 5 (2), (1998); M. D. Johnson et al., *Ann. Pharmacother.*, 337-348, 32 (3), (1997); и M. Leutenegger et al., *Curr. Ther. Res.*, 403-416, 58 (7), (1997).

На третий подтип PPAR - PPAR-дельта (или, иначе, PPAR δ , PPAR β или NUC1) - изначально обращали меньше внимания, чем на другие PPAR, ввиду его убиквитарной экспрессии и отсутствия селективных лигандов. Однако, генетические исследования и недавно полученные синтетические агонисты PPAR- δ помогли определить его роль как мощного регулятора катаболизма жирных кислот и энергетического гомеостаза. Исследования жировой ткани и мышц начали давать новые значения относительно метаболических функций PPAR- δ . Трансгенная экспрессия активированной формы PPAR- δ в жировой ткани обеспечивает появление тощих мышей, стойких к ожирению, гиперлипидемии и жировой дегенерации тканей, обусловленными генетически или вызываемыми питанием с высоким содержанием жиров. Активированный рецептор индуцирует гены, необходимые для катаболизма жирных кислот и адаптивного термогенеза. Интересно, что транскрипция целевых генов PPAR- γ для накопления жиров и липогенеза остается неизменной. Одновременно с этим, у мышей с дефицитом PPAR- δ , получавших жирную пищу, наблюдали пониженное энергетическое разобщение и склонность к ожирению. Вместе эти данные идентифицируют PPAR- δ как ключевой регулятор сжигания жира, играющий роль, противоположную функции накопления жира PPAR- γ . Таким образом, несмотря на свое близкое эволюционное и структурное родство, PPAR- γ и PPAR- δ регулируют отличные генетические сети. Аналогично, в скелетных мышцах PPAR- δ регулирует в сторону повышения окисление жирных кислот и расход энергии намного сильнее, чем менее экспрессированный PPAR- α . (Evans RM et al 2004 *Nature Med* 1-7, 10 (4), 2004).

PPAR δ широко экспрессируется в организме. Было показано, что он является важной молекулярной целью для лечения дислипидемии и других заболеваний. Например, в недавнем изучении невосприимчивых к инсулину макак-резусов с ожирением было показано, что сильнодействующее и

селективное соединение PPAR δ снижает уровень VLDL и повышает уровень HDL зависимым от дозы образом (Oliver et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.98: 5305,2001). Также в недавнем исследовании мышей ABCA1^{-/-} дикого типа и с недостатком HDL другое сильнодействующее и селективное соединение PPAR δ снижало абсорбцию фракционного холестерина в кишечнике и одновременно понижало экспрессию белка поглощения холестерина NPC1L1 (van der Veen et al., J. Lipid Res. 2005 46: 526-534).

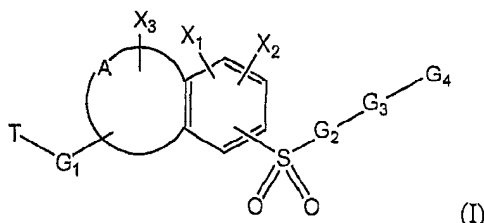
Поскольку существует три изоформы PPAR, и было показано, что все они играют важную роль в энергетическом гомеостазе и других важных биологических процессах, протекающих в организме человека, а также являются важными молекулярными целями при лечении болезней обмена веществ и других заболеваний (см. Wilson, et al. J. Med. Chem. 43: 527-550 (2000)), в данной области существует необходимость в выявлении соединений, способных взаимодействовать с многими изоформами PPAR, или соединений, способных селективно взаимодействовать только с одной из изоформ PPAR. Такие соединения найдут широчайшее применение, например, для лечения или профилактики ожирения, диабета, дислипидемии, метаболического синдрома X и т.д.

Несколько модулирующих PPAR препаратов были одобрены для лечения людей. Фенофибрат и гемфиброзил являются модуляторами PPAR α ; пиоглитазон (Actos, Takeda Pharmaceuticals и Eli Lilly) и розиглитазон (Avandia, GlaxoSmithKline) - модуляторы PPAR γ . Однако, все эти соединения имеют недостатки, поскольку являются потенциальными канцерогенами. В опытах на грызунах было показано, что они обладают пролиферативным эффектом, приводя к возникновению рака различного типа (толстой кишки; мочевого пузыря в случае модуляторов PPAR α и печени в случае модуляторов PPAR γ). Поэтому существует необходимость в выявлении модуляторов PPAR, не обладающих этими недостатками.

Кроме того, полученные недавно результаты указывают на роль PPAR- δ в развитии рака, в т.ч. толстой кишки, кожи и легких. Поэтому модуляторы PPAR могут найти применение в лечении рака различного типа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к сульфонил-замещенным бициклическим соединениям, которые могут использоваться в качестве модуляторов PPAR, а также к способам лечения нарушений обмена веществ. Один вариант осуществления изобретения представлен соединениями, имеющими структурную формулу (I)



или их солями, сложными эфирами или пролекарствами, где

A - цепочка насыщенного или ненасыщенного углеводорода или содержащая гетероатом цепочка углеводорода, имеющая от 3 до 5 атомов, образующая пяти - семичленное кольцо;

T выбран из группы, состоящей из -C(O)OH, -C(O)NH₂ и тетразола;

G₁ выбран из группы, включающей -(CR¹R²)_n-, -Z(CR¹R²)_n-, -(CR¹R²)_nZ-, -(CR¹R²)_rZ(CR¹R²)_s-;

Z является O, S или NR;

n равно 0, 1 или 2;

r и s независимо выбраны из 0 и 1;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей водород, гало, необязательно замещенный низший алкил, необязательно замещенный низший гетероалкил, необязательно замещенный низший алкокси и низший пергалоалкил, или вместе могут образовывать необязательно замещенный циклоалкил;

X₁, X₂, и X₃ независимо выбраны из группы, включающей водород, необязательно замещенный низший алкил, необязательно замещенный циклоалкил, галоген, пергалоалкил, гидроксигруппа, необязательно замещенный низший алкокси, нитро, циано и NH₂;

G₂ выбран из группы, включающей насыщенный или ненасыщенный циклоалкил или гетероциклоалкильный линкер, необязательно замещенный X₄ и X₅;

5 X_4 и X_5 независимо выбраны из группы, включающей водород, необязательно замещенный низший алкил, галоген, низший пергаллоалкил, гидроксиль, необязательно замещенный низший алкокси, нитро, циано, NH_2 и CO_2R ;

R выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного низшего алкила и водорода;

10 G_3 выбран из группы, включающей связь, двойную связь, $-(CR^3R^4)_m-$, карбонил и $-(CR^3R^4)_mCR^3=CR^4-$;

m равно 0, 1 или 2;

15 R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей водород, необязательно замещенный низший алкил, необязательно замещенный низший алкокси, необязательно замещенный арил, низший пергаллоалкил, циано и нитро;

20 G_4 выбран из группы, включающей водород, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклогетероалкил, необязательно замещенный циклогетероарил, необязательно замещенный циклоалкенил и -
25 $N=(CR^5R^6)$; и

30 R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, включающей водород, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил и необязательно замещенный циклогетероалкил.

35 Настоящее изобретение также предлагает фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно данному изобретению и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

40 Настоящее изобретение также раскрывает то, что бициклические части, замещенные кислотной или сложноэфирной частью и сульфонильной частью, способны модулировать, по меньшей мере, одну функцию рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором (PPAR). Описанные здесь соединения могут модулировать PPAR-дельта и PPAR-гамма или PPAR-альфа
45 и PPAR-дельта, или все три подтипа PPAR, или селективно модулировать в основном PPAR-гамма, PPAR-альфа или PPAR-дельта. Таким образом, настоящее изобретение предлагает способ модулирования PPAR, включающий
50 контакт PPAR с соединением согласно данному изобретению. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления такая модуляция является

выборочной для PPAR δ по сравнению с PPAR α и PPAR γ . В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления такая модуляция является выборочной для PPAR δ , в 100 или более раз превосходя указанные другие изоформы. Наиболее предпочтительно, данная модуляция в 200 - 500 раз превосходит указанные другие изоформы.

Настоящее изобретение также относится к способу модулирования, по меньшей мере, одной функции рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором (PPAR), включающему этап контакта PPAR с соединением приведенной здесь формулы I. Имеется возможность мониторинга изменения фенотипа клеток, их пролиферации, активности PPAR, экспрессии или связывания PPAR с естественным партнером по связыванию. Указанные способы могут представлять собой способы лечения заболеваний, проведения биологических, клеточных, биохимических исследований и т.п.

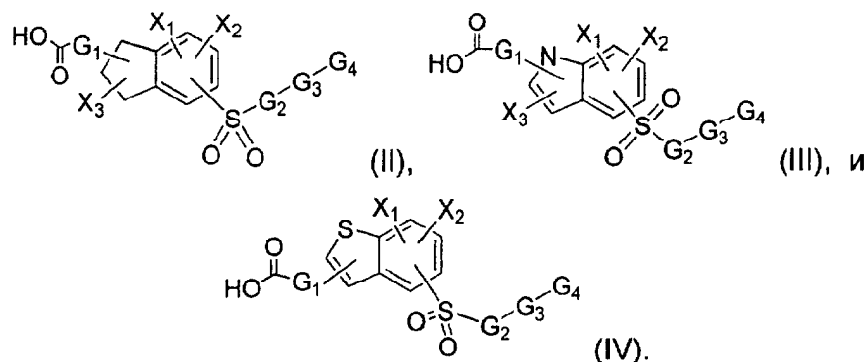
Настоящее изобретение также описывает способы лечения заболевания, включающие этапы выявления пациента, нуждающегося в таком лечении, и введении ему терапевтически эффективного количества соединения приведенной здесь формулы I. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления заболевание, которое лечат способами согласно данному изобретению, выбирают из группы, включающей ожирение, диабет, гиперинсулинемию, метаболический синдром X, синдром поликистоза яичников, климактерический период, расстройства, связанные с окислительным стрессом, воспалительную реакцию на повреждение тканей, патогенез эмфиземы, повреждение органов, связанное с ишемией, поражение сердца, связанное с доксорубицином, вызванная лекарствами гепатотоксичность, атеросклероз и гипертоксическое поражение легких. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модулирования, по меньшей мере, одной функции рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором (PPAR), включающему этап контакта PPAR с соединением приведенной здесь формулы I. Имеется возможность мониторинга изменения фенотипа клеток, их пролиферации, активности PPAR или связывания PPAR с естественным партнером по связыванию. Указанные способы могут представлять собой способы лечения заболеваний, проведения биологических, клеточных, биохимических исследований и т.п. В некоторых вариантах осуществления PPAR может быть выбран из группы, состоящей из PPAR α , PPAR δ и PPAR γ .

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

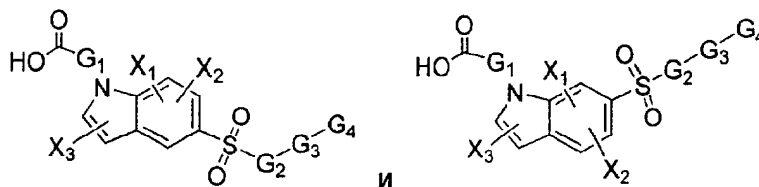
В некоторых вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, где Т является -C(O)OH.

В других вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, где А имеет три атома и образует пятичленное кольцо. В связанных вариантах осуществления, по меньшей мере, один из указанных трех атомов А является гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S.

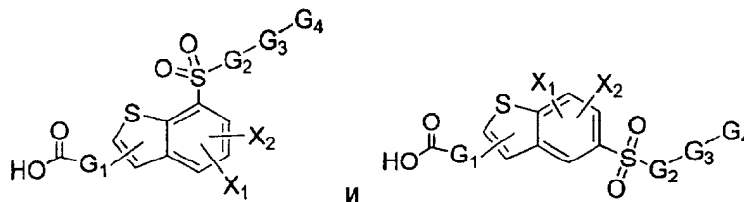
В других вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, имеющие структурные формулы, выбранные из группы, включающей:



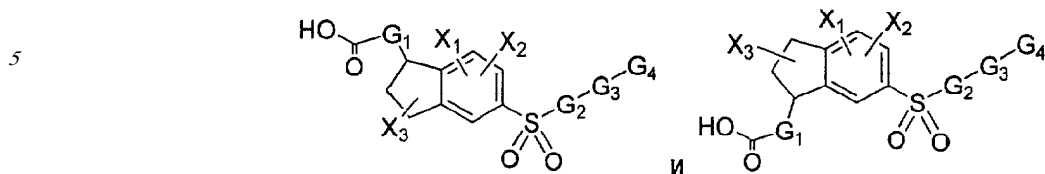
В других вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, имеющие структурную формулу (III), выбранные из группы, включающей:



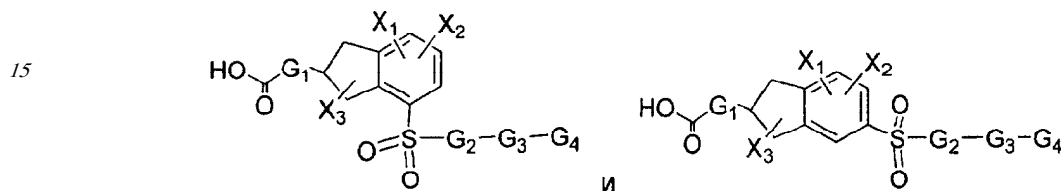
В других вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, имеющие структурную формулу (IV), выбранные из группы, включающей:



В других вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, имеющие структурную формулу, выбранную из группы, включающей:



10 В других вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, имеющие структурную формулу, выбранную из группы, включающей:



20 В некоторых вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, где:

G_1 является $-(CR^1R^2)_n-$;

25 При условии, что, если A является цепочкой с 5 атомами углерода, n равно 0 или 1;

G_2 имеет структуру:



Y_1 и Y_2 независимо выбраны из группы, состоящей из N и C- X_6 ;

35 X_4 и X_5 независимо выбраны из группы, включающей водород, необязательно замещенный низший алкил, галоген, низший пергаллоалкил, гидроксиль, необязательно замещенный низший алкокси, нитро, циано, NH_2 и CO_2R , или X_4 и X_5 вместе могут образовывать углеродный цикл;

R выбран из группы, состоящей из низшего алкила и водорода;

n равен 1, 2 или 3;

45 W выбран из группы, состоящей из $-CX_4X_5-$ и $N-X_7$;

50

X_6 выбран из группы, включающей водород, алкил, гидроксид, алкокси, циано, галоген, низший пергаллоалкил и NH_2 , или же не является ничем при образовании двойной связи с атомом соседнего кольца; и

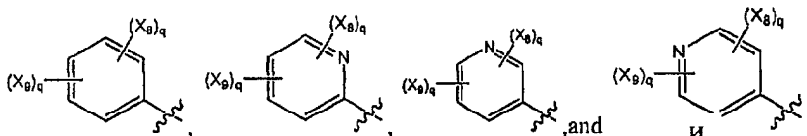
X_7 выбран из группы, включающей водород, алкил, гидроксид и низший пергаллоалкил, или же не является ничем при образовании двойной связи с Y_2 .

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, где p равно 2, W является $-CX_4X_5-$, а Y_1 является N . В некоторых предпочтительных вариантах осуществления p равно 2, W является $-CX_4X_5-$, а Y_1 и Y_2 являются N .

В некоторых вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, где G_1 является $-(CR^1R^2)_n-$. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения n равно 0 или 1. В других предпочтительных вариантах осуществления R^1 и R^2 могут быть независимо выбраны из группы, включающей водород, метил, этил и пропил, или же вместе могут образовывать циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В более предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^1 и R^2 являются водородом.

В некоторых вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, где G_3 является связью.

В некоторых вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, где G_4 выбран из группы, включающей необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения G_4 может быть необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным пиридином. В более предпочтительных вариантах осуществления изобретения G_4 может быть единожды или дважды замещенным галогеном, низшим алкилом, низшим пергаллоалкилом, низшим галоалкилом или низшим пергаллоалкокси. В связанных вариантах осуществления G_4 может иметь структурную формулу, выбранную из группы, включающей:



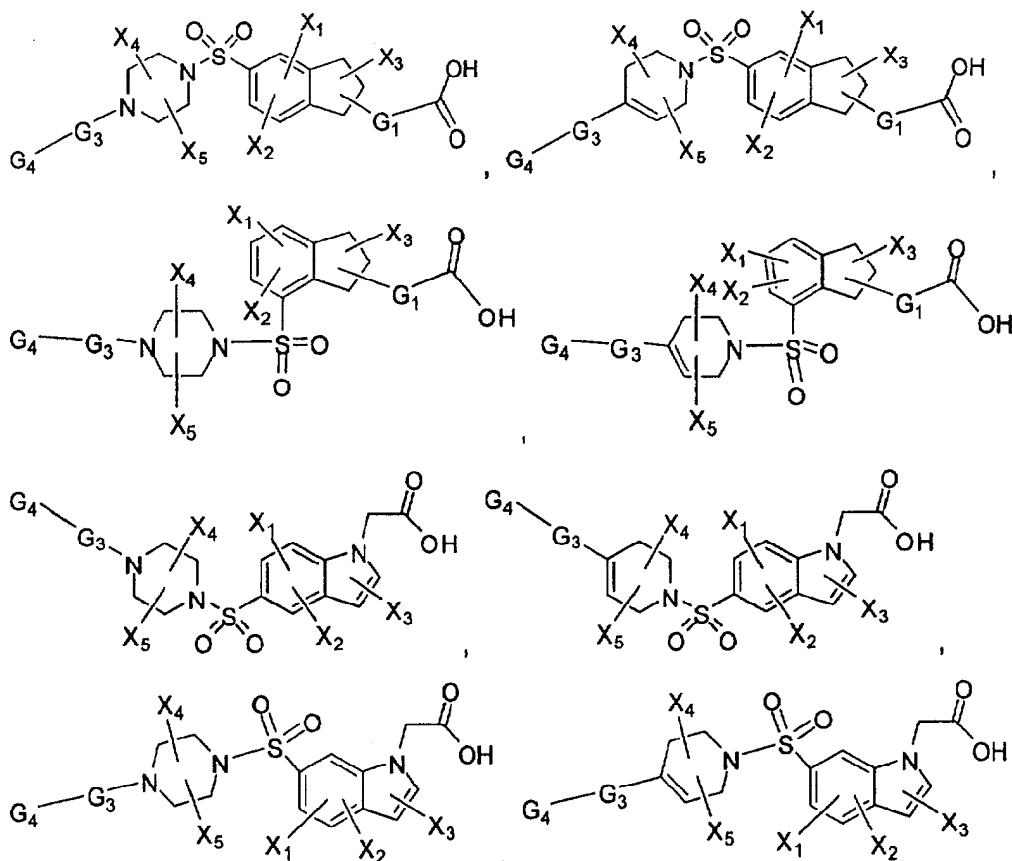
где:

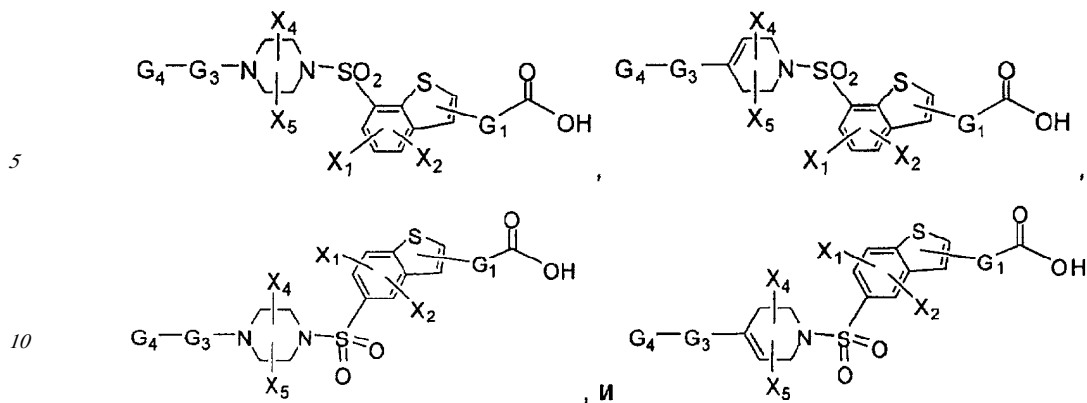
q равно 1 - 3;

X_8 и X_9 независимо выбраны из группы, включающей водород, алкил, галоген, низший пергаллоалкил, низший пергаллоалкокси, моно- или ди-галлоалкокси, гидроксид, алкокси, нитро, циано, NH_2 и CO_2R ; и

R выбран из группы, состоящей из низшего алкила и водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, имеющие структурные формулы, выбранные из группы, включающей:





где G_1 выбран из группы, включающей $-(CR^1R^2)_n-$ и $-(CR^1R^2)_nO-$, а также других описанных ранее групп.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретение предлагает соединения формулы I, где X_1 , X_2 и X_3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген, низший алкил и низший алкокси. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления X_1 , X_2 и X_3 независимо выбраны из группы, включающей водород, метил, этил, пропил и галоген. В других предпочтительных вариантах осуществления X_1 , X_2 и X_3 могут быть независимо выбраны из группы, включающей водород и метил.

Другой аспект настоящего изобретения представлен фармацевтическими композициями, содержащими соединения формулы I вместе с фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

Настоящее изобретение раскрывает то, что описанные здесь новые соединения формулы I способны модулировать, по меньшей мере, одну функцию рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором (PPAR). Описанные здесь соединения могут активировать PPAR δ и PPAR γ или PPAR α и PPAR δ , или все три подтипа PPAR, или селективно активировать в основном PPAR γ , PPAR α или PPAR δ .

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение раскрывает способ модулирования, по меньшей мере, одной функции рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором (PPAR), включающий этап контакта PPAR с соединением приведенной здесь формулы I. Имеется возможность мониторинга изменения фенотипа клеток, их пролиферации, активности PPAR, экспрессии или связывания PPAR с естественным партнером

по связыванию. Указанные способы могут представлять собой способы лечения заболеваний, проведения биологических, клеточных, биохимических исследований и т.п.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

В другом аспекте настоящее изобретение раскрывает способы лечения заболевания или состояния, опосредованного PPAR-дельта, включающие этапы выявления пациента, нуждающегося в таком лечении, и введении ему терапевтически эффективного количества соединения приведенной здесь формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыты способы: повышения уровня HDL, снижения уровня LDLc, смещения размеров частиц LDL от малой плотности в сторону нормальных LDL или ингибирования абсорбции холестерина у пациента; снижения стойкости к инсулину или понижения артериального давления у пациента; лечения ожирения, диабета, особенно, диабета 2 типа, гиперинсулинемии, метаболического синдрома X, дислипидемии и гиперхолестеринемии; лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевание сосудов, атеросклероз, коронарную болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание, сердечную недостаточность и заболевание периферических сосудов, у пациента; лечения рака, включая рак толстой кишки, кожи и легких, у пациента; лечения воспалительных заболеваний, включая астму, ревматоидный артрит, остеоартрит, расстройства, связанные с окислительным стрессом, воспалительную реакцию на повреждение тканей, псориаз, неспецифический язвенный колит, дерматит и аутоиммунное заболевание, у пациента; и лечения синдрома поликистоза яичников, нарушений климактерического периода, патогенеза эмфиземы, повреждения органов, связанного с ишемией, поражения сердца, вызванного доксорубицином, вызванной лекарствами гепатотоксичности, гипертоксического поражения легких, рубцевания, заживления ран, нервной анорексии и нейрогенной булимии у пациента, причем все они включают этап введения терапевтического количества соединения формулы I. Предпочтительно, PPAR может быть выбран из группы, состоящей из PPAR α , PPAR δ и PPAR γ . В более предпочтительном варианте PPAR является PPAR δ .

50

Еще в одном аспекте настоящее изобретение раскрывает соединения формулы I или их фармацевтические композиции для использования при изготовлении лекарства для профилактики или лечения заболевания или

состояния, которое может быть улучшено путем модулирования PPAR. Изобретение также раскрывает применение соединения формулы I согласно изобретению для производства лекарства: для повышения уровня HDL, снижения уровня LDLc, смещения размеров частиц LDL от малой плотности в сторону нормальных LDL или ингибирования абсорбции холестерина у пациента; для снижения стойкости к инсулину или понижения артериального давления у пациента; для лечения ожирения, диабета, особенно, диабета 2 типа, гиперинсулинемии, метаболического синдрома X, дислипидемии и гиперхолестеринемии; для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевание сосудов, атеросклероз, коронарную болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание, сердечную недостаточность и заболевание периферических сосудов, у пациента; для лечения рака, включая рак толстой кишки, кожи и легких, у пациента; для лечения воспалительных заболеваний, включая астму, ревматоидный артрит, остеоартрит, расстройства, связанные с окислительным стрессом, воспалительную реакцию на повреждение тканей, псориаз, неспецифический язвенный колит, дерматит и аутоиммунное заболевание, у пациента; и для лечения синдрома поликистоза яичников, нарушений климактерического периода, патогенеза эмфиземы, повреждения органов, связанного с ишемией, поражения сердца, вызванного доксорубицином, вызванной лекарствами гепатотоксичности, гипертоксического поражения легких, рубцевания, заживления ран, нервной анорексии и нейрогенной булимии у пациента, причем все они включают введение терапевтического количества соединения формулы I. Предпочтительно, PPAR может быть выбран из группы, состоящей из PPAR α , PPAR δ и PPAR γ . В более предпочтительном варианте PPAR является PPAR δ .

Еще в одном аспекте настоящее изобретение раскрывает соединения формулы I или их фармацевтические композиции для использования в лечении заболевания или состояния, которое может быть улучшено путем модулирования PPAR. Указанные опосредованные PPAR заболевания и состояния могут быть выбраны без ограничений из перечисленных в предыдущих абзацах. Предпочтительно, PPAR может быть выбран из группы, состоящей из PPAR α , PPAR δ и PPAR γ . В более предпочтительном варианте PPAR является PPAR δ .

Другой аспект настоящего изобретения представлен соединениями формулы I, их фармацевтически приемлемыми пролекарствами,

фармацевтически активными метаболитами или фармацевтически приемлемыми солями, имеющими значение EC_{50} менее 5 мкМ против PPAR согласно измерениям в ходе функционального клеточного анализа. Предпочтительно, указанные соединения имеют значения EC_{50} меньше 5 мкМ против PPAR δ .

Другой аспект настоящего изобретения представлен соединениями, модулирующими функцию рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором (PPAR), где указанный PPAR выбирают из группы, включающей PPAR α , PPAR δ и PPAR γ . Предпочтительно, такая модуляция является выборочной для PPAR δ по сравнению с другими изоформами. Более предпочтительно, данная модуляция в 100 или более раз больше для PPAR δ . Наиболее предпочтительно, данная модуляция в 200 - 500 раз больше для PPAR δ .

Употребляемые в настоящем описании термины имеют указанные значения:

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "ацил" означает карбонил, присоединенный к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероциклу или любой другой части таким образом, что присоединенный к карбонилу атом является углеродом. Группа "ацетил" означает группу $-C(O)CH_3$.

Термин "ациламино" означает амино-радикал, замещенный ацильной группой. Примером радикала "ациламино" может служить ацетиламино ($CH_3C(O)NH-$).

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкенил" означает углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепочкой, содержащий одну или несколько двойных связей и от 2 до 20 атомов углерода. Алкенилен означает систему углерод-углерод с двойной связью, прикрепленную в двух или более положениях, такую как этенилен $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Примеры подходящих алкенил-радикалов включают этенил, пропенил, 2-метилпропенил, 1,4-бутадиенил и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкокси" означает радикал алкильного простого эфира, где алкил соответствует приведенному выше определению. Примеры подходящих радикалов алкильного простого эфира включают метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси,

n-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, этоксиэтокси, метоксипропоксиэтокси, этоксипентоксиэтоксиэтокси и т.п.

5 Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкоксиалкокси" означает алкокси группу, присоединенную к части исходной молекулы через другую алкокси группу.

10 Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкоксиалкил" означает алкокси группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкильную группу.

15 Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкоксикарбонил" означает алкокси группу, присоединенную к части исходной молекулы через карбонильную группу.

20 Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкил" означает алкильный радикал с неразветвленной или разветвленной цепочкой, содержащий от 1 до 20 атомов углерода. Используемый отдельно или в сочетании термин "алкил" означает алкильный радикал, необязательно замещенный, как указано в описании. Примеры алкильных радикалов
25 включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изо-амил, гексил, октил, ноил и т.п.

30 Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкиламино" означает амино группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкильную группу.

35 Используемые здесь отдельно или в сочетании термины "алкилкарбонил" и "алканоил" означают алкильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через карбонильную группу. Примеры таких групп включают метилкарбонил и этилкарбонил.

40 Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкилен" означает насыщенную алифатическую группу, полученную из насыщенного углеводорода с неразветвленной или разветвленной цепочкой, с присоединением в двух или более положениях, например, метилен (-CH₂-).

45 Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкилиден" означает алкенильную группу, в которой один атом углерода в двойной связи "углерод-углерод" принадлежит части, к которой присоединена алкенильная группа.
50

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкилсульфинил" означает алкильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через сульфинильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкилсульфонил" означает алкильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через сульфонильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкилтио" означает радикал алкильного тиозфира (R-S-), где алкил соответствует приведенному выше определению. Примеры подходящих радикалов алкильного тиозфира включают метилтио, этилтио, n-пропилтио, изопропилтио, n-бутилтио, изо-бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, этоксиэтилтио, метоксипропоксиэтилтио, этоксипентоксиэтоксиэтилтио и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "алкинил" означает углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепочкой, содержащий одну или несколько тройных связей и, предпочтительно, от 2 до 20 атомов углерода. Алкинилен означает тройную связь "углерод-углерод" с прикреплением в двух позициях, например, этинилен ($-C:::C-$, $-C\equiv C$). Примеры алкинильных радикалов включают этинил, пропинил, гидроксипропинил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, пентин-1-ил, пентин-2-ил, 4-метоксипентин-2-ил, 3-метилбутин-1-ил, гексин-1-ил, гексин-2-ил, гексин-3-ил, 3,3-диметилбутин-1-ил и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "амидо" означает описанную ниже амино группу, присоединенную к части исходной молекулы через карбонильную группу. Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "С-амидо" означает группу $-C(=O)-NR_2$, где R соответствует приведенному здесь определению. Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "N-амидо" означает группу $RC(=O)NH-$, где R соответствует приведенному здесь определению.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "амино" означает $-NRR'$, где R и R' независимо выбраны из группы, включающей водород, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, алкил, алкилкарбонил, арил, арилалкенил, арилалкил, циклоалкил, галоалкилкарбонил, гетероарил, гетероарилалкенил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкенил и гетероциклоалкил, где арил, арильная часть аралкенила, арилалкил, гетероарил, гетероарильная часть гетероарилалкенила и гетероарилалкила,

гетероцикл и гетероцикловая часть гетероциклоалкенила и гетероциклоалкила могут быть необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкенил, алкокси, алкоксиалкил, алкил, циано, гало, галоалкокси, галоалкил, гидроксид, гидроксид-алкил, нитро и оксо.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аминоалкил" означает амино группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкильную группу.

Используемые здесь отдельно или в сочетании термины "аминокарбонил" и "карбамоил" означают амино-замещенную карбонильную группу, где амино группа может быть первичной или вторичной амино группой, содержащей заместители, выбранные из радикалов алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралкенил" или "арилалкенил" означает арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкенильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралкокси" или "арилалкокси" означает арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкокси группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралкил" или "арилалкил" означает арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралкиламино" или "арилалкиламино" означает арилалкильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через атом азота, где атом азота замещен водородом.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралкилиден" или "арилалкилиден" означает арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкилиденную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралкилтио" или "арилалкилтио" означает арилалкильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через атом серы.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралкинил" или "арилалкинил" означает арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкинильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралкоксикарбонил" означает радикал формулы аралкил-О-С(О)-, где термин "аралкил" имеет указанное выше значение. Примеры подходящих аралкоксикарбонил-радикалов включают бензилоксикарбонил (Z или Cbz) и 4-метоксифенилметоксикарбонил (MOS).

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "аралканоил" означает ацильный радикал, полученный из арил-замещенной алканкарбоновой кислоты, такой как бензоил, фенилацетил, 3-фенилпропионил (гидроциннамоил), 4-фенилбутирил, (2-нафтил)ацетил, 4-хлоргидроциннамоил, 4-аминогидроциннамоил, 4-метоксигидроциннамоил и т.п. Термин "ароил" означает ацильный радикал, полученный из арилкарбоновой кислоты, где "арил" имеет указанное ниже значение. Примеры таких ароильных радикалов включают замещенный и незамещенный бензоил или нафтоил, такой как бензоил, 4-хлорбензоил, 4-карбоксибензоил, 4-(бензилоксикарбонил)бензоил, 1-нафтоил, 2-нафтоил, 6-карбокси-2-нафтоил, 6-(бензилоксикарбонил)-2-нафтоил, 3-бензилокси-2-нафтоил, 3-гидрокси-2-нафтоил, 3-(бензилоксиформамидо)-2-нафтоил и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "арил" означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно, два или три кольца, где эти кольца могут быть соединены наклонным образом или могут быть слиты. Термин "арил" включает ароматические радикалы, такие как бензил, фенил, нафтил, антраценил, фенантрил, инданил, инденил, аннуленил, азуленил, тетрагидронафтил и бифенил.

Используемые здесь отдельно или в сочетании термины "арилкарбонил" и "ароил" означают арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через карбонильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "арилокси" означает арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через атом кислорода.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "арилсульфонил" означает арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через сульфонильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "арилтио" означает арильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через атом серы.

Используемые здесь отдельно или в сочетании термины "бензо" и "бенз" означают двухвалентный радикал $C_6H_4=$, полученный из бензола. Примеры включают бензотиофен и бензимидазол.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "О-карбамил" означает группу $-OC(O)NR$, где R соответствует приведенному здесь определению.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "N-карбамил" означает группу $ROC(O)NH-$, где R соответствует приведенному здесь определению.

Используемый здесь термин "карбонил" означает по отдельности формил $[-C(O)H]$, а в сочетании - группу $-C(O)-$.

Используемый здесь термин "карбокси" означает $-C(O)OH$ или соответствующий анион "карбоксилат", такой как соль карбоновой кислоты. Группа "О-карбокси" означает группу $RC(O)O-$, где R соответствует приведенному здесь определению. Группа "С-карбокси" означает группу $-C(O)OR$, где R соответствует приведенному здесь определению.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "циано" означает $-CN$.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "циклоалкил" означает насыщенный или частично насыщенный моноциклический, бициклический или трициклический алкильный радикал, где каждая циклическая часть содержит от 3 до 12, предпочтительно, от пяти до семи элементов кольца атомов углерода и может необязательно быть системой слитого бензольного кольца, необязательно замещенной, как описано здесь. Примеры таких циклоалкильных радикалов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1H-инденил, адамантил и т.п. Используемые здесь определения "бициклическое" и "трициклическое" охватывают системы слитых колец, такие как декагидронафталин, октагидронафталин, а также многоциклические (многоцентровые) насыщенные или частично насыщенные. Примерами последнего типа изомера являются, в целом, бицикло[2,2,2]октан, бицикло[2,2,2]октан, бицикло[1,1,1]пентан, камфара и бицикло[3,2,1]октан.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "циклоалкилалкил" означает алкильный радикал, определенный выше, замещенный определенным выше циклоалкильным радикалом. Примеры таких

циклоалкилалкильных радикалов включают циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 1-циклопентилэтил, 1-циклогексилэтил, 2-циклопентилэтил, 2-циклогексилэтил, циклобутилпропил, циклопентилпропил, циклогексилбутил и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "циклоалкилкарбонил" означает ацильный радикал формулы циклоалкил-(C=O)-, где термин "циклоалкил" имеет указанное выше значение, например, циклопропилкарбонил, циклогексилкарбонил, адамантилкарбонил, 1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтоил, 2-ацетидамо-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтоил, 1-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-6-нафтоил и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "сложный эфир" означает алкокси, арилокси, циклоалкокси, гетероарилокси и гетероциклоокси, присоединенный к карбонильной группе.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "простой эфир" означает окси группу, являющуюся мостиком между двумя частями, связанными по атомам углерода.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гало" или "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "галоалкокси" означает галоалкильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через атом кислорода.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "галоалкил" означает алкильный радикал, определенный выше, в котором один или несколько водородов замещены галогеном. В частности, сюда относятся моногалоалкильный, дигалоалкильный и полигалоалкильный радикалы. Например, моногалоалкильный радикал может содержать атом йода, брома, хлора или фтора. Дигало и полигалоалкильные радикалы могут иметь два или более одинаковых гало атомов или сочетание различных гало радикалов. Примеры галоалкильных радикалов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. "Галоалкилен" означает галогидрокарбильную группу, присоединенную в двух или более положениях. Примеры включают фторметилен (-CFH-), дифторметилен (-CF₂-), хлорметилен (-CHCl-) и т.п. Примеры таких галоалкильных радикалов

включают хлорметил, 1-бромэтил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил, перфтордецил и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "галоалкилкарбонил" означает галоалкильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через карбонильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероалкил" означает стабильную неразветвленную или разветвленную цепочку или циклический углеводородный радикал или их сочетание, полностью насыщенные или имеющие от 1 до 3 степеней ненасыщенности, содержащие указанное число атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, включающей O, N и S, и где атомы азота и серы могут необязательно быть окисленными, а гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. Гетероатом(ы) O, N и S может (могут) располагаться в любом внутреннем положении в гетероалкильной группе. Подряд могут размещаться до двух гетероатомов, например, -CH₂-NH-OCH₃.

Термин "гетероарил" охватывает ненасыщенные гетероциклические радикалы. Такие ненасыщенные гетероциклические радикалы, которые также называются "гетероарильными" радикалами, означают 3 - 7-членные, предпочтительно, 5 - 7-членные кольца, в которых, по меньшей мере, один атом выбран из группы, включающей O, S и N. Примерами гетероарильных групп являются: ненасыщенные 3 - 7-членные гетеромоноциклические группы, содержащие от 1 до 4 атомов азота, например, пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил [например, 4H-1,2,4-триазолил, 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил и т.п.], тетразолил [например, 1H-тетразолил, 2H-тетразолил и т.п.] и др.; ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие от 1 до 5 атомов азота, например, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, индазолил, бензотриазолил, тетразолопиридазинил [например, тетразоло[1,5-b]пиридазинил и др.] и т.п.; ненасыщенные 3 - 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом кислорода, например, пиранил, фурил и т.п.; ненасыщенные 3 - 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом серы, например, тиенил и т.п.; ненасыщенные 3 - 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 - 2 атома кислорода и 1 - 3 атомов азота, например, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил [например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-

оксадиазолил и т.п.] и др.; ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие 1 - 2 атома кислорода и 1 - 3 атомов азота [например, бензоксазолил, бензоксадиазолил и т.п.]; ненасыщенные 3 - 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 - 2 атома серы и 1 - 3 атомов азота, например, тиазолил, тиадиазолил [например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил и т.п.] и изотиазолил; ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие 1 - 2 атома серы и 1 - 3 атомов азота [например, бензотиазолил, бензотиадиазолил и т.п.] и др. Термин также охватывает радикалы, где гетероциклические радикалы слиты с арильными радикалами. Примеры таких слитых бициклических радикалов включают бензофурил, бензотиенил и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероарилалкенил" означает гетероарильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкенильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероарилалкокси" означает гетероарильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкокси группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероарилалкил" означает гетероарильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероарилалкилиден" означает гетероарильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкилиденную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероарилокси" означает гетероарильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через атом кислорода.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероарилсульфонил" означает гетероарильную группу, присоединенную к части исходной молекулы через сульфонильную группу.

Термины "гетероциклоалкил" и, взаимозаменяемо, "гетероцикл", употребляемые здесь по отдельности или в сочетании, означают (каждый) насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный моноциклический, бициклический или трициклический гетероциклический радикал, содержащий, по меньшей мере, один, предпочтительно, от 1 до 4, и более предпочтительно, от 1 до 2 гетероатомов в качестве элементов колец,

где каждый из таких гетероатомов независимо выбирают из группы, включающей азот, кислород и серу, и где в каждом кольце, предпочтительно, от 3 до 8 членов, более предпочтительно - от 3 до 7 и наиболее предпочтительно - от 5 до 6 членов. "Гетероциклоалкил" и "гетероцикл" включают сульфоны, сульфоксиды, N-оксиды третичных азотных членов кольца и системы карбоциклических слитых и бензо слитых колец; кроме того, оба термина также включают системы, где гетероциклическое кольцо слито с арильной группой, как определено здесь, или дополнительной гетероциклической группой. Примерами гетероциклических групп согласно изобретению являются азиридинил, азетидинил, 1,3-бензодиоксилил, дигидроизоиндолил, дигидроизохинолинил, дигидроциннолинил, дигидробензодиоксилил, дигидро[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридинил, бензотиазолил, дигидроиндолил, дигидропиридинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, изоиндолинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, тиоморфолинил и т.п. Гетероцикловые группы могут быть необязательно замещены, если только явно не указано обратное.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероциклоалкенил" означает гетероцикловую группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкенильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероциклоалкокси" означает гетероцикловую группу, присоединенную к группе исходной молекулы через атом кислорода.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероциклоалкил" означает алкильный радикал, определенный выше, в котором, по меньшей мере, один атом водорода замещен гетероцикло радикалом, как определено выше, например, пирролидинилметил, тетрагидротиенилметил, пиридилметил и т.п.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гетероциклоалкилиден" означает гетероцикловую группу, присоединенную к части исходной молекулы через алкилиденную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гидразинил" означает две amino группы, соединенные одинарной связью, т.е. -N-N-.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гидрокси" означает OH.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "гидроксиалкил" означает гидроксигруппу, присоединенную к части исходной молекулы через алкильную группу.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "имино" означает =N-.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "иминогидрокси" означает =N(OH) и =N-O-.

Выражение "в основной цепочке" означает самую длинную непрерывную или соседнюю цепочку атомов углерода, начинающуюся с точки присоединения группы к соединениям согласно настоящему изобретению.

Термин "изоцианато" означает группу -NCO.

Термин "изотиоцианато" означает группу -NCS.

Выражение "линейная цепочка атомов" означает самую длинную неразветвленную цепочку атомов, независимо выбранных из углерода, азота, кислорода и серы.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "низший" означает вещество, содержащее от 1 до 6 (включительно) атомов углерода.

Термин "меркаптоалкил" означает группу R'SR-, где R и R' соответствуют приведенному здесь определению.

Термин "меркаптомеркаптил" означает группу RSR'S-, где R соответствует приведенному здесь определению.

Термин "меркаптил" означает группу RS-, где R соответствует приведенному здесь определению.

Термин "ничто" означает одиночную электронную пару.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "нитро" означает -NO₂.

Используемые здесь отдельно или в сочетании термины "окси" или "окса" означают -O-.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "оксо" означает =O.

Термин "пергалоалкокси" означает алкокси группу, где все атомы водорода замещены атомами галогенов.

Термин "пергалоалкил" означает алкильную группу, где все атомы водорода замещены атомами галогенов.

Используемые здесь отдельно или в сочетании термины "сульфонат", "сульфоновая кислота" и "сульфовый" означают группу $-\text{SO}_3\text{H}$ и ее анион, наподобие сульфоновой кислоты, используемой при образовании соли.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "сульфанил" означает $-\text{S}$ и $-\text{S}-$.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "сульфинил" означает $-\text{S}(\text{O})-$.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "сульфонил" означает $-\text{SO}_2-$.

Термин "N-сульфонамидо" означает группу $\text{RS}(\text{=O})_2\text{NH}-$, где R соответствует приведенному здесь определению.

Термин "S-сульфонамидо" означает группу $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}_2$, где R соответствует приведенному здесь определению.

Используемые здесь отдельно или в сочетании термины "тиа" и "тио" означают группу $-\text{S}-$ или простой эфир, где кислород замещен серой. Окисленные производные тио-группы, а именно: сульфинил и сульфонил, включены в определение тиа и тио.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "тио простой эфир" означает тио-группу, являющуюся мостиком между двумя частями, связанными по атомам углерода.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "тиол" означает группу $-\text{SH}$. Используемый здесь термин "тиокарбонил" означает по отдельности тиоформил $[-(\text{C}=\text{S})-\text{H}]$, а в сочетании - группу $-\text{C}=\text{S}-$.

Термин "N-тиокарбамил" означает группу $\text{ROC}(\text{=S})\text{NH}-$, где R соответствует приведенному здесь определению.

Термин "O-тиокарбамил" означает группу $-\text{OC}(\text{=S})-\text{NR}$, где R соответствует приведенному здесь определению.

Термин "тиоцианато" означает группу $-\text{CNS}$.

Термин "тригалометансульфонамидо" означает группу $\text{X}_3\text{CS}(\text{=O})_2\text{NR}-$, где X является галогеном, а R соответствует приведенному здесь определению.

Термин "тригалометансульфонил" означает группу $\text{X}_3\text{CS}(\text{=O})_2-$, где X является галогеном.

Термин "тригалометокси" означает группу $\text{X}_3\text{CO}-$, где X является галогеном.

Используемый здесь отдельно или в сочетании термин "тризамещенный силил" означает силиконовую группу, замещенную по трем свободным валентностям группами, приведенными здесь в определении замещенного амина. Примеры включают триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трифенилсилил и т.п.

В соединениях согласно данному изобретению существуют центры асимметрии. В зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода эти центры обозначены "R" или "S". Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений можно получить путем синтеза из коммерчески доступных исходных материалов, содержащих хиральные центры, или путем получения смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереоизомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, способами хроматографии, прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или другими подходящими способами, известными из уровня техники. Исходные соединения с определенными стереохимическими свойствами коммерчески доступны или могут быть получены и распознаны способами, известными из уровня техники. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в качестве геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис, транс, син, анти, встречные (E) и общие (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. Кроме того, соединения могут существовать в качестве таутомеров; настоящее изобретение включает все таутомерные изомеры. Кроме того, соединения согласно данному изобретению могут существовать в несольватированных и сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В целом, для целей данного изобретения сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Термин "необязательно замещенный" означает, что предшествующая группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения заместители "необязательно замещенной" группы могут включать, без ограничения, один или несколько заместителей, независимо выбранных из следующих групп или их указанных подмножеств, по отдельности или в

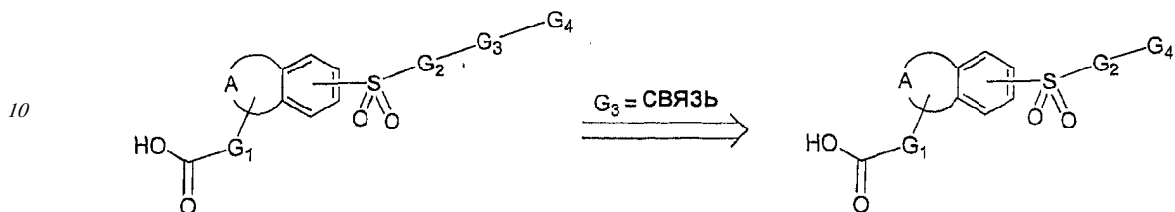
сочетании: низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший алканоил, низший гетероалкил, низший гетероциклоалкил, низший галоалкил, низший галоалкенил, низший галоалкинил, низший пергалоалкил, низший пергалоалкокси, низший циклоалкил, фенил, арил, арилокси, низший галоалкокси, оксо, низший алкокси, низший ацилокси, карбонил, карбоксил, низший алкилкарбонил, низший карбоксисложный эфир, низший карбоксамидо, циано, водород, галоген, гидрокси, amino, низший алкиламино, ариламино, амидо, нитро, тиол, низший алкилтио, арилтио, низший алкилсульфинил, низший алкилсульфонил, арилсульфинил, арилсульфонил, арилтио, сульфонат, сульфоновая кислота, тризамещенный силил, N_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , $C(O)NH_2$, пиридинил, тиофен, фуранил, низший карбамат и низшая мочеви́на. Необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, $-CH_2CH_3$), полностью замещенной (например, $-CF_2CF_3$), монозамещенной (например, $-CH_2CH_2F$) или замещенной на любом уровне от полностью замещенной до монозамещенной (например, $-CH_2CF_3$). При указании заместителей без определения замещения имеются в виду как замещенные, так и незамещенные формы. При указании заместителя с определением "замещенный" имеется в виду замещенная форма.

Термин R или R', указываемый самостоятельно без номера (если не указано иное) означает необязательно замещенную часть, выбранную из группы, включающей алкил, циклоалкил, гетероалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил. Группы R и R' следует рассматривать как необязательно замещенные согласно приведенному здесь определению. Независимо от того, имеет группа R числовое обозначение или нет, каждую группу R, включая R, R' и Rⁿ, где n=(1, 2, 3,... n), каждый заместитель и каждый термин следует рассматривать независимо от других в плане выбора из группы. Если переменная, заместитель или термин (например, арил, гетероцикл, R и т.п.) встречается несколько раз в формуле или общей структуре, его определение в каждом случае не будет зависеть от определения в ином случае.

Термин "связь" означает ковалентную связь между двумя атомами или двумя частями, если соединенные связью атомы рассматриваются как часть более крупной подструктуры. Связь может быть одинарной, двойной или тройной, если не указано иное.

В случае, если G_3 определен как "связь", имеется в виду приведенная ниже структура (правая часть): обозначенная G_3 часть сводится к одинарной связи между G_2 и G_4 :

5



15

Аналогично, если в G_1 $n = 0$ или i, r , и s равны 0, G_1 превращается в связь между A и T.

20 Соединения согласно данному изобретению могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей.

20

25

Употребляемый здесь термин "терапевтически приемлемая соль" означает соли или амфотерные формы соединений согласно данному изобретению, которые являются растворимыми или диспергируемыми в воде или масле и пригодными для лечения заболеваний без излишней токсичности, раздражения или аллергической реакции; которые соответствуют разумному соотношению пользы и риска и являются эффективными для указанной цели. Соли могут быть получены путем окончательной изоляции и очистки соединений или выделены путем реакции основной группы с подходящей кислотой. Представительные примеры кислых аддитивных солей включают:

35 ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, формат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат),

40 лактат, малеат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-

45 толуолсульфонат и ундеканоат. Кроме того, основные группы в соединениях согласно данному изобретению могут быть кватернизованы хлоридами, бромидами и йодидами метила, этила, пропила и бутила; сульфатами диметила, диэтила, дибутила и диамила; хлоридами, бромидами и йодидами децила, лаурила, миристила и стерила; а также бромидами бензила и

50

фенэтила. Примеры кислот, которые могут использоваться для образования терапевтически приемлемых аддитивных солей, включают неорганические кислоты, такие как соляная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная.

Основные аддитивные соли могут быть получены путем окончательной изоляции и очистки соединений путем реакции карбокси-группы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком, или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы терапевтически приемлемых солей включают: литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также нетоксичные катионы четвертичного амина, такие как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, *N,N*-диметиланилин, *N*-метилпиперидин, *N*-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, *N,N*-дибензилфенэтиламин, 1-эфенамин и *N,N'*-дибензилэтилендиамин. Другие представительные примеры органических аминов, которые могут использоваться для образования основных аддитивных солей, включают: этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

Термин "пролекарство" означает соединение, являющееся более активным *in vivo*. Соединения данного изобретения могут существовать в качестве пролекарств. Пролекарства описанных здесь соединений являются структурно модифицированными формами соединения, которые легко поддаются химическим изменениям при физиологических условиях с образованием соединения. Кроме того, пролекарства могут быть преобразованы в соединение химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединение при помещении их в резервуар на трансдермальном пластыре вместе с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства оказываются часто полезными, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем само соединение или исходное лекарство. Например, они могут обладать биодоступностью при пероральном введении, в то время как исходное лекарство - нет. Пролекарство может также иметь лучшую растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарством. Из уровня техники известны разнообразные пролекарственные

производные, основанные, например, на гидролитическом разложении или окислительной активации пролекарства. Неограничивающим примером пролекарства может служить соединение, вводимое в виде сложного эфира ("пролекарство"), которое в процессе обмена веществ гидролизуеться до карбоновой кислоты, являющейся активной составляющей. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения. Употребляемый здесь термин "терапевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарства или амфотерные ионы, которые подходят для использования при контакте с тканями пациента без излишней токсичности, раздражения или аллергической реакции, соответствуют разумному соотношению пользы и риска и эффективны для указанной цели.

Термин "активировать" соответствует усилению клеточной функции PPAR.

Термин "ингибировать" соответствует ослаблению клеточной функции PPAR. Функция PPAR может представлять собой взаимодействие с естественным партнером по связыванию или каталитическое действие.

Термин "модулировать" соответствует способности соединения согласно данному изобретению изменять функцию PPAR. Модулятор может активировать действие PPAR. Термин "модулировать" также соответствует изменению функции PPAR путем повышения или понижения вероятности образования комплекса между PPAR и естественным партнером по связыванию. Модулятор может повышать вероятность образования такого комплекса между PPAR и естественным партнером по связыванию, может повышать или понижать вероятность образования комплекса между PPAR и естественным партнером по связыванию в зависимости от концентрации соединения, воздействующего на PPAR, или может снижать вероятность образования комплекса между PPAR и естественным партнером по связыванию.

Используемый здесь термин "лечение" пациента следует понимать как включающий и профилактику. Термин "пациент" означает всех млекопитающих, включая человека. Примеры пациентов включают людей, коров, собак, кошек, коз, овец, свиней и кроликов.

Употребляемый здесь термин "терапевтически эффективное количество" означает вводимое количество соединения, которое в некоторой степени ослабит один или несколько симптомов болезни, состояния или расстройства,

от которого проводится лечение. Применительно к лечению диабета или дислипидемии, терапевтически эффективное количество может означать количество, обеспечивающее: (1) снижение уровня глюкозы в крови; (2) нормализацию уровней липидов, например, триглицеридов, липопротеида низкой плотности; (3) ослабление в некоторой степени (или, предпочтительно, устранение) одного или нескольких симптомов заболевания, состояния или расстройства, лечение которого проводят; и/или (4) повышение уровня HDL.

Термины "улучшить" или "улучшение" означают усиление или продление действия или продолжительности желательного эффекта. Таким образом, применительно к улучшению эффекта терапевтических средств, термин "улучшение" означает способность усиливать или продлевать (в смысле действия или продолжительности) эффект других терапевтических средств в системе. "Эффективное для улучшения количество" означает здесь количество, достаточное для улучшения действия другого терапевтического средства в системе. При введении пациенту количества, эффективные для такого использования, будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния (включая, без ограничения, расстройства обмена веществ), предыдущего лечения, состояния здоровья пациента и его реакции на лекарство, а также мнения лечащего врача. Специалист в данной области вполне может определить такие эффективные для улучшения количества путем обычных экспериментов.

Термин "комбинированная терапия" означает введение двух или более терапевтических средств для лечения описанного здесь состояния или расстройства. Такое введение охватывает совместное введение этих терапевтических средств, по существу, одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов или в нескольких отдельных капсулах, содержащих разные активные ингредиенты. Кроме того, указанное введение также включает последовательное использование каждого терапевтического средства. В любом случае режим лечения должен обеспечивать положительный эффект от сочетания лекарств для лечения описанных здесь состояний или расстройств.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, включающему этапы выявления пациента, нуждающегося в таком лечении, и введении ему терапевтически эффективного количества соединения приведенной здесь формулы I.

Соединения согласно данному изобретению могут применяться для
лечения заболевания или состояния, облегчаемого путем модуляции PPAR-
дельта. Конкретные заболевания и состояния, которые модулируются PPAR-
5 дельта и при которых могут применяться соединения и композиции, включают,
без ограничения: дислипидемию, синдром X, сердечную недостаточность,
10 гиперхолестеринемию, сердечно-сосудистое заболевание, сахарный диабет 2
типа, диабет 1 типа, гиперлипидемию, резистентность к инсулину, ожирение,
потерю аппетита и ненормально повышенное чувство голода, воспаление и
нервную анорексию. Другие показания включают рубцевание и заживление
15 ран.

Соединения согласно данному изобретению могут также использоваться:
(a) для повышения уровня HDL у пациента; (b) для лечения диабета 2 типа,
20 снижения стойкости к инсулину или понижения артериального давления у
пациента; (c) для снижения уровня LDLc у пациента; (d) для смещения
размеров частиц LDL от малой плотности в сторону LDL нормальной плотности
у пациента; (e) для снижения абсорбции холестерина или повышения
25 выведения холестерина у пациента; (f) для снижения экспрессии NPC1L1 у
пациента; (g) для лечения атеросклерозных заболеваний, включая заболевание
сосудов, коронарную болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание и
заболевание периферических сосудов, у пациента; и (h) для лечения
30 воспалительных заболеваний, включая астму, ревматоидный артрит,
остеоартрит, расстройства, связанные с окислительным стрессом,
воспалительную реакцию на повреждение тканей, псориаз, неспецифический
язвенный колит, дерматит и аутоиммунное заболевание, у пациента;
35

Соединения согласно данному изобретению могут использоваться для
лечения, ослабления или предотвращения заболевания или состояния,
40 выбранного из группы, включающей ожирение, диабет, гиперинсулинемию,
метаболический синдром X, синдром поликистоза яичников, нарушения,
связанные с климактерическим периодом, нарушения, связанные с
окислительным стрессом, воспалительную реакцию на повреждение тканей,
45 патогенез эмфиземы, повреждение органов, связанное с ишемией, поражение
сердца, связанное с доксорубицином, вызванную лекарствами
гепатотоксичность, атеросклероз и гипертоксическое поражение легких.

50 Композиции, содержащие описанные здесь соединения (одно или
несколько), могут вводиться с профилактической и/или терапевтической целью.

При терапевтическом применении композиции вводят пациенту, страдающему от заболевания, состояния или расстройства, которое опосредуется, модулируется или происходит при участии PPAR, включая, без
5 ограничения, описанные здесь болезни, состояния или расстройства обмена веществ, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного облегчения симптомов болезни, расстройства или состояния. Количества, эффективные для такого использования, будут зависеть от
10 тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предыдущего лечения, состояния здоровья пациента и его реакции на лекарство, а также мнения лечащего врача. Специалист в данной области вполне может определить такие терапевтически эффективные количества путем обычных экспериментов (например, клинических испытаний с повышением дозы).

При профилактическом применении содержащие описанные здесь соединения композиции вводят пациенту, восприимчивому или по иным
20 причинам находящемуся в группе риска заболевания, состояния или расстройства, которое опосредуется, модулируется или происходит при участии PPAR, включая, без ограничения описанные выше болезни, состояния или расстройства обмена веществ. Такое количество определяется как "профилактически эффективное количество или доза". При таком применении
25 точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы тела и т.п. Специалист в данной области вполне может определить такие профилактически эффективные количества путем обычных экспериментов (например, клинических испытаний с повышением дозы).

После наступления улучшения состояния пациента при необходимости продолжают вводить поддерживающую дозу. Далее, дозировку или частоту введения или и то, и другое, можно уменьшить в соответствии с симптомами до
40 уровня, при котором будет сохраняться улучшение течения заболевания, расстройства или состояния. Лечение может быть завершено после ослабления симптомов до требуемого уровня. Однако, пациентам может быть необходимо периодическое лечение в течение длительного времени при повторном появлении симптомов.

Количество вводимого препарата, которое будет соответствовать
50 указанному количеству, будет зависеть от таких факторов, как конкретное используемое соединение, состояние и тяжесть заболевания, индивидуальные особенности (например, масса тела) пациента, нуждающегося в лечении.

5 Такое количество можно, тем не менее, определить в ходе обычных
процедур, известных из уровня техники и соответствующих конкретной
ситуации, в т.ч., например, конкретному вводимому препарату, пути введения,
10 состоянию, лечению которого проводится, и пациенту, которого лечат. Однако,
в целом, дозы для взрослого человека будут, как правило, находиться в
диапазоне 0,02 - 5000 мг в день, предпочтительно, 1 - 1500 мг в день.
15 Требуемая доза может быть удобным образом выполнена в виде единичной
дозы или разделена на поддозы, вводимые через определенный интервал
времени, например, на две, три, четыре или более поддоз.

15 В некоторых случаях целесообразным будет вводить, по меньшей мере,
одно из описанных здесь соединений (или фармацевтически приемлемую соль,
сложный эфир, амид, пролекарство или сольват) в сочетании с другим
терапевтическим средством. В качестве лишь примера можно указать, что в
20 случае появления у пациента, принимающего одно из описанных здесь
соединений, такого побочного эффекта как повышенное артериальное
давление, следует рассмотреть возможность введения гипотензивного
препарата вместе с первоначальным лекарственным препаратом. Также, в
25 качестве лишь примера, можно отметить, что терапевтическая эффективность
одного из описанных здесь соединений может быть повышена путем введения
адьюванта (т.е. сам по себе адьювант может иметь лишь минимальную
лечебную пользу, однако в сочетании с другим лечебным средством обеспечит
30 повышение общей лечебной пользы для пациента). Также, в качестве лишь
примера можно указать, что польза для пациента может быть большей при
35 введении одного из описанных здесь соединений вместе с другим
терапевтическим средством (также предусматривающим определенную схему
лечения), оказывающим лечебную пользу. В качестве лишь примера можно
40 указать, что при лечении диабета с использованием одного из описанных здесь
соединений большая лечебная польза для пациента может быть достигнута
путем введения также и другого лекарственного средства от диабета. В любом
45 случае, независимо от заболевания, расстройства или состояния, лечение
которого проводят, общая польза для пациента может быть простым
суммарным действием двух лекарственных средств или же результатом их
синергичного действия.

50 Конкретные, неограничивающие примеры возможной комбинированной
терапии включают применение соединения формулы (I) вместе с: (а) статином

и/или другим лекарством, понижающим уровень липидов, например, ингибиторами МТР и регуляторами LDLR в сторону повышения; (b) средствами от диабета, например, метформином, сульфонилмочевинами или модуляторами PPAR-гамма, PPAR-альфа и PPAR-альфа/гамма (например, тиазолидиндионами, такими как пиоглитазон и розиглитазон); и (c) гипотензивными средствами, такими как ангиотензивные антагонисты, например, тельмисартан, антагонисты кальциевых каналов, например, лацидипин, и ингибиторы АСЕ, например, эналаприл.

В любом случае, несколько терапевтических средств (по меньшей мере, одно из описанных здесь соединений формулы I) могут вводиться в любом порядке или даже одновременно. В случае одновременного введения несколько лекарственных средств могут предоставляться в единичной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль). Одно из лекарственных средств может вводиться в виде нескольких доз, или же оба лекарственных средства могут вводиться в виде нескольких доз. Если введение не является одновременным, то интервал между несколькими дозами может составлять от нескольких минут до четырех недель.

Соединения согласно данному изобретению можно вводить в виде исходного химического вещества, а также в виде фармацевтической композиции. Соответственно, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство или сольват вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, одним или несколькими другими лекарственными препаратами. Носители (один или несколько) должны быть "приемлемыми" в том смысле, что они должны быть совместимыми с другими ингредиентами в композиции и не быть опасными для принимающего их пациента. Конкретная композиция будет зависеть от выбранного пути введения. В зависимости от ситуации могут использоваться любые известные из уровня техники способы, носители и наполнители; *например*, как указано в Remington's Pharmaceutical Sciences. Фармацевтические композиции согласно данному изобретению могут изготавливаться известными способами, *например*, путем обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульсификации, помещения в капсулы, захвата или сжатия.

Композиции включают пригодные для перорального, парентерального (в т.ч. подкожного, внутридермального, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного и интрамедуллярного), внутрибрюшинного, через слизистую оболочку, трансдермального, ректального и локального (в т.ч. дермального, буккального, сублингвального, глазного и внутриглазного) введения, хотя наиболее пригодный путь введения будет зависеть, например, от состояния и расстройства у пациента. Такие композиции могут удобным образом готовиться в единичных дозировочных формах и любыми способами, известными в фармации. Все способы включают этап соединения соединения согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства или сольвата ("активный ингредиент") с носителем, представляющим собой один или несколько дополнительных ингредиентов. В целом, композиции готовят путем обеспечения равномерного и тесного контакта между активным ингредиентом и жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или, при необходимости, обоими вместе с последующим приданием продукту требуемой формы.

Альтернативно, соединение может вводиться не системно, а локально, например, путем прямой инъекции в орган, часто в виде депо или композиции с замедленным высвобождением. Кроме того, лекарство может вводиться в целенаправленной системе доставки лекарственного средства, например, в покрытом липосомами виде со специфическим к органу антителом. Липосомы селективно направлены на орган и поглощаются им. Композиции для локальной доставки включают, без ограничения, гели, кремы, мази, спреи, бальзамы и пластыри.

Для внутривенного введения средства согласно изобретению могут приготавливаться в виде водных растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический раствор. В композиции для введения через слизистую оболочку используются смачивающие вещества, соответствующие преодолеваемому барьеру. Такие смачивающие вещества известны из уровня техники. Для других парентеральных инъекций средства согласно данному изобретению могут приготавливаться в водных или неводных растворах, предпочтительно, с физиологически совместимыми буферами или наполнителями. Такие наполнители известны из уровня техники.

Для перорального введения соединения могут легко приготавливаться путем объединения активных соединений с фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями, хорошо известными из уровня техники. Такие носители позволяют приготавливать соединения согласно данному изобретению в виде таблеток, порошков, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, эликсиров, суспензий и т.п. для перорального введения пациенту, проходящему лечение. Фармацевтические препараты для перорального введения могут быть получены путем смешивания одного или нескольких твердых наполнителей с одним или несколькими соединениями согласно данному изобретению, необязательно, размалывания полученной смеси и обработки ее с получением гранул, а после добавления (если необходимо) подходящих дополнительных веществ - с получением таблеток или ядер драже. Подходящими наполнителями являются, в частности, наполнители, такие как сахара, в т.ч. лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза; или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При необходимости могут добавляться разрушающие вещества, такие как поперечно-сшитая натрий-кроскармеллоза, поливинил пирролидон, агар-агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Композиции согласно данному изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных элементов, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа "масло в воде" или "вода в масле". Активный ингредиент может также иметь вид болюса, электуария или пасты.

Таблетка может изготавливаться путем сжатия или прессования, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Сжатые таблетки могут готовиться в соответствующей машине путем сжатия активного ингредиента в сыпучем виде, например, в виде порошка или гранул, необязательно смешанного со связывающим, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим

5
веществом. Прессованные таблетки могут изготавливаться в соответствующей
машине из смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким
разбавителем. Таблетки могут (необязательно) иметь покрытие или надрез,
могут иметь состав, обеспечивающий медленное или контролируемое
высвобождение активного ингредиента.

10
Фармацевтические препараты, которые могут применяться перорально,
включают заполняемые капсулы из желатина, а также мягкие
герметизированные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора,
такого как глицерин или сорбит. Заполняемые капсулы могут содержать
15
активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза,
связывающими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими
веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно,
стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть
20
растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные
масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут
добавляться стабилизаторы. Ядра драже покрывают соответствующим
25
покрытием. Для этой цели могут использоваться концентрированные растворы
сахара, которые, необязательно, могут содержать гумми арабик, тальк,
поливинилпирролидон, карбопильный гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид
30
титана, глазурирующие растворы и подходящие органические растворители
или их смеси. В покрытия таблеток или драже могут добавляться красители и
пигменты для идентификации или охарактеризования различных сочетаний доз
активного соединения. Все композиции для перорального введения должны
35
иметь дозировку, пригодную для такого введения.

40
Для трансбуккального или сублингвального введения композиции могут
иметь форму таблеток, лепешек, пастилок или гелей, имеющих обычный
состав. Такие композиции могут включать активный ингредиент с корригентом,
таким как сахароза, акациевая или трагакантовая камедь.

45
Для введения путем ингаляции соединения, применяемые в соответствии
с настоящим изобретением, могут иметь форму аэрозольных спреев в
находящихся под давлением сосудах или распылителях, с применением
подходящего газа-вытеснителя, *например*, дихлордифторметана,
трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или иного
50
подходящего газа. В случае сжатого аэрозоля дозировка может определяться
клапаном, обеспечивающим подачу определенного количества. Капсулы и

картриджи, *например*, из желатина для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать смесь порошка соединения и подходящей основы, такой как лактоза или крахмал.

5 Соединения могут приготавливаться для парентерального введения путем инъекции, *например*, болюсной инъекции или непрерывного вливания. Композиции для инъекции могут готовиться в единичных дозировочных
10 формах, *например*, ампулах или многодозовых упаковках с добавленным консервантом. Композиции могут иметь форму суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях и могут содержать
15 вспомогательные для композиции вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие вещества. Композиции могут готовиться в виде единичных доз или многодозовых упаковок, например, герметизированных ампул или флаконов, и могут храниться в форме порошка
20 или высушенном путем замораживания (лиофилизированном) состоянии, требующем лишь добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной, не содержащей пирогенов воды
25 непосредственно перед использованием.

Указанные в качестве примера инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток
30 описанного выше типа.

Композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы,
35 бактериостатические и растворенные вещества, придающие композиции изотонические свойства с кровью пациента, для которого предназначается лекарство; и водные или неводные стерильные суспензии, которые могут
40 включать суспендирующие вещества и загустители. Подходящие лиофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут
45 содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как натрий карбоксиметил целлюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или вещества, которые
50 повышают растворимость соединений, для приготовления препаратов с высокой концентрацией раствора.

Соединения могут также приготавливаться в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, *например*, содержащие обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао, полиэтилен гликоль или другие глицериды.

В дополнение к описанным выше композициям соединения могут также иметь форму препаратов-депо. Такие действующие в течение длительного времени композиции могут вводиться путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть включены в композицию с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, как эмульсия в подходящем масле), ионообменными смолами или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Одним из примеров фармацевтического носителя для гидрофобных соединений согласно данному изобретению является косольвентная система, включающая бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешивающийся с водой органический полимер и водную фазу. Косольвентная система может включать 10% этанола, 10% полиэтиленгликоля 300, 10% полиэтиленгликоль 40 касторовое масло (PEG-40 касторовое масло) с 70% водным раствором. Такая косольвентная система хорошо растворяет гидрофобные соединения, в то же время обеспечивая малую токсичность при системном введении. Конечно же соотношение компонентов косольвентной системы может изменяться в широких пределах без ущерба ее свойствам, относящимся к растворению и токсичности. Кроме того, можно изменять компоненты косольвентной системы: например, вместо PEG-40 касторового масла можно применять другие неполярные поверхностно-активные вещества с малой токсичностью, а также можно изменять относительное содержание полиэтиленгликоля 300; вместо полиэтиленгликоля могут использоваться другие биосовместимые полимеры, *например*, поливинилпирролидон; и в водный раствор можно вводить другие сахара или полисахариды.

В альтернативном варианте могут использоваться другие системы доставки гидрофобных фармацевтических соединений. Хорошо известными примерами средств доставки или носителей гидрофобных лекарственных средств являются липосомы и эмульсии. Могут применяться и другие органические растворители, такие как N-метилпирролидон, хотя и за счет повышения токсичности. Кроме того, доставка соединений может

осуществляться с применением системы пролонгированного высвобождения, например полупроницаемых матриц из твердых гидрофобных полимеров, содержащих лекарственное вещество. Специалистам в данной области техники известно множество материалов, обеспечивающих пролонгированное высвобождение. Капсулы с пролонгированным действием (в зависимости от их химической природы) могут высвобождать соединения в течение периода от нескольких недель до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности лечебного вещества могут применяться дополнительные способы стабилизации белков.

Помимо применения для лечения людей, данные соединения могут применяться и в ветеринарной медицине для лечения домашних, экзотических и сельскохозяйственных животных, в т.ч. млекопитающих, грызунов и т.п. Предпочтительная группа животных включает лошадей, собак и кошек.

Многие из соединений согласно данному изобретению могут быть представлены их солями вместе с фармацевтически приемлемыми противоионами. Кислые аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемой кислоты в чистом виде или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислых аддитивных солей включают, без ограничения: полученные с использованием неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, гидроиодистая или фосфористая кислота и т.п.; а также соли, полученные с использованием относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная; пропионовая; изомасляная; молочная; малеиновая; малоновая; бензойная; янтарная; пробковая; фумаровая; миндальная; фталевая; бензолсульфоновая; толуолсульфоновая, в т.ч. р-толуолсульфоновая, m-толуолсульфоновая и o-толуолсульфоновая; лимонная; винная; метансульфоновая; и т.п. Сюда также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуроновая кислота и т.п. (см., например, Berge et al. J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977)). Соли обычно оказываются более растворимыми в водных или иных протонных растворителях, чем соответствующие свободнокислотные или основные формы. Соли, которые могут использоваться применительно к соединениям согласно данному изобретению, включают, без ограничения, соли

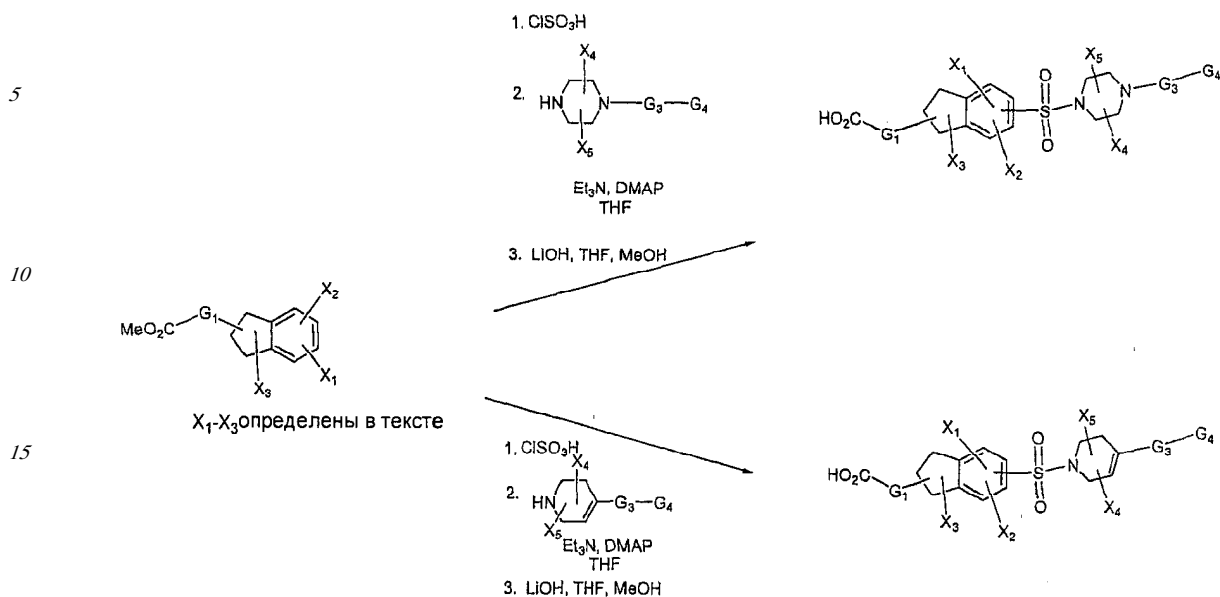
кальция, натрия, калия, магния, гидрохлориды, фосфаты, сульфаты и р-толуолсульфонаты. Соли могут быть получены путем контакта соединений согласно данному изобретению с соответствующей кислотой в чистом виде или в подходящем инертном растворителе с образованием солей согласно изобретению. В предпочтительных вариантах осуществления применительно к описанным соединениям используют р-толуолсульфонат (тозилат).

Например, 4-[4-(4-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновую кислоту, получаемую любым способом, могут приводить в контакт с реагентом, выбранным из группы, включающей ацетат кальция, соляную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, ацетат магния и р-толуолсульфокислоту, предпочтительно в соотношении 1:1 в подходящем растворителе. Такие растворители включают, без ограничения, диизопропиловый эфир, толуол, дихлорметан и ацетонитрил. Может использоваться любой из известных в уровне техники способов с целью изменения условий для того, чтобы вызвать осаждение или кристаллизацию, включая, без ограничения: перемешивание в течение различных интервалов времени с изменением условий окружающей среды, добавление гексанов или диэтилового эфира, выпаривание и снижение температуры. В частности, 4-[4-(4-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота может контактировать с р-толуолсульфокислотой с образованием тозилатной соли согласно изобретению, с получением 4-[4-(4-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты р-толуолсульфонатной соли. Настоящее изобретение охватывает 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты р-толуолсульфонатную соль. Настоящее изобретение охватывает 4-[4-(4-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты р-толуолсульфонатную соль. Кроме того, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, содержащие соль соединения формулы I вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Любые ссылки на патенты, заявки и документы США или иностранных государств, приведенные в данной заявке, включены сюда путем ссылки, как указано в описании.

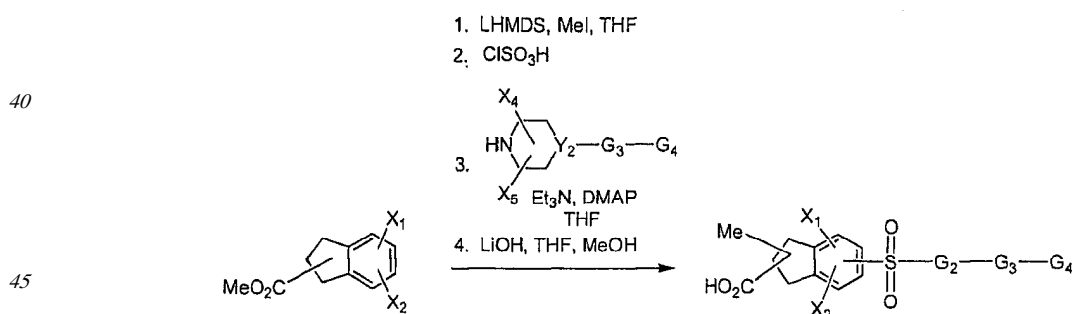
Для практического осуществления настоящего изобретения могут использоваться следующие схемы.

Схема I



Различные индан-карбоновые кислоты готовили из соответствующей инданил-2-уксусной кислоты, индан-2-карбоновой кислоты, индан-1-карбоновой кислоты или сложного эфира 6-метоксииндан-1-уксусной кислоты. Вначале индан хлорсульфировали чистой хлорсульфоновой кислотой. Образование сульфонамида происходило путем реакции с соответствующим пиперазином или пиперидином при комнатной или повышенной температуре при использовании стерически несоответствующих пиперазинов. Наконец, основной гидролиз сложноэфирной части проводили с использованием гидроксида лития.

Схема II



Метилированные индан-карбоновые кислоты синтезировали аналогичным образом с добавлением первоначального α-метилирования с применением LHMDs и метилиодида (Схема II).

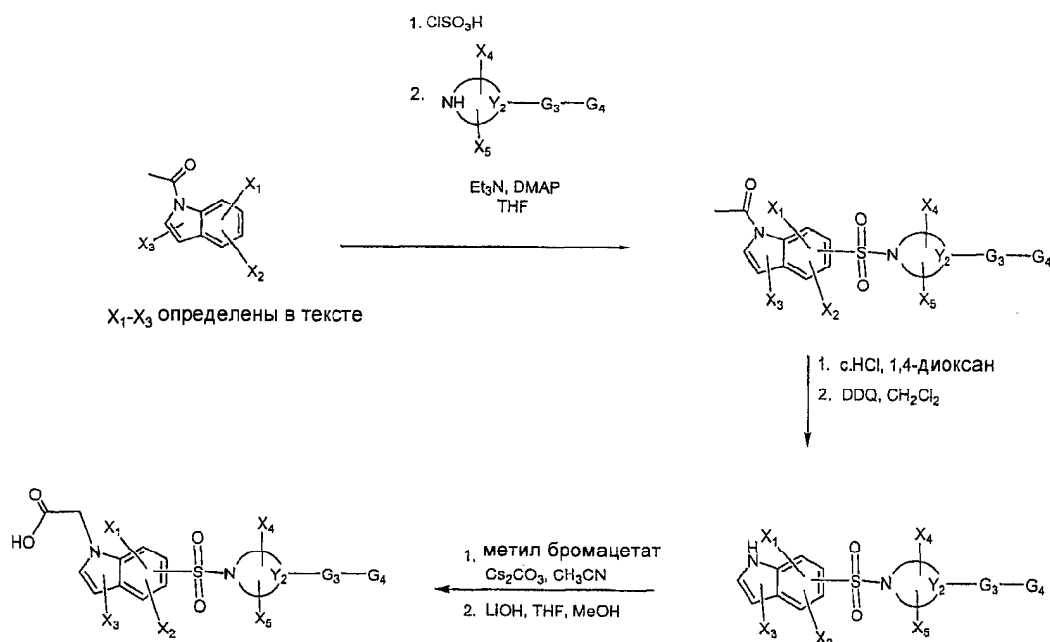
Схема III

5

10

15

20



35

На Схеме III показан синтез индол-1-илов согласно данному изобретению.

25

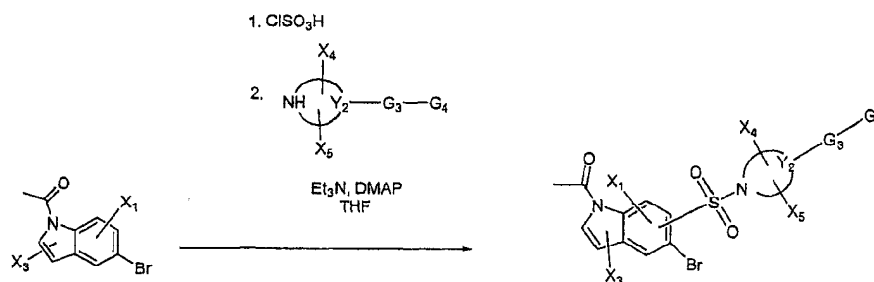
1-(2,3-дигидро-индол-1-ил)-этанон вначале хлорсульфонилировали с использованием хлорсульфокислоты, а затем получали сульфонамид путем проведения реакции с соответствующим пиперазином или пиперидином. Индол получают затем путем удаления ацетильной защитной группы в кислотных условиях с последующим окислением DDQ индолина. Затем индол *N*-алкилируют метилбромацетатом с последующей гидролизацией гидроксидом лития с образованием требуемой карбоновой кислоты.

40

Схема IV

45

50

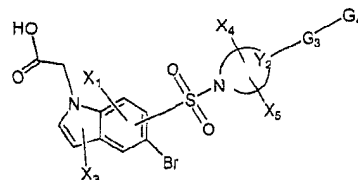
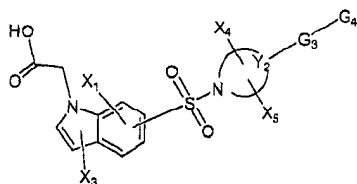


X_1-X_3 определены в тексте

1. с. HCl, 1,4-диоксан
2. DDQ, CH₂Cl₂
3. *m*-метил бромацетат
Cs₂CO₃, CH₃CN
4. H₂, 10% Pd/C, MeOH
5. LiOH, THF, MeOH

X = C, N

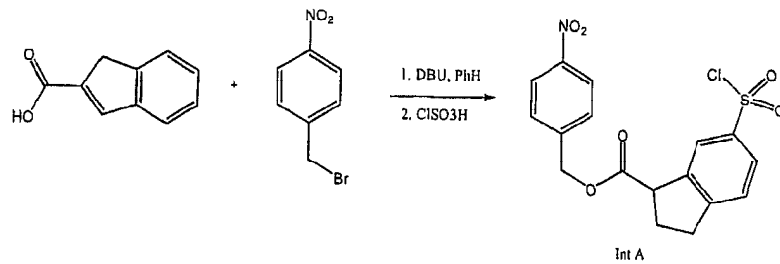
1. с. HCl, 1,4-диоксан
2. DDQ, CH₂Cl₂
3. *m*-метил бромацетат
Cs₂CO₃, CH₃CN
4. LiOH, THF, MeOH



Соединения на Схеме IV показывают сульфонамид-замещенный в 6-позиции индол. Получение 6-сульфонамид-5-броминдолов начинается с хлорсульфонирования 1-(5-бром-2,3-дигидро-индол-1-ил)-этанона с последующим образованием сульфонида с использованием соответствующего пиперазина или пиперидина. Удаление ацетильной защитной группы осуществляют с помощью конц. HCl в 1,4-диоксане с последующим окислением DDQ и получением индольной основной группы. Индол *N*-алкилируют метилбромацетатом и гидролизуют сложным эфиром с гидроксидом лития. В свою очередь, 6-сульфонамид-индолы можно получить путем гидрирования 5-бром функциональной группы перед этапом гидролиза с использованием каталитического гидрирования 10% Pd/C в атмосфере водорода.

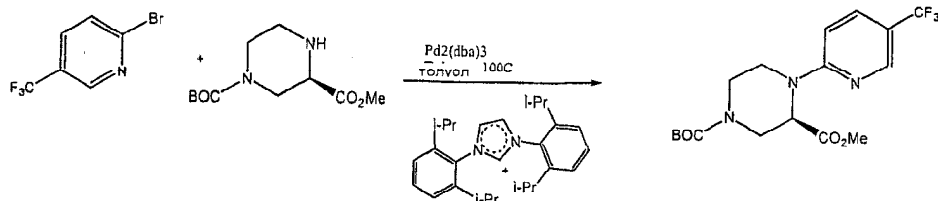
Схема V

5



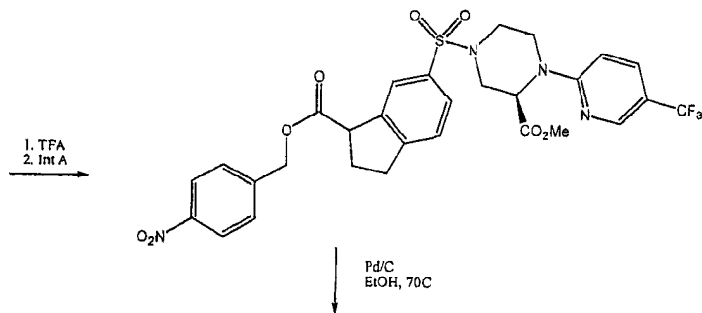
10

15

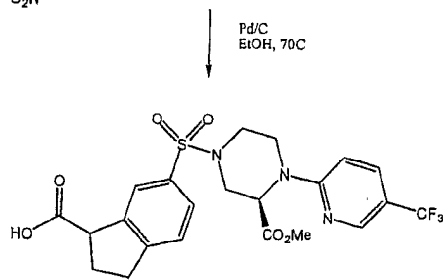


20

25



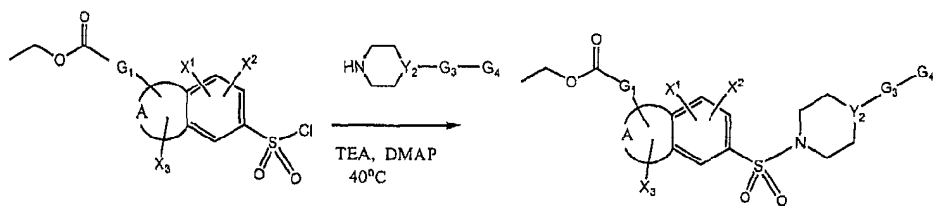
30



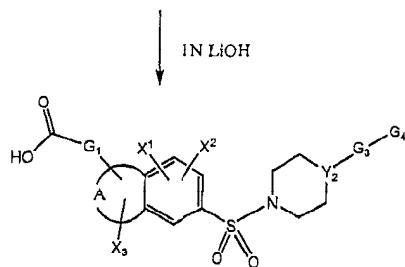
35

Схема VI

40



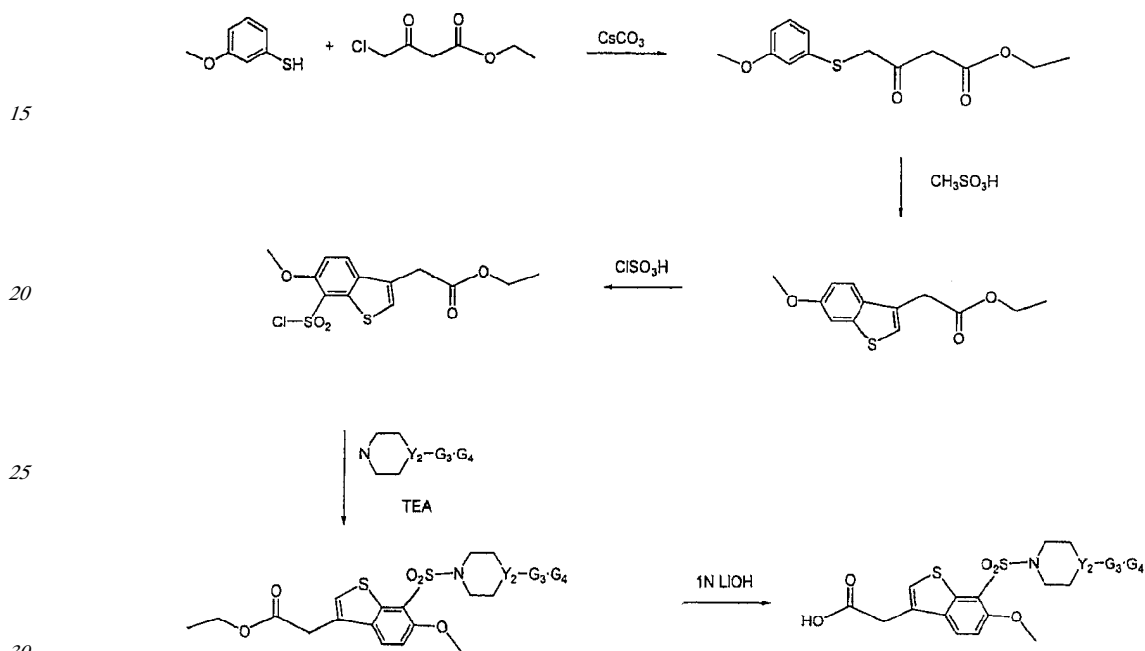
45



50

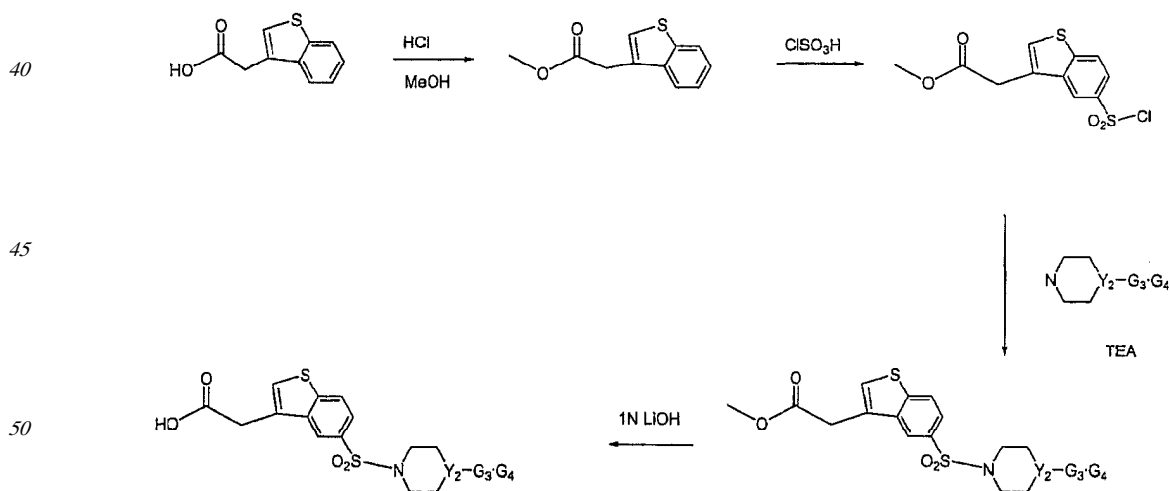
На Схеме VI показан общий способ соединения частей G_2 - G_4 в качестве промежуточного варианта согласно данному изобретению и общий способ гидролитического расщепления кислотно-защищенных промежуточных соединений с образованием вариантов осуществления согласно данному изобретению.

Схема VII



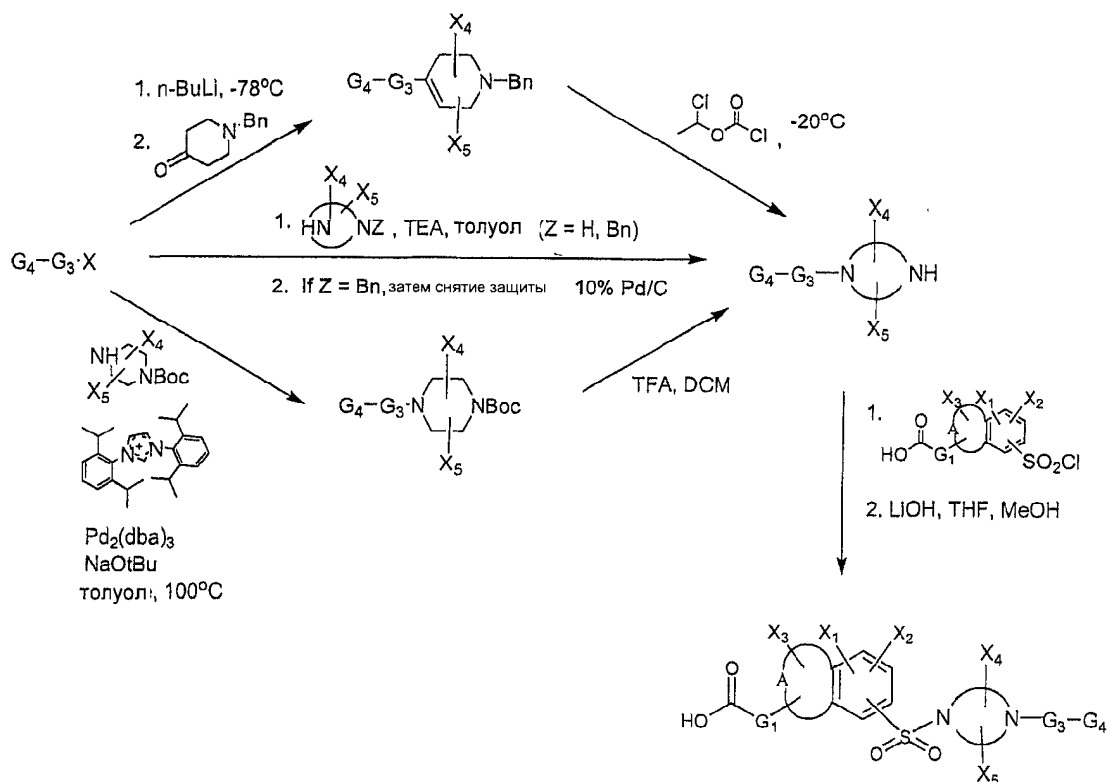
На Схеме VII показан общий способ получения 6-метокси бензтиофеновых соединений согласно данному изобретению.

Схема VIII



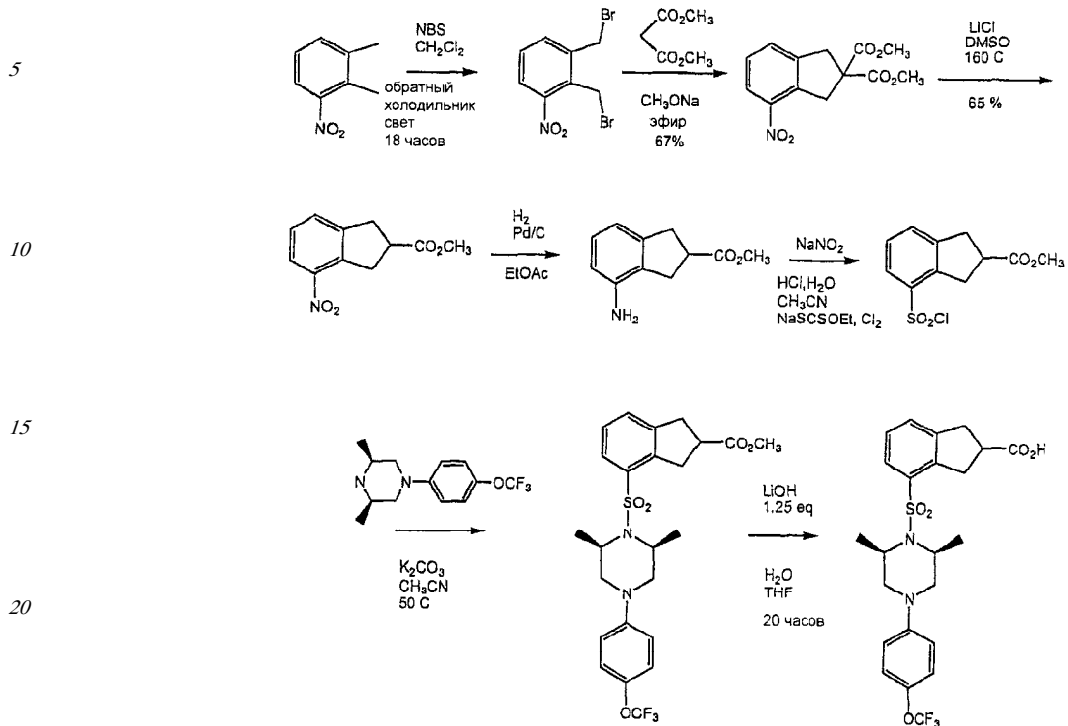
На Схеме VIII показан общий способ получения бензтиофеновых соединений согласно данному изобретению. Несколько схем представляют общий способ получения сульфонамидной связи с использованием сульфонильного электрофила или азотного нуклеофила. Таким образом, модульным способом можно получить широкий спектр групп G_2 - G_3 - G_4 .

Схема IX



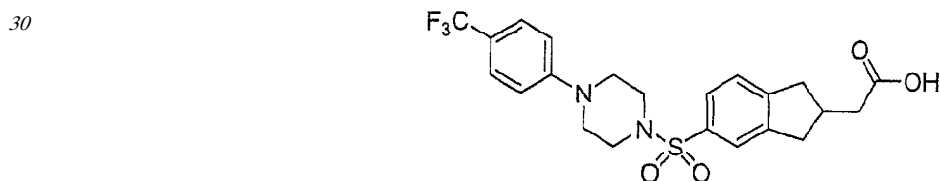
На Схеме IX показан синтез различных частей G_2 - G_3 - G_4 , исходя из соединения галогенированных арильных G_4 групп с соответствующим пиперазином или пиперидином. Образование сульфонида обеспечивается реакцией с хлорсульфонированными индан-карбоновой кислоты сложного эфира основными группами (см. Схему I). Наконец, основной гидролиз сложноэфирной части проводили с использованием гидроксида лития.

Схема X



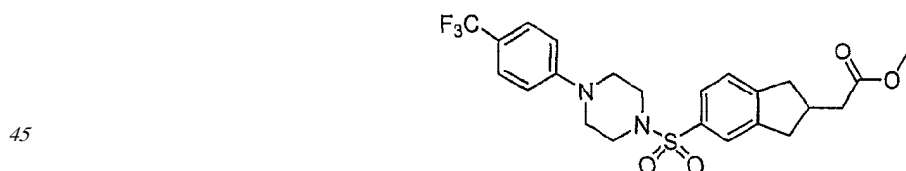
25 Данное изобретение далее иллюстрируется следующими примерами.

ПРИМЕР 1



{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусная кислота

40 Этап 1

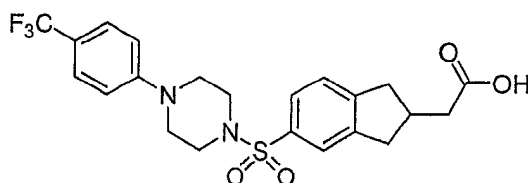


{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусной кислоты метиловый сложный эфир. Инданил-2-уксусной кислоты

50 метиловый сложный эфир (1,0 г, 5,26 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору хлорсульфоуксусной кислоты (5 мл) при 0 °С. Раствор перемешивали при 0 °С

в течение 0,5 часа, затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученный раствор медленно выливали на лед и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением смеси 5-хлорсульфонил-индан-2-уксусной кислоты метилового сложного эфира и 4-хлорсульфонил-индан-2-уксусной кислоты метилового сложного эфира (1,38 г, 4,78 ммоль, 91%). Смесь сульфонила хлорида использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Смесь сульфонил хлоридов (370 мг, 1,28 ммоль) растворяли в сухом THF (10 мл). В этот раствор добавляли 1-(4-трифторметилфенил)пиперазин (315 мг, 1,37 ммоль), триэтиламин (600 мкл, 4,3 ммоль) и DMAP (каталитическое количество). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и непосредственно очищали с помощью силикагельной колоночной флэш-хроматографии для разделения региоизомеров (25% этилацетат в гексанах) с получением {5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусной кислоты метилового сложного эфира (118 мг, 19%) и {4-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусной кислоты метилового сложного эфира (40 мг, 6%) в виде прозрачных бесцветных масел. {5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусной кислоты метиловый сложный эфир: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 3,21 (dd, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,71 (dd, 2H), 2,52 (d, 2H).

Этап 2

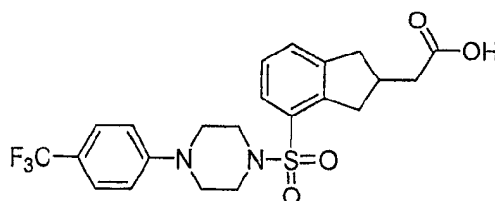


{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусная кислота.

{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусной кислоты метиловый сложный эфир (118 мг, 0,245 ммоль) растворяли в THF (10 мл). К этому раствору добавляли 1М LiOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Тонкослойная хроматография (ТСХ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили Dowex 50WX4-50 до нейтрального состояния, а затем фильтровали с

образовани⁵ем чистой {5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусной кислоты (112 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. Продукт можно далее очистить с помощью флэш-хроматографии на силикагельной колонке (дихлорметан/MeOH/AcOH 95:5:0,1). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,47 (d, 2H); ЖХ/МС: 468,8 (M+1)⁺.

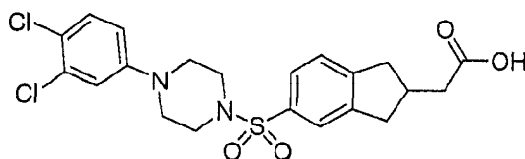
ПРИМЕР 2



{4-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-

уксусная кислота. Соединение {4-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием {4-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусной кислоты метилового сложного эфира из Примера 1, Этапа 1. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,60 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 3,53 (dd, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,47 (m, 2H); ЖХ/МС: 468,8 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 3



{5-[4-(3,4-Дихлорфенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусная

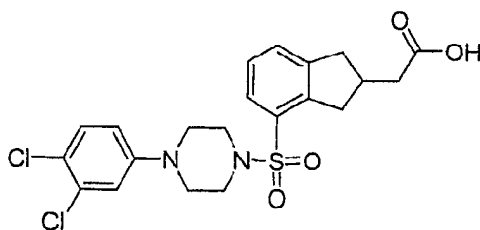
кислота. Соединение {5-[4-(3,4-дихлорфенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием 3,4-(дихлорфенил)-пиперазина. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 3,31

(m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,08 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,46 (d, 2H); ЖХ/МС: 468,8 (M+1)⁺.

5

ПРИМЕР 4

10



15

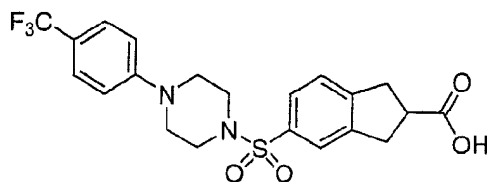
{4-[4-(3,4-Дихлорфенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусная

кислота. Соединение {4-[4-(3,4-дихлорфенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием 3,4-(дихлорфенил)-пиперазина. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,59 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,20 (m, 8H), 2,98 (dd, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,18 (m, 2H); ЖХ/МС: 468,9 (M+1)⁺.

25

ПРИМЕР 5

30



35

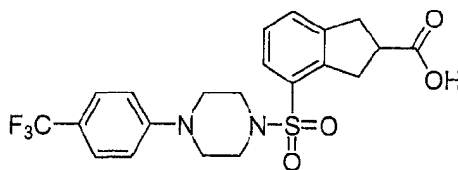
5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-

карбоновая кислота. Соединение 5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,30 (m, 8H), 3,10 (m, 4H).

45

ПРИМЕР 6

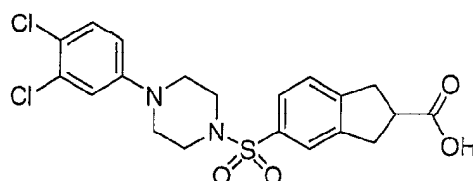
50



4-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-

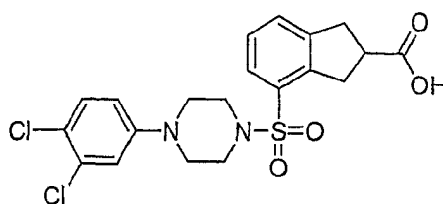
карбоновая кислота. Соединение 4-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 7,63 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 5H), 3,32-3,18 (m, 6H); ЖХ/МС: 455,0 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 7

**5-[4-(3,4-Дихлорфенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая**

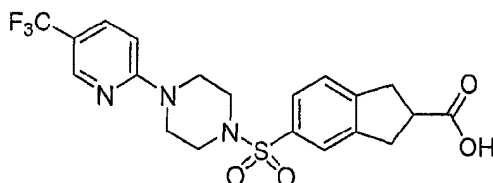
кислота. Соединение 5-[4-(3,4-дихлорфенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 3,4-(дихлорфенил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,08 (m, 4H).

ПРИМЕР 8

**4-[4-(3,4-Дихлорфенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая**

кислота. Соединение 4-[4-(3,4-дихлорфенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 3,4-(дихлорфенил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 8H); ЖХ/МС: 454,9 (M+1)⁺.

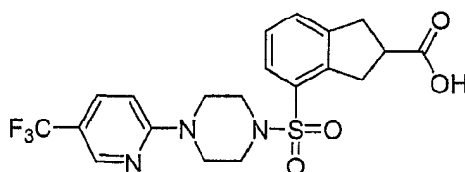
ПРИМЕР 9



5-[4-(4-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.

Соединение 5-[4-(3,4-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 1-[5-(трифторметил)-пирид-2-ил]-пиперазина. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 3,28 (m, 3H), 3,05 (m, 3H); ЖХ/МС: 455,9 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 10



4-[4-(4-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.

Соединение 4-[4-(4-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 1-[5-(трифторметил)-пирид-2-ил]-пиперазина. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-D₄) δ 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,59 (d, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,20 (m, 4H); ЖХ/МС: 456,0 (M+1)⁺.

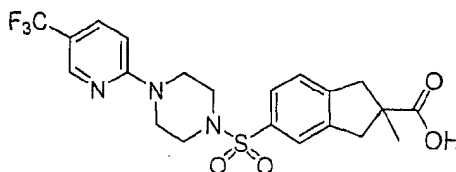
ПРИМЕР 11

Единственный энантиомер Примера 10 получали методом хиральной ВЭЖХ (chiralpak ADH 0,46 x 15 см гекс/IPA 94:6 (об/об) с 0,1% TFA, скорость потока 1 мл/мин) путем разделения из рацемата.

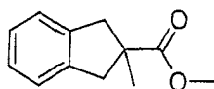
ПРИМЕР 12

5 Единственный энантиомер Примера 10 получали методом хиральной ВЭЖХ (chiralpak ADH 0,46 x 15 см Hex/IPA 94:6 (об/об) с 0,1% TFA, скорость потока 1 мл/мин) путем разделения из рацемата.

ПРИМЕР 13

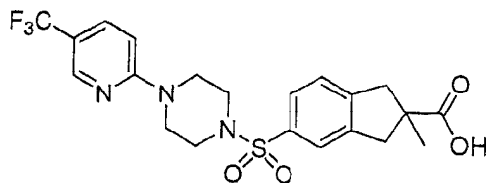


2-Метил-5-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-
индан-2-карбоновая кислота

Этап 1

2-Метил-индан-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир. Индан-
2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира (550 мг, 3,125 ммоль)
растворяли в THF (20 мл). При -78 °С LiHMDS (1М раствор в THF, 3,75 мл)
добавляли в реакционную смесь. Раствор перемешивали в течение 15 минут
при -78 °С, нагревали до 0°С в течение 15 минут, а затем при -78 °С еще 15
минут. Метил йодид (250 мкл, 4,01 ммоль) затем добавляли в реакционную
смесь с последующим перемешиванием при -78 °С в течение 15 минут, при
комнатной температуре в течение 30 минут, а затем гасили насыщенным
аммонийхлоридом. Затем раствор разбавляли диэтиловым эфиром и
промывали насыщенным натрий бикарбонатом, рассолом, высушивали
(MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь затем
очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагельной колонке с
получением 2-метил-индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира
(52 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,16
(m, 4H), 3,72 (t, 3H), 3,48 (d, 2H), 2,81 (d, 2H), 1,36 (s, 3H).

Этап 2



2-Метил-5-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-

индан-2-карбоновая кислота. Соединение 2-метил-5-[4-(5-трифторметил-

пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием 1-[5-

(трифторметил)-пирид-2-ил]-пиперазин и 2-метил-индан-2-карбоновой кислоты

метилового сложного эфира с получением 2-метил-5-[4-(5-трифторметил-

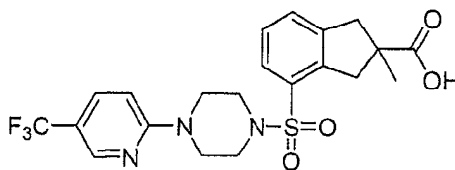
пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР

(400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,30 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (d,

1H), 6,86 (d, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,50 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,90 (dd, 2H), 1,35 (s,

3H); ЖХ/МС: 470,5 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 14



2-Метил-4-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-

индан-2-карбоновая кислота. Соединение 2-метил-4-[4-(5-трифторметил-

пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

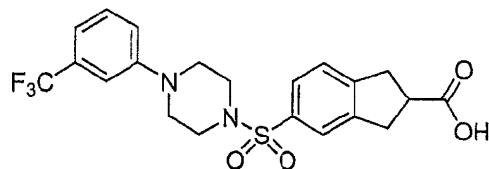
синтезировали согласно процедуре Примера 13. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ

8,32 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,90

(m, 1H), 3,75 (m, 5H), 3,50 (d, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,91 (d, 1H), 1,40 (s, 3H); ЖХ/МС:

470,0 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 15

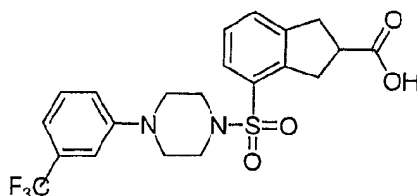


5-[4-(3-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-

карбоновая кислота. Соединение 5-[4-(3-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-

сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре
 Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового
 сложного эфира и 1-(3-трифторметилфенил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц,
 MeOH- d_4) δ 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08
 (d, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,30 (m, 8H), 3,11 (m, 4H).

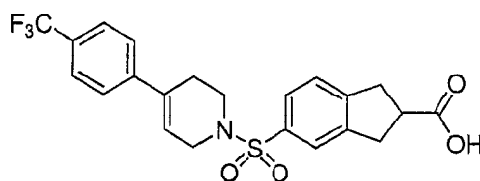
ПРИМЕР 16



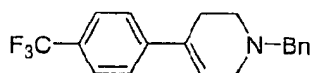
**4-[4-(3-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-
 карбоновая кислота.** Соединение 4-[4-(3-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-
 сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре
 Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового
 сложного эфира и 1-(3-трифторметилфенил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц,
 MeOH- d_4) δ 7,62 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,16
 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,23 (m, 4H).

ПРИМЕР 17

**5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-
 индан-2-карбоновая кислота**



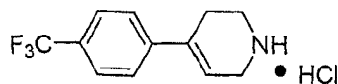
Этап 1



1-Бензил-4-(4-трифторметил-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин. 4-
 Йодобензо трифторид (2,97 г, 10,92 ммоль) в THF (50 мл) добавляли по каплям
 в течение 0,5 часа к раствору $n\text{-BuLi}$ (7,5 мл, 1,6 М, 12 ммоль) в THF (50 мл) при
 $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали еще 0,5 часа после чего добавляли
 N -бензил-4-пиперидон (2,13 г, 11,69 ммоль) в THF (10 мл) в течение 10 минут.

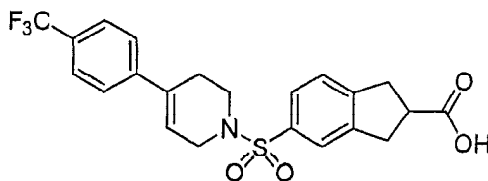
Перемешивание продолжали в течение 0,5 часа при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным аммоний хлоридом и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали THF, и объединенные органические слои высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт затем растворяли в конц. HCl (30 мл) и 1,4-диоксане (6 мл) и перемешивали при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный бикарбонат натрия и экстрагировали этилацетатом (3 X 200 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагельной колонке (20% этил ацетат в гексанах) с получением 1-бензил-4-(4-трифторметил-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридина (981 мг, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,61 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 6,21 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (q, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,62 (m, 2H); ЖХ/МС: 318,4 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап 2



4-(4-Трифторметил-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин (HCl). 1-Бензил-4-(4-трифторметил-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин растворяли в THF (10 мл). Реакцию охлаждали до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, и добавляли 1-хлорэтилхлорформат (0,5 мл) в THF (2 мл). Реакцию перемешивали при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов, а затем концентрировали. MeOH (10 мл) добавляли в неочищенную смесь и обрабатывали с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель удаляли с получением 4-(4-трифторметил-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридина (HCl), который использовали без последующей очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 2H), 7,74 (m, 4H), 6,39 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,74 (m, 2H).

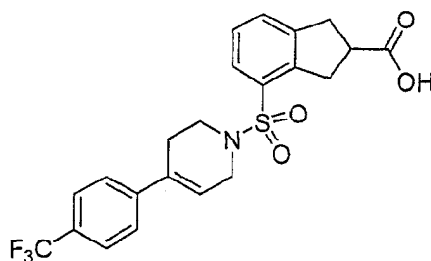
Этап 3



5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-

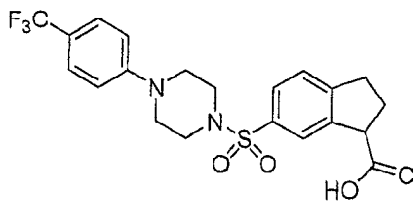
индан-2-карбоновая кислота. Соединение 5-[4-(4-трифторметил-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 4-(4-трифторметил-фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,39 (m, 3H), 6,06 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,50-3,26 (m, 7H), 2,63 (m, 2H); ЖХ/МС: 451,9 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 18

**4-[4-(4-Трифторметил-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-**

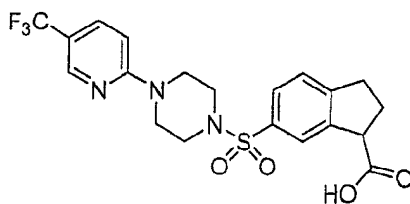
индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[4-(4-трифторметил-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 17. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (t, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,80-3,31 (m, 7H), 2,61 (m, 2H); ЖХ/МС: 451,9 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 19

**6-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-**

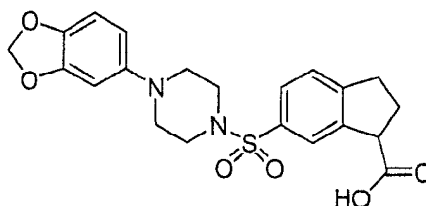
карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,71 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 4,17 (t, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,03 (m, 6H), 2,36 (m, 2H); ЖХ/МС: 454,9 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 20



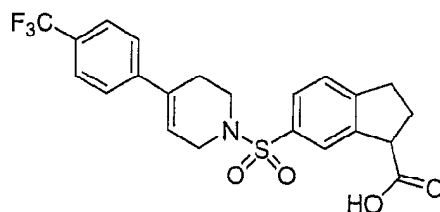
5
10 **6-[4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота получали согласно
15 процедуре Примера 1 с использованием индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 1-[5-(трифторметил)-пирид-2-ил]-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,11 (m, 4H),
20 3,40-2,94 (m, 1H), 2,48 (m, 2H).

ПРИМЕР 21



25
30 **6-(4-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-пиперазин-1-сульфонил)-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-(4-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-пиперазин-1-сульфонил)-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с
35 использованием 1-(3,4-метилendioксибензил)пиперазина и индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-D_4) δ 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 4,11 (t, 1H),
40 3,16-3,09 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 5H), 2,58-2,55 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 2H); ЖХ/МС.

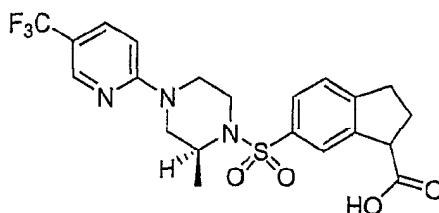
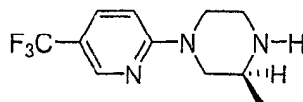
ПРИМЕР 22



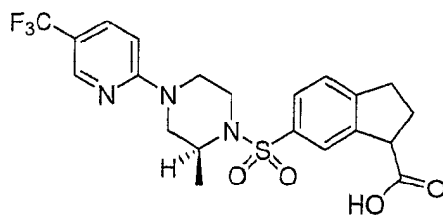
6-[4-(4-Трифторметил-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-

индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(4-трифторметил-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 17 с использованием индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 3H), 7,61 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,16 (t, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,12-2,92 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,36 (2H); ЖХ/МС: 451,9 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 23

**6-[2-(S)-метил-4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота**Этап 1**3-(S)-Метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин.**

2-Бром-5-трифторметил-пиридин (1,06 г, 4,69 ммоль), (S)-2-метилпиперазин (1,03 г, 10,28 ммоль) и триэтиламин (1,5 мл, 10,76 ммоль) перемешивали в толуоле (10 мл) при 110 °С в течение 26 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали автоматической флэш-хроматографией на силикагельной колонке (градиентный элюент 0-20% MeOH/дихлорметан) с получением 3-(S)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина (926 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,64-2,52 (m, 2H), 1,18 (d, 3H).

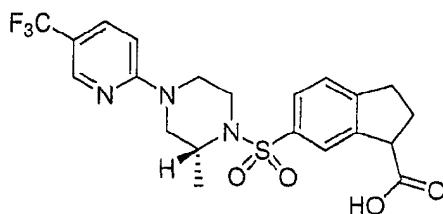
Этап 2

10 **6-[2-(S)-Метил-4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[2-(S)-метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием 3-(S)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина и индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 5,89 Гц), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 1H), 4,27-3,96 (m, 4H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,37-3,21 (m, 2H), 3,15-2,92 (m, 3H), 2,52-2,40 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 3H); ЖХ/МС: 470,1 (M+1)⁺.

15

20

ПРИМЕР 24



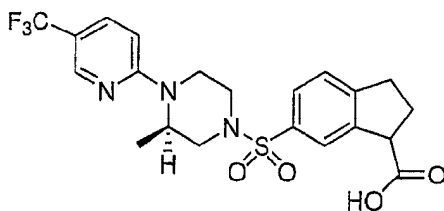
35 **6-[2-(R)-Метил-4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[2-(R)-метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 23 с использованием 3-(R)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина и индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 1H), 4,27-3,96 (m, 4H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,37-3,21 (m, 2H), 3,15-2,92 (m, 3H), 2,52-2,40 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 3H); ЖХ/МС: 470,0 (M+1)⁺.

40

45

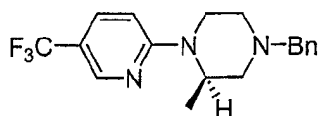
50

ПРИМЕР 25



6-[3-(*R*)-Метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота

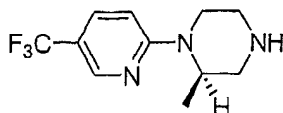
Этап 1



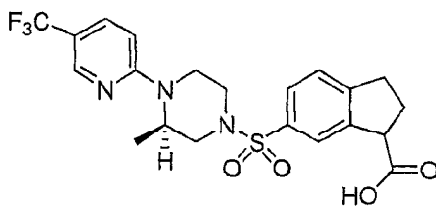
4-Бензил-2-(*R*)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин:

Соединение 4-бензил-2-(*R*)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин синтезировали согласно процедуре Примера 23 (этап 1) с использованием 1-бензил-3-(*R*)-метил-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- D_4) δ 8,38 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 4H), 3,20-2,92 (m, 1H), 1,29 (d, 3H); ЖХ/МС: 336,1 (M+1) $^+$.

Этап 2



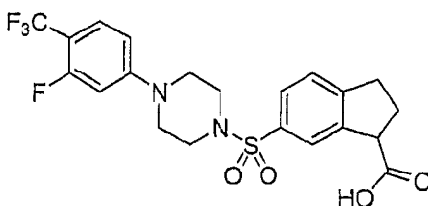
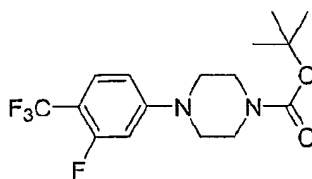
2-(*R*)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин. Раствор 4-бензил-2-(*R*)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина (175 мг, 0,522 ммоль) и 10% Pd/C (кат.) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) в течение 3 дней. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (градиентный элюент: 0-20% MeOH в дихлорметане) с получением требуемого продукта (117 мг, 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- D_4) δ 8,39 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,39-7,28 (m, 5H), 6,58 (d, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,10 (br d, 1H), 3,62 (br d, 1H), 3,47 (br d, 1H), 3,24 (br t, 1H), 2,95 (br d, 1H), 2,77 (br d, 1H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,25 (d, 3H); ЖХ/МС: 246,1 (M+1) $^+$.

Этап 3

5
10
15
20
6-[3-(R)-Метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[3-(R)-метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием 2-(R)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина и индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-D₄) δ 8,33 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,28 (br d, 1H), 4,14 (br t, 1H), 3,79 (br d, 1H), 3,61 (br d, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,56-2,32 (m, 4H), 1,26 (m, 3H); ЖХ/МС: 470,0 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 26

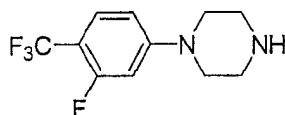
25
6-[4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота

Этап 1

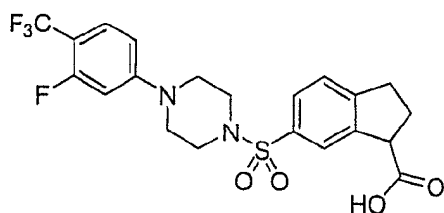
40
45
50
4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир. Трет-бутил-1-пиперазин-карбоксилат (740 мг, 3,05 ммоль) и 4-бром-2-фтор-1-трифторметил-бензол (530 мг, 2,85 ммоль) растворяли в безводном толуоле (6 мл, дегазированный). В отдельную, оснащенную перегородкой емкость помещали три(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (152 мг, 0,17 ммоль), 1,3-бис(2,6-ди-*i*-

пропилфенил)имидазолий хлорид (283 мг, 0,67 ммоль) и натрий *t*-бутоксид (400 мг, 4,2 ммоль). Эту "каталитическую" емкость оборудовали магнитной мешалкой и продували сухим азотом. Раствор реакции затем переносили в "каталитическую" емкость, и смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 часов. По истечении этого периода смесь объединяли с 20 мл гексана/EtOAc (2:1) и пропускали через слой целита. Полученный фильтрат концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагельной колонке (0-20% EtOAc/Гексан) с получением 853 мг (86%) 4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового сложного эфира в виде желтого остатка. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44-7,40 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 4H), 3,27-3,25 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Этап 2

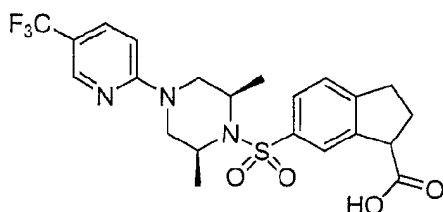


4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин. 4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутил сложный эфир (853 мг, 2,45 ммоль) перемешивали в смеси трифторуксусной кислоты/дихлорметана (5 мл, 25% об/об) в течение 20 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь объединяли с 25 мл CH₂Cl₂ и промывали насыщенным NaHCO₃ (2x10 мл) и рассолом. Полученный слой CH₂Cl₂ высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного амина. Продукт далее очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (градиентный элюент 0-10% MeOH в дихлорметане) с получением 4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазина (473 мг, 78%). Продукт использовали непосредственно на этапе 3.

Этап 3

5
10 **6-[4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно
15 процедуре Примера 1 с использованием 1-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазина и индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-D₄) δ 7,81 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 6,78-6,75 (m, 2H), 4,14 (t, 1H), 3,39-3,36 (m, 4H), 3,16-3,07 (m, 5H), 3,03-2,95 (m, 20 1H), 2,46-2,39 (m, 2H); ЖХ/МС: 472,9 (M+1)⁺.

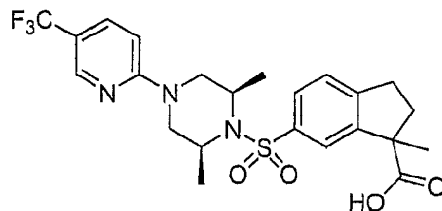
ПРИМЕР 27



25
30 **6-[цис-2,6-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[цис-2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая
35 кислота синтезировали согласно процедуре Примера 23 с использованием цис-2,6-диметилпиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,13-2,91 (m, 4H), 2,52-2,36 (m, 2H), 1,37 (d, 6H); ЖХ/МС;
40 484,0 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 28

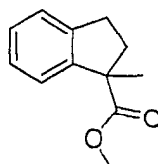
45
50 **6-[цис-2,6-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-1-метил-индан-1-карбоновая кислота**



5

Этап 1

10



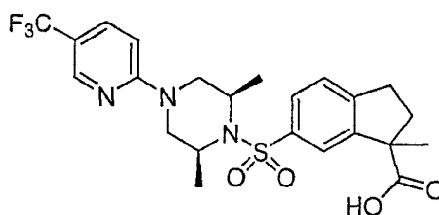
15

1-Метил-индан-1-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир.

Соединение 1-метил-индан-1-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир получали согласно процедуре Примера 13 с использованием индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира (67%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32-7,16 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,76-2,70 (d, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,55 (s, 3H).

20

25

Этап 2

30

35

6-[цис-2,6-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-

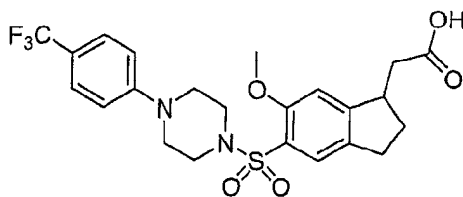
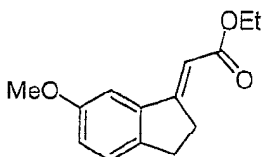
сульфонил]-1-метил-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[цис-2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-1-метил-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 27 с использованием 1-метил-индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 2,6-диметил пиперазина. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,36-1,33 (m, 6H); ЖХ/МС: 498,1 (M+1)⁺.

40

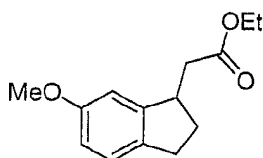
45

50

ПРИМЕР 29

{6-Метокси-5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-ил}-уксусная кислотаЭтап 1**(6-Метокси-индан-1-илиден)-уксусной кислоты этиловый сложный эфир.**

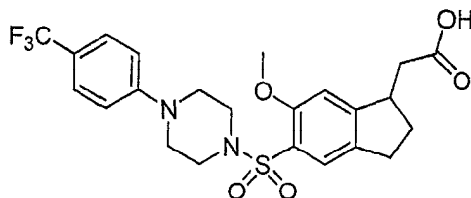
6-Метокси-индан-1-он (5,02 г, 30,95 ммоль) и триэтилфосфоноацетат (15,5 мл, 78,13 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и медленно добавляли к смеси EtOH (850 мкл) и NaH (60% дисперсия в масле, 2,5 г). Полученную суспензию перемешивали при 70 °С в течение ночи. Неочищенную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали водой и рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагельной колонке (5:1 гексаны в этилацетате) с получением (6-метокси-индан-1-илиден)-уксусной кислоты этилового сложного эфира (3,18 г, 47%) в виде смеси (~1:1) *E/Z* изомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) смесь (~1:1) *E/Z* изомеров δ 7,37 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,31-6,30 (m, 1H), 4,27 (quart, 2H), 4,22 (quart, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 4H), 3,05-3,02 (m, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,31 (t, 3H).

Этап 2

(6-Метокси-индан-1-ил)-уксусной кислоты этиловый сложный эфир. (6-метокси-индан-1-илиден)-уксусной кислоты этиловый сложный эфир (3,18 г, 14,5 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Каталитическое количество 10% Pd/C

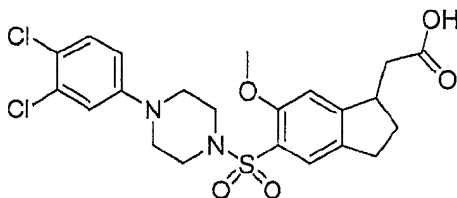
добавляли и реакцию перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит с получением чистого (6-метокси-индан-1-ил)-уксусной кислоты этилового сложного эфира (2,98 г, 94%) в виде прозрачного масла. ЖХ/МС: 235,0 (M+1)⁺.

Этап 3



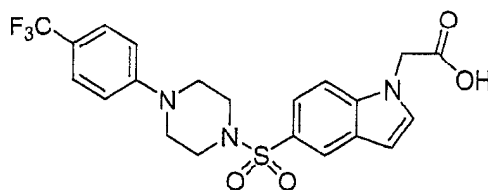
{6-Метокси-5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-ил}-уксусная кислота. Соединение {6-метокси-5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием (6-метокси-индан-1-ил)-уксусной кислоты этилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (quint., 1H), 3,30 (m, 8H), 2,96-2,78 (m, 3H), 2,49-2,37 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H); ЖХ/МС: 498,9 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 30



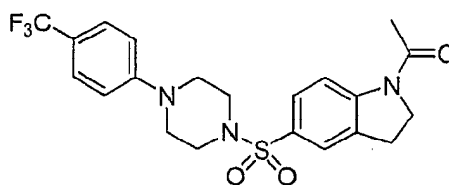
{5-[4-(3,4-Дихлор-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-6-метокси-индан-1-ил}-уксусная кислота. {5-[4-(3,4-дихлор-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-6-метокси-индан-1-ил}-уксусную кислоту синтезировали согласно процедуре Примера 29 с использованием 3,4-дихлорфенил пиперазина. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,64 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,14-7,12 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (quint., 1H), 3,30-3,27 (m, 4H), 3,19-3,17 (m, 4H), 2,95-2,76 (m, 2H), 2,60 (dd, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H); ЖХ/МС: 498,8 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 31



5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил]-уксусная кислота

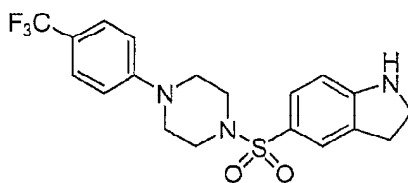
Этап 1



1-{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидроиндол-1-ил}-этанон.

Соединение 1-{5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидроиндол-1-ил}-этанон синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием 1-ацетил индолина (89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,28 (t, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,27 (s, 3H); ЖХ/МС: 454,0 (M+1)⁺.

Этап 2



5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидро-1H-индол.

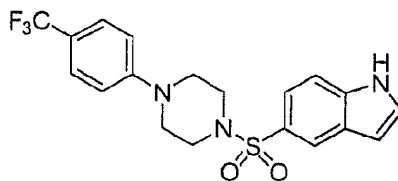
1-{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидроиндол-1-ил}-этанон обрабатывали с обратным холодильником в 1,4-диоксане (5 мл) и конц. HCl (2,5 мл) в течение 2 часов. Реакцию затем разбавляли дихлорметаном и промывали 1N HCl, насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидро-1H-индола (1,03 г, 75%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,48-

7,20 (m, 4H), 6,88 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,36-3,33 (m, 4H), 3,15-3,12 (m, 4H), 3,10 (t, 2H).

5

Этап 3

10



5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-1H-индол.

15

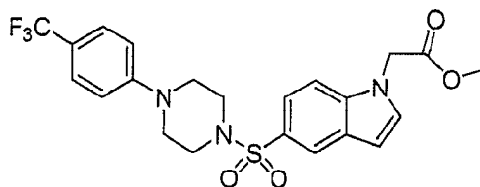
5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидро-1H-индол (180 мг, 0,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Добавляли DDQ (100 мг, 0,44 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагельной колонке (45% этилацетат в гексанах) с получением 5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-1H-индола (70%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,71 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 4H), 3,02-2,99 (m, 4H).

20

25

Этап 4

30



35

{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-

уксусной кислоты метилового сложного эфира.

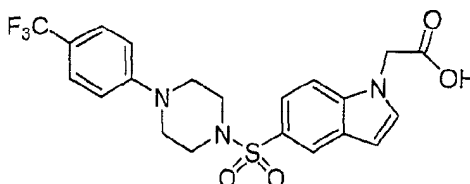
40

5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-1H-индол (60 мг, 0,15 ммоль), метилбром ацетат (16 мкл, 0,18 ммоль) и цезия карбонат (95 мг, 0,29 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (10 мл) в течение ночи при 70 °С. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, рассолом, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением {5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусной кислоты метилового сложного эфира (99%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32-3,30 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 4H).

45

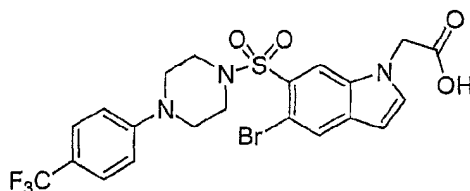
50

Этап 5

**{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-**

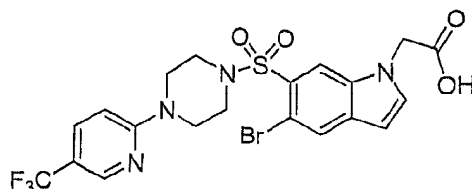
уксусная кислота. Соединение {5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусной кислоты метиловый сложный эфир гидролизовали согласно процедуре Примера 1 (99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,01 (m, 4H).

ПРИМЕР 32

**{5-Бром-6-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусная кислота.**

{5-Бром-6-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусную кислоту синтезировали согласно процедуре Примера 31 с использованием 1-(5-бром-2,3-дигидро-индол-1-ил)-этанона в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,44-3,42 (m, 4H), 3,28-3,26 (m, 4H).

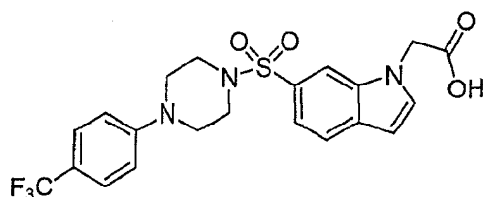
ПРИМЕР 33

**{5-Бром-6-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусная кислота.**

{5-Бром-6-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусную кислоту синтезировали согласно процедуре Примера 31 с использованием 1-(5-бром-2,3-дигидро-индол-1-ил)-

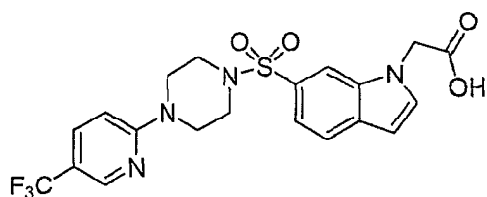
метилловый сложный эфир (135 мг, 0,24 ммоль), триэтиламин (40 мкл, 0,29 ммоль) и 10% Pd/C (кат.) перемешивали в атмосфере водорода до полного израсходования исходного материала. Реакцию затем фильтровали через целит, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии на колонке (60% гексаны в этилацетате) с получением {6-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусной кислоты метилового сложного эфира (96 мг, 83%) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,31 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 4,11 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).

Этап 3



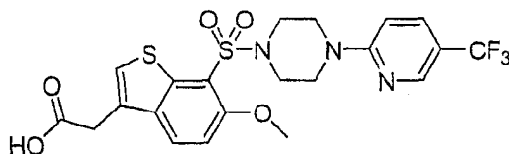
{6-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусная кислота. {6-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусной кислоты метилловый сложный эфир гидролизовали согласно процедуре Примера 1 (87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,02 (m, 4H).

ПРИМЕР 35

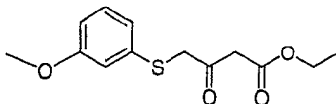


{6-[4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусная кислота. Соединение {6-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 34 с использованием 1-[5-(трифторметил)-пиридин-2-ил]пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,10 (m, 4H); ЖХ/МС: 468,9 (M+1)⁺.

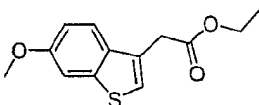
ПРИМЕР 36



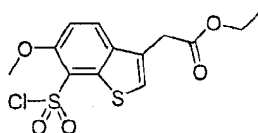
{6-Метокси-7-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота

Этап 1

4-(3-Метокси-фенилсульфанил)-3-оксо-масляной кислоты этиловый сложный эфир. Раствор этил-4-хлорацетоацетата (8,75 г, 71,2 ммоль) в 20 мл ацетонитрила медленно добавляли в смесь 3-метоксибензолтиола (9,69 г, 71,2 ммоль) и цезия карбоната (46,4 г, 14,2 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) в течение 5 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и фильтровали через слой целита. Выпаривание фильтрата дало масло, твердеющее при стоянии. Остаток растворяли в EtOAc, и раствор далее промывали H₂O, рассолом и высушивали над Na₂SO₄. Выпаривание растворителя дало 14,0 г требуемого сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

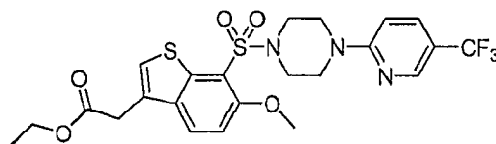
Этап 2

(6-Метокси-бензо[b]тиофен-3-ил)-уксусной кислоты этиловый сложный эфир. Соединение этапа 1 (7,0 г, 26,0 ммоль) медленно добавляли в метансульфо кислоту (100 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 20 минут и по каплям добавляли в лед (250 г). Водную смесь дважды экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, насыщенным NaHCO₃ и высушивали над Na₂SO₄. После удаления растворителя остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (3:7 EtOAc / гексан) с получением 4,33 г требуемого соединения.

Этап 3

5
10
15
20

(7-Хлорсульфонил-6-метокси-бензо[b]тиофен-3-ил)-уксусной кислоты этиловый сложный эфир. К раствору соединения этапа 2 (1,0 г, 4,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли хлорсульфоокислоту (0,56 мл, 8,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривали *in vacuo* и остаток растворяли в EtOAc . Раствор промывали Na_2CO_3 , рассолом и высушивали над Na_2SO_4 . Выпаривание растворителя дало 50 мг требуемого соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

Этап 4

25
30
35
40

{6-Метокси-7-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусной кислоты этиловый сложный эфир. К раствору соединения этапа 3 (50 мг, 0,14 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 1-[5-(трифторметил)-2-пиридинил]пиперазин (32 мг, 0,14 ммоль), а затем триэтиламин (39 мкл; 0,28 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, и остатки очищали путем хроматографии на силикагельной колонке с получением 22 мг требуемого соединения.

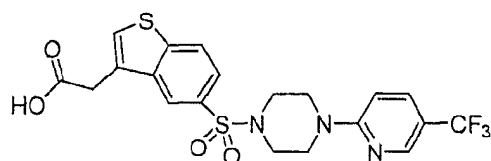
Этап 5

45
50

{6-Метокси-7-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота. Соединение этапа 4 (22 мг, 0,041 ммоль) растворяли в 2 мл THF/MeOH (3:1), затем добавляли 1N LiOH (5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 3 часов. Органический растворитель выпаривали под N_2 и остатки разбавляли водой (2 мл). Водные

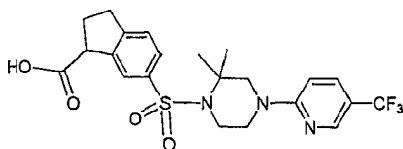
слои разделяли эфиром (2 мл). После удаления органических слоев водные
 5 слои нейтрализовали 1N HCl (5,0 экв.), а затем экстрагировали этилацетатом (5
 мл). Органические слои промывали H₂O, рассолом и высушивали над Na₂SO₄.
 Раствор концентрировали *in vacuo* с получением {6-Метокси-7-[4-(5-
 трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил]-
 10 уксусной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (d,
 1H), 7,61 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (m, 4H),
 3,22 (m, 4H).

ПРИМЕР 37



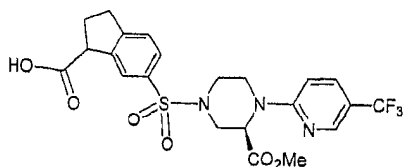
**5-[4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)пиперазин-1-сульфонил]-
 бензо[b]тиофен-3-ил]-уксусная кислота.** Соединение {5-[4-(5-трифторметил-
 25 пиридин-2-ил) пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил]-уксусная кислота
 получали согласно способу Примера 36 с использованием бензо[b]тиофен-3-ил-
 уксусной кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33
 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,59 (d,
 30 1H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

ПРИМЕР 38

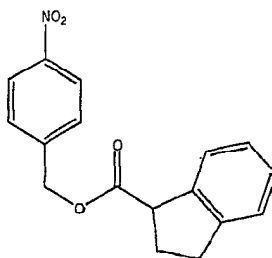


**6-[2,2-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-
 индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[2,2-диметил-4-(5-трифторметил-
 пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота получали
 45 согласно способу Примера 26 с использованием 2,2-диметил-4-(5-
 трифторметил-пиридин-2-ил)пиперазина. ¹H ЯМР(400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s,
 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,15-
 4,11 (m, 1H), 3,73-3,53 (m, 6H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,54-2,42 (m,
 50 2H), 1,39 (s, 6H). ESMS (M+H): 484,1.

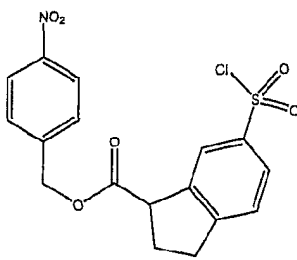
ПРИМЕР 39



**(R)-4-(3-Карбокси-индан-5-сульфонил)-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-
пиперазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир**

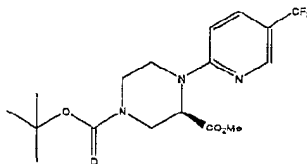
Этап 1

Индан-1-карбоновой кислоты 4-нитро-бензиловый сложный эфир. К раствору 3Н-Индан-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 13,3 ммоль) в этаноле (35 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1 часа. Смесь фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Остаток объединяли с *p*-нитробензил бромидом (5,8 г, 26,8 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-еном (2,4 мл, 16,0 ммоль) в 65 мл бензола и перемешивали при 50 °С в течение 20 часов. После этого времени гетерогенную смесь фильтровали с использованием гравитации, а фильтрат выпаривали *in vacuo*. Остаток объединяли с CH_2Cl_2 и промывали 1N HCl (2 x 25 мл) и нас. $NaHCO_3$ (2 x 25 мл), а полученный CH_2Cl_2 раствор высушивали над безводным Na_2SO_4 . Неочищенное твердое вещество очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc/Гексан) с получением 3,61 г (95%) промежуточного соединения.

Этап 2

5
10
15
20
25

6-Хлорсульфонил-индан-1-карбоновой кислоты 4-нитро-бензиловый сложный эфир. К раствору индан-1-карбоновой кислоты 4-нитро-бензилового сложного эфира (2,3 г, 8,1 ммоль) в безводном CHCl_3 (13 мл) при -20°C добавляли хлорсульфоислоту (2,8 г, 24,0 ммоль) в течение 10 минут. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь объединяли с ледяной водой, и полученный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Слой CH_2Cl_2 промывали рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc /гекс) с получением 0,84 г (27%) 6-хлорсульфонил-индан-1-карбоновой кислоты 4-нитро-бензилового сложного эфира.

Этап 3

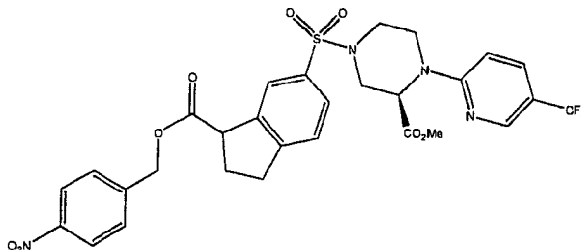
30
35
40
45
50

4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый сложный эфир 3-метилловый сложный эфир. 3-Метил-пиперазин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый сложный эфир (120 мг, 0,49 ммоль) и 2-бром-5-трифторметил-пиридин (133 мг, 0,59 ммоль) растворяли в 2,0 мл безводного толуола (дегазированного). В отдельную снабженную перегородкой емкость помещали три(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (22 мг, 0,024 ммоль), 1,3-бис(2,6-ди-*i*-пропилфенил)имидазолий хлорид (42 мг, 0,1 ммоль) и натрий *t*-бутоксид (57 мг, 0,59 ммоль). Эту "каталитическую" емкость оборудовали магнитной мешалкой и продули сухим азотом. Реакционный раствор затем перенесли в "каталитическую" емкость, и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. По истечении этого времени смесь объединяли с 20 мл гексана/ EtOAc (2:1) и пропускали через слой целита. Полученный

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50

фильтрат выпаривали *in vacuo* и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/Гексан) с получением 110 мг (58%) 4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового сложного эфира 3-метилового сложного эфира.

Этап 4

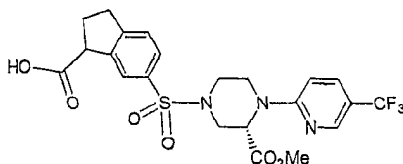


4-[3-(4-Нитро-бензилоксикарбонил)-индан-5-сульфонил]-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир. 4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового сложного эфира 3-метиловый сложный эфир (110 мг, 0,28 ммоль) объединяли с 2,0 мл 25% TFA/CH₂Cl₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. По истечении этого времени реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (25 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2x10 мл) и рассолом. Полученный слой CH₂Cl₂ высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного амина. Неочищенный амин очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 77 мг (94%) (R)-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира в виде желтого остатка. Этот материал объединяли с 6-хлорсульфонил-индан-1-карбоновой кислоты 4-нитробензиловым сложным эфиром этапа 2 (102 мг, 0,27 ммоль) и триэтиламино (46 мкл, 0,33 ммоль) в 2,0 мл безводного THF и перемешивали при 60 °С в течение 5 часов. По истечении этого времени реакционную смесь выпаривали *in vacuo*, и полученный остаток объединяли с 30 мл бензола. Полученную неоднородную смесь фильтровали с промыванием бензолом. Фильтрат затем выпаривали *in vacuo* и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc/Гексан) с получением 4-[3-(4-нитробензилоксикарбонил)-индан-5-сульфонил]-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира.

Этап 5**(R)-4-(3-Карбокси-индан-5-сульфонил)-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир.**

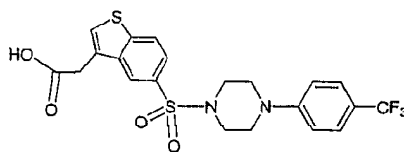
4-[3-(4-Нитро-бензилоксикарбонил)-индан-5-сульфонил]-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир (87 мг, 0,14 ммоль), полученный на этапе 4, объединяли с 10% Pd/C (75 мг), циклогексадиеном (260 мкл, 2,8 ммоль) и 2,0 мл этанола в 8 мл емкости с тефлоновой крышкой. Эту смесь перемешивали при 70 °С в течение 6 часов, а затем пропускали через пробку целита (с промываниями MeOH). Полученный фильтрат выпаривали *in vacuo*, и неочищенный остаток очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) с получением (R)-4-(3-карбокси-индан-5-сульфонил)-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,37 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 3H). ESMS (M+H): 514,0.

ПРИМЕР 40

**(S)-4-(3-Карбокси-индан-5-сульфонил)-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир.**

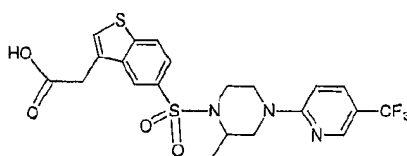
Соединение (S)-4-(3-карбокси-индан-5-сульфонил)-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир получали согласно способу Примера 39. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,68-6,01 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 3H). ESMS (M+H): 514,0.

ПРИМЕР 41



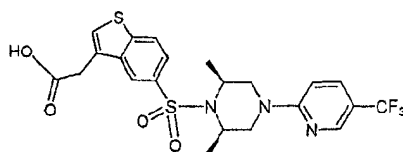
{5-[4-(4-Трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота. Соединение {5-[4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусную кислоту получали согласно процедуре Примера 37 с использованием 1-(4-трифторметил-фенил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ 8,34 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

ПРИМЕР 42



{5-[2-Метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота. Соединение {5-[2-метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусную кислоту получали согласно процедуре Примера 37 с использованием 3-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,02 (t, 1H), 1,10 (d, 3H).

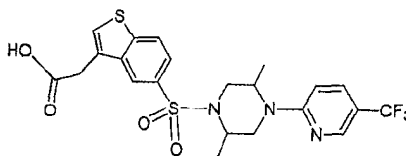
ПРИМЕР 43



{5-[цис-2,6-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота. Соединение {5-[2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусную кислоту получали согласно процедуре Примера 37 с использованием цис-2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-

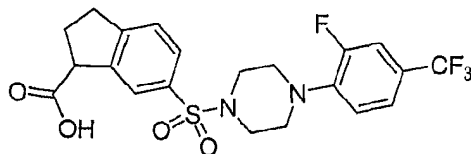
пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,03 (dd, 2H), 1,39 (d, 6H).

ПРИМЕР 44



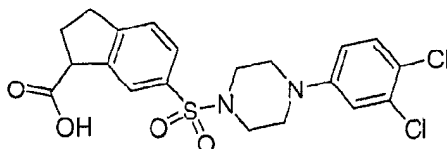
{5-[2,5-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота. Соединение {5-[2,5-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусную кислоту получали согласно процедуре Примера 37 с использованием 2,5-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,37 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,96 (d, 3H).

ПРИМЕР 45



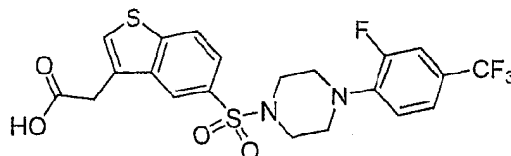
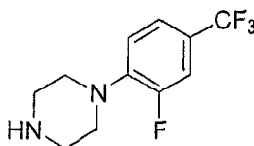
6-[4-(2-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(2-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 4H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,49 (q, 2H); ЖХ/МС 472,5 ($\text{M}+1$)⁺.

ПРИМЕР 46

**6-[4-(3,4-Дихлор-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая**

кислота. Соединение 6-[4-(3,4-дихлор-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновую кислоту синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,38 (t, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 4H), 3,20-2,99 (m, 1H), 2,50 (q, 2H); ЖХ/МС 455,5 ($\text{M}+1$)⁺.

ПРИМЕР 47

**{5-[4-(2-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота**Этап 1

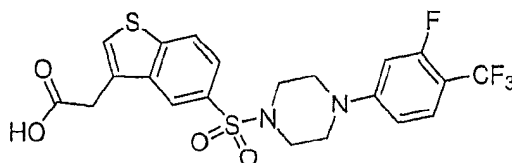
1-(2-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин. Соединение 1-(2-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин синтезировали согласно процедуре Примера 26, этапы 1 и 2 с использованием *t*-бутил-1-пиперазин-карбоксилата и 1-бром-2-фтор-4-трифторметил-бензола.

Этап 2**{5-[4-(2-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота.**

Соединение {5-[4-(2-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 37 с использованием 1-(2-

фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазина, полученного на этапе 1 выше. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 6,80-8,72 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,42-3,32 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 4H); ЖХ/МС 502,5 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 48

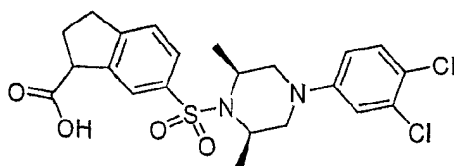


{5-[4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-

бензо[b]тиофен-3-ил]-уксусная кислота.

Соединение {5-[4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил]-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 47. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 6,80-8,72 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,40-3,31 (m, 4H), 3,18-3,10 (m, 4H); ЖХ/МС 502,5 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 49

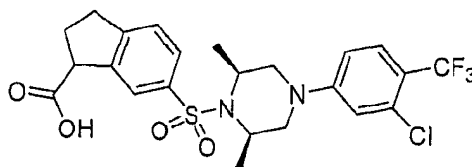


6-[4-(3,4-Дихлор-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-

карбоновая кислота.

Соединение 6-[4-(3,4-дихлор-фенил)-2,6-цис-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2,6-цис-диметил-пиперазин и 4-бром-1,2-дихлор-бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (d, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,45 (d, 3H); ЖХ/МС 483,4 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 50

**6-[4-(3-Хлор-4-трифторметил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-**

сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(3-хлор-4-

трифторметил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-

карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере

26, этапы 1 и 3, с использованием 2,6-цис-диметил-пиперазина и 4-бром-2-

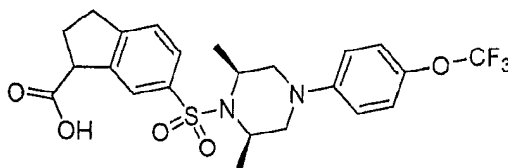
хлор-1-трифторметил-бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,69

(d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,18-

4,10 (m, 1H), 4,08 (t, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,38-3,18 (m, 3H), 3,10-2,89 (m, 2H),

2,48-2,38 (m, 2H), 1,42 (m, 3H), 1,40 (d, 3H); ЖХ/МС 516,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

ПРИМЕР 51

**6-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-**

индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[2,6-цис-диметил-4-(4-

трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота

синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с

использованием цис-2,6-диметил-пиперазина и 1-бром-4-трифторметокси-

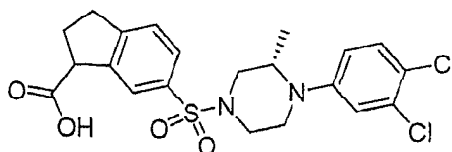
бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,10

(d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,19-

3,10 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H), 1,50 (d, 3H),

1,45 (d, 3H); ЖХ/МС 498,5 ($\text{M}+1$) $^+$.

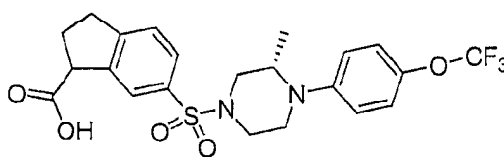
ПРИМЕР 52



6-[4-(3,4-Дихлор-фенил)-3-(S)-метил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-

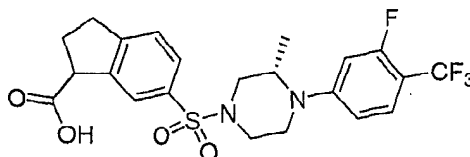
карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(3,4-дихлор-фенил)-3-(S)-метил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26 с использованием 3-(S)-метил-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира и 4-бром-1,2-дихлор-бензола. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,15-6,94 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,20 (d, 3H); ЖХ/МС 469,4 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 53

**6-[3-(S)-Метил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-**

индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[3-(S)-метил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, с использованием 3-(S)-метил-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира и 1-бром-4-трифторметокси-бензола. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 4,18 (t, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,40 (q, 2H), 1,10 (d, 3H); ЖХ/МС 484,5 (M+1)⁺.

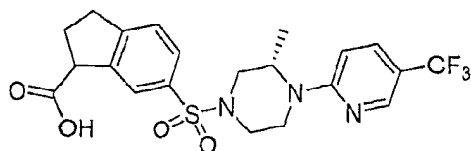
ПРИМЕР 54

**6-[4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-3-(S)-Метил-пиперазин-1-сульфонил]-**

индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-3-(S)-метил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, с

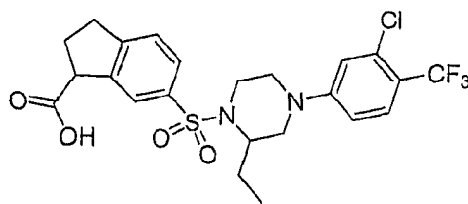
использованием 3-(S)-метил-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,39-3,20 (m, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,10 (d, 3H); ЖХ/МС 486,5 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 55



6-[3-(S)-Метил-4-(5-трифторметил-фенил-пиридин-2-ил)]-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[3-(6)-метил-4-(5-трифторметил-фенил-пиридин-2-ил)]-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, с использованием 3-(S)-метил-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира и 2-бром-5-трифторметил-пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 3H); ЖХ/МС 469,5 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 56



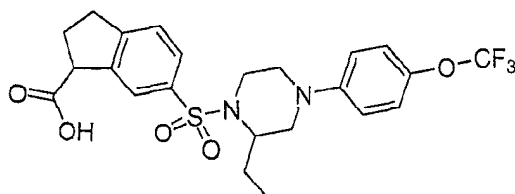
6-[4-(3-Хлор-4-трифторметил-фенил)-2-этил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(3-хлор-4-трифторметил-фенил)-2-этил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2-этил-пиперазина и 4-бром-2-хлор-1-трифторметил-бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,90 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,98-3,76 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,82-2,62

(m, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 2H), 1,00-0,92 (m 3H); ЖХ/МС 516,9 (M+1)⁺.

5

ПРИМЕР 57

10



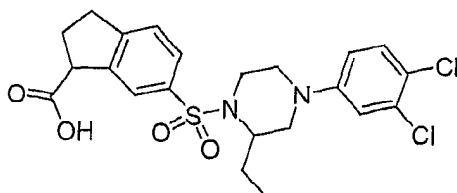
15

6-[2-Этил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[2-этил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2-этил-пиперазина и 1-бром-4-трифторметокси-бензола. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,88-6,81 (m, 2H), 4,12 (q, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,44-3,24 (m, 3H), 3,16-3,08 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); ЖХ/МС 498,5 (M+1)⁺.

25

ПРИМЕР 58

30

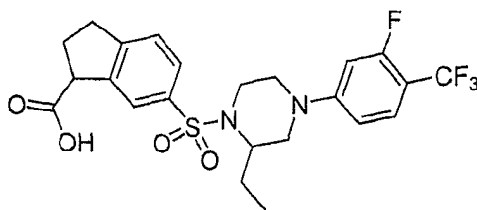


35

6-[4-(3,4-Дихлор-фенил)-2-этил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(3,4-дихлор-фенил)-2-этил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2-этил-пиперазина и 4-бром-1,2-дихлор-бензола. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 4,10 (q, 1H), 3,98-3,83 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); ЖХ/МС 483,4 (M+1)⁺.

50

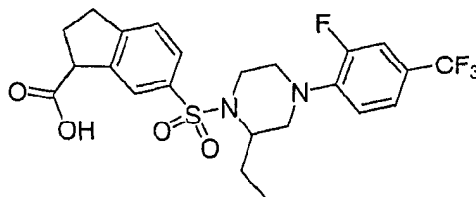
ПРИМЕР 59



6-[2-Этил-4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-
индан-1-карбоновая кислота.

Соединение 6-[2-этил-4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2-этил-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,98-7,83 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 6,71-6,60 (m, 2H), 4,09-3,91 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,80-2,62 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 3H); ЖХ/МС 500,5 ($\text{M}+1$) $^+$.

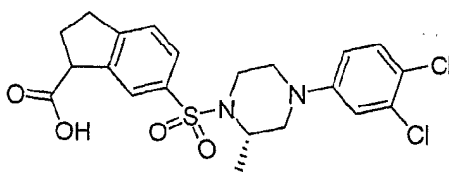
ПРИМЕР 60



6-[2-Этил-4-(2-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-
индан-1-карбоновая кислота.

Соединение 6-[2-этил-4-(2-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2-этил-пиперазина и 1-бром-2-фтор-4-трифторметил-бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,50-3,22 (m, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,75-2,50 (m, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 3H); ЖХ/МС 500,5 ($\text{M}+1$) $^+$.

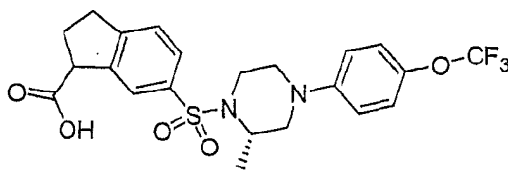
ПРИМЕР 61



6-[4-(3,4-Дихлор-фенил)-(S)-метил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.

Соединение 6-[4-(3,4-дихлор-фенил)-(S)-метил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2-(S)-метил-пиперазина и 4-бром-1,2-дихлор-бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 2H), 1,02 (d, 3H); ЖХ/МС 469,4 (M+1)⁺.

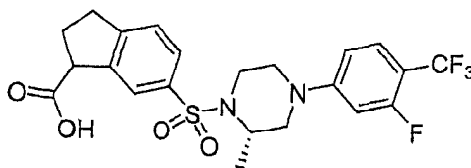
ПРИМЕР 62



6-[2-(S)-Метил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.

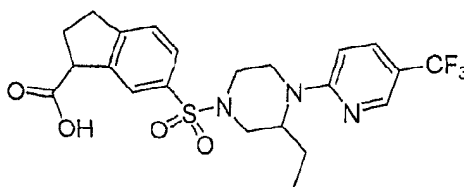
Соединение 6-[2-(S)-метил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2-(S)-метил-пиперазина и 1-бром-4-трифторметокси-бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 2H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 1,20 (d, 3H); ЖХ/МС 484,5 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 63



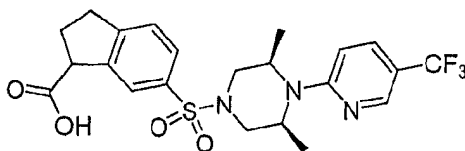
6-[4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-2-(S)-метил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-2-(S)-метил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2-(S)-метил-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (d, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 6,68-6,58 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,66-3,47 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,99-2,80 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 3H); ЖХ/МС 486,5 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 64



6-[3-Этил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[3-этил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, с использованием 3-этил-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира и 2-бром-5-трифторметил-пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 3H), 1,99-1,60 (m, 2H), 1,01-0,93 (m, 3H); ЖХ/МС 483,5 (M+1) $^+$.

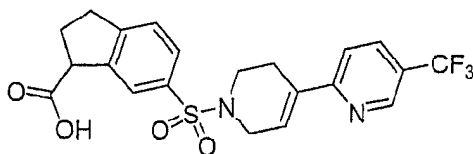
ПРИМЕР 65



6-[цис-3,5-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[цис-3,5-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая

кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, с использованием 3,5-цис-диметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира и 2-бром-5-трифторметил-пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,25 (t, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,03 (d, 3H), 1,02 (d, 3H); ЖХ/МС 483,5 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 66



6-(5-Трифторметил-3,6-дигидро-2H-[2,4]бипиридинил-1-сульфонил)-индан-1-карбоновая кислота

Этап 1

Раствор 2-иодо-5-трифторметилпиридина (2,2 г, 8,0 ммоль) и пиридил-4-борной кислоты (1,0 г, 8,8 ммоль) в MeOH (8 мл) и толуоле (30 мл) продували азотом в течение 5 минут, а затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,2 г) и водный 2M Na₂CO₃ (4 мл). Смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение 7 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали рассолом. Органический раствор концентрировали *in vacuo* и очищали путем колоночной хроматографии с получением требуемого соединения (0,4 г) в виде светло-желтого порошка.

Этап 2

К раствору соединения этапа 1 (0,23 г, 1,1 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли бензилбромид (0,2 г, 1,2 ммоль). Смесь затем нагревали при 95 °C в течение 8 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры медленно добавляли эфир (500 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Светло-желтый кристаллический продукт удаляли путем фильтрации и высушивали с получением требуемого соединения (0,2 г).

Этап 3

К раствору продукта этапа 2 (0,2 г) в MeOH (10 мл) при -52 °C добавляли NaBH₄ (0,1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в эфире (10 мл) и промывали водой (10 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия растворитель удаляли с получением требуемого соединения (150 мг) в виде желтого твердого вещества.

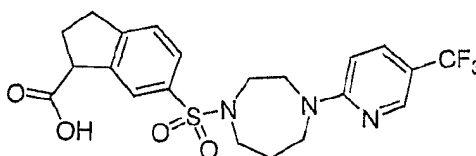
Этап 4

К раствору продукта этапа 3 (150 мг) в CH₂Cl₂ (10 мл) при -52 °C по каплям добавляли этилхлорформат (0,3 г). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и триэтилаmine (0,5 мл), добавляли метил 2-(5-хлорсульфонил-2-метилфенил)ацетат (0,3 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь промывали рассолом (3 x 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого соединения (100 мг) в виде белого твердого вещества.

Этап 5

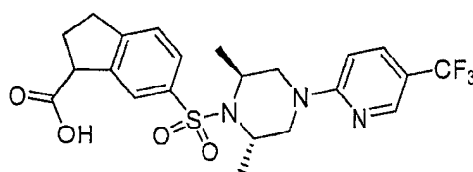
К раствору продукта этапа 4 (100 мг) в THF при 0 °C по каплям добавляли раствор 2M NaOH (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до полного израсходования исходного материала. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток подкисляли до pH 3 2M HCl и экстрагировали EtOAc. Органический раствор высушивали над Na₂SO₄, растворитель концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (60 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,42 (q, 2H); ЖХ/МС 452,5 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 67



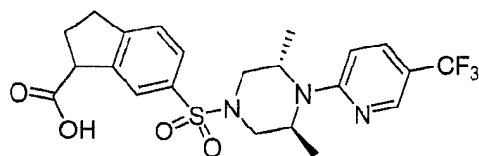
5
10 **6-[4-(5-Трифторметил-пиридин-2-ил)-[1,4]дiazепан-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-[1,4]дiazепан-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 23, с использованием [1,4]дiazепана и 2-бром-5-трифторметил-пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 3H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H); ЖХ/МС 469,5 ($\text{M}+1$)⁺.

ПРИМЕР 68



25
30 **6-[транс-2,6-(S,S)-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[транс-2,6-(S,S)-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, этапы 1 и 3, с использованием 2,6-(S,S)-диметил-пиперазина и 2-бром-5-трифторметил-пиридина. ^1H ЯМР (смесь диастереоизомеров ~1:1, 400 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,30-4,19 (m, 4H), 4,15 (t, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,43-3,25 (m, 2H), 3,15-2,80 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 4H), 1,38 (d, 6H), 1,30 (d, 6H); ЖХ/МС 483,8 ($\text{M}+1$)⁺.

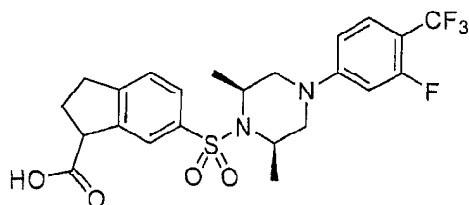
ПРИМЕР 69



5
10
15
20
25
30

6-[транс-3,5-(S,S)Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[транс-3,5-(S,S)-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, с использованием 3,5-(S,S)-диметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового сложного эфира и 2-бром-5-трифторметил-пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38-8,30 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,58-2,38 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 1,02 (d, 3H); ЖХ/МС 483,5 (M+1)⁺.

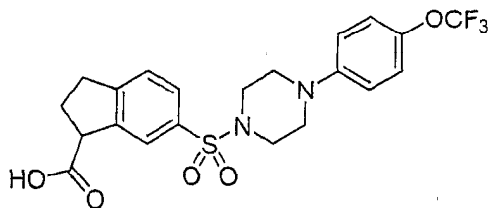
ПРИМЕР 70



35
40
45
50

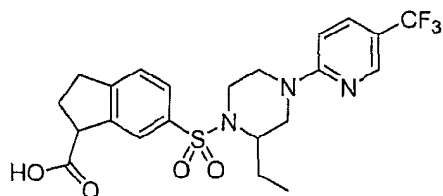
6-[цис-2,6-Диметил-4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[цис-2,6-диметил-4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 63 с использованием 3,5-цис-диметил-пиперазина. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,08 (t, 1H), 3,47 (d, 2H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 3H), 2,40 (q, 2H), 1,42 (d, 3H), 1,40 (d, 2H).

ПРИМЕР 71



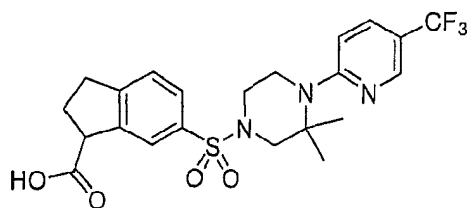
6-[4-(4-Трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 26 с использованием 1-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,15 (t, 1H), 3,40-3,08 (m, 9H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,56-2,42 (m, 2H); ЖХ/МС 471,5 ($\text{M}+1$) $^+$.

ПРИМЕР 72



6-[2-Этил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[2-этил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 26, этап 1 (с использованием 2-этил-пиперазина и 2-хлор-5-трифторметил-пиридина) и этап 3 (с использованием 3-этил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,54-6,48 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 3H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,16-2,82 (m, 4H), 2,54-2,38 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 2H), 0,90 (q, 3H); ЖХ/МС 484,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

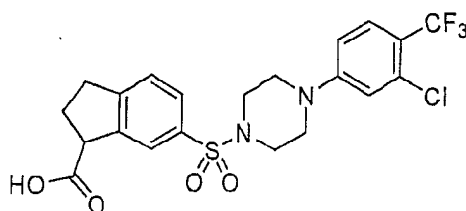
ПРИМЕР 73



5
10 **6-[3,3-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[3,3-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 26 с использованием 2,2-диметил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,61 (br s, 2H), 3,25-3,12 (m, 3H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,57-2,41 (m, 2H), 1,44 (s, 6H); ЖХ/МС 483,9 ($\text{M}+1$)⁺.

15
20

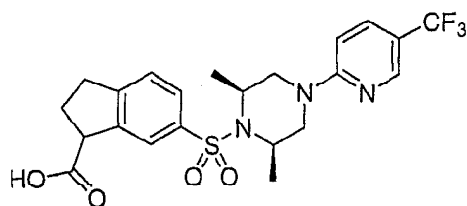
ПРИМЕР 74



25
30 **6-[4-(3-Хлор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.** Соединение 6-[4-(3-хлор-4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 26 с использованием 1-(3-хлор-4-трифторметил-фенил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 5H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 2H); ЖХ/МС 489,5 ($\text{M}+1$)⁺.

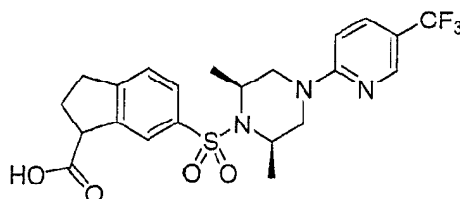
35
40

ПРИМЕР 75



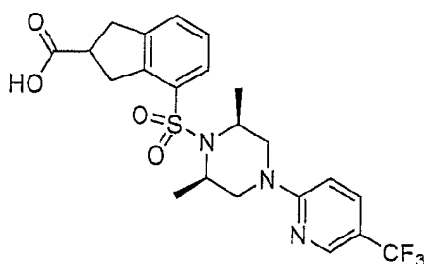
Единичный энантиомер 6-[цис-2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновой кислоты. Этот единичный энантиомер 6-[цис-2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновой кислоты получали путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ (chiralcel OD-H 0,46 x 15 см гекс/IPA 96:4 (об/об) с 0,1% TFA, скорость потока 1 мл/мин) из рацемата. ЖХ/МС 482,1 (М-1).

ПРИМЕР 76



Единичный энантиомер 6-[цис-2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновой кислоты. Этот единичный энантиомер 6-[цис-2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновой кислоты получали путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ (chiralcel OD-H 0,46 x 15 см гекс/IPA 96:4 (об/об) с 0,1% TFA, скорость потока 1 мл/мин) из рацемата. ЖХ/МС 482,0 (М-1).

ПРИМЕР 77



4-[цис-2,6-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

Этап 1

цис-3,5-Диметил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин. Соединение цис-3,5-диметил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин синтезировали

согласно процедуре, описанной в Примере 26, с использованием цис-2,6-диметил пиперазина.

5

Этап 2

4-[цис-2,6-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[цис-2,6-диметил-4-

10

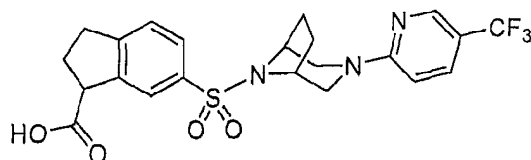
(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 79 с использованием метил-4-хлорсульфонил-2-карбоксилата и цис-3,5-диметил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина, полученного на этапе 1 выше. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,40-4,30 (m, 4H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,13 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 1,41 (d, 3H), 1,40 (dd, 3H); ЖХ/МС 483,8 (M+1)⁺.

15

20

ПРИМЕР 78

25



30

4-[2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[2,6-диметил-4-(4-

35

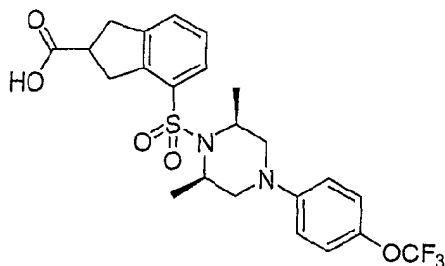
трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 26 с использованием 3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира и 2-хлор-5-трифторметил-пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,40-4,30 (m, 3H), 3,17-3,09 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,43 (q, 2H), 1,60-1,36 (m, 4H); ЖХ/МС 482,5 (M+1)⁺.

40

45

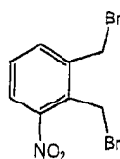
50

ПРИМЕР 79



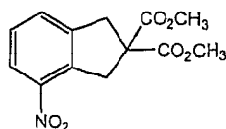
4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

Этап 1



1,2-Бис(бромметил)-3-нитробензол. В 1 л колбу помещали 1,2-диметил-3-нитробензол (20 г, 0,13 моль), N-бромсукцинимид (50 г, 0,28 моль), азобис(изобутиронитрил) (5 г, 3,0 ммоль) и 200 мл дихлорметана. Ее облучали 120 Вт плафонной лампой для обеспечения медленного оттока в азоте в течение 18 часов. Затем смесь охлаждали, и осажденный сукцинимид удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (5%-50% CH_2Cl_2 в гексанах) с получением 2,6 г белого твердого вещества (64%).

Этап 2

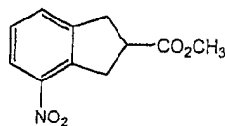


Диметил-4-нитроиндан-2,2-дикарбоксилат. К раствору, перемешиваемому в азоте при комнатной температуре, 5,0 мл метанола в 15,0 мл эфира малыми порциями добавляли 60% гидрид натрия (0,84 г, 0,021 моль). После окончания добавления почти прозрачный и бесцветный раствор перемешивали в течение 5 минут. Затем в него добавляли 1,3 г диметил малоната с образованием немного мутного бесцветного раствора. К нему быстро добавляли суспензию 3,1 г 1,2-бис(бромметил)3-нитробензола, что быстро привело к образованию осадка, суспендированного в темно-зеленом растворе. Его удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на диоксиде

кремния (20%-100% CH_2Cl_2 в гексанах) с получением 1,93 г беловатого твердого вещества (67%).

5

Этап 3



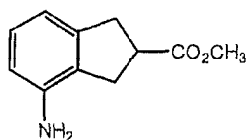
10

Метил-4-нитроиндан-2-карбоксилат. Смесь диметил-4-нитроиндан-2,2-дикарбоксилата (4,84 г, 0,167 моль), хлорида лития (0,84 г, 0,0198 моль), 1,1 мл воды и 18 мл диметилсульфоксида нагревали до 160 °С в азоте в течение двух часов. Затем ей дали остыть, диметилсульфоксид удаляли при высоком вакууме. Остаток очищали на диоксиде кремния (10%-100% CH_2Cl_2 в гексанах) с получением 2,5 г белого твердого вещества (65%).

15

20

Этап 4



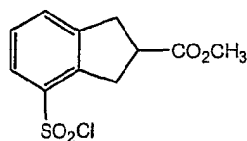
25

Метил-4-аминоиндан-2-карбоксилат. Смесь метил-4-нитроиндан-2-карбоксилата (2,4 г, 0,11 моль) и 10% палладия на угле (1,1 г, 0,01 моль) в этилацетате (15 мл) встряхивали в водороде (55 фунт/кв.дюйм) в течение 1 часа. Затем ее фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 2,07 г белого твердого вещества (100%).

30

35

Этап 5



40

Метил 4-хлорсульфонил-индан-2-карбоксилат. Смесь метил-4-аминоиндан-2-карбоксилата (2,5 г, 0,013 моль), 12,5 мл ацетонитрила и 12,5 мл H_2O охлаждали до -5 °С в ледяной-солевой бане. К ней добавляли 2,6 мл конц. HCl (0,014 моль). К ней добавляли по каплям в течение 20 минут раствор 1,0 г нитрита натрия (0,021 моль) в 5 мл воды. После завершения добавления раствор перемешивали в течение 20 минут. Затем его перенесли в воронку с рубашкой, охлаждаемую ледяной водой. Раствор добавляли по каплям к

45

50

4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-

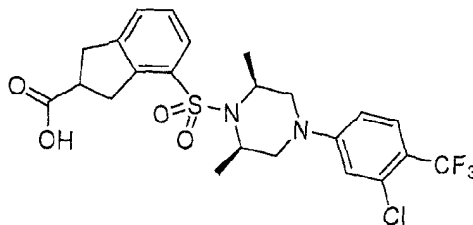
сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. К раствору 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-метилового сложного эфира (2,64 г, 0,0052 моль) в минимальном количестве THF (ок. 15 мл) добавляли раствор 0,14 г LiOH (0,0057 моль) в минимальном количестве воды (ок. 2,5 мл). Его закрывали крышкой и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Исследование с помощью ВЭЖХ показало завершение реакции на 85%, поэтому добавляли еще 0,020 г LiOH (0,125 общ. экв.), и перемешивание продолжали в течение 3 часов. Затем его концентрировали для удаления THF и разделяли между EtOAc и водой. Водный слой обрабатывали 0,54 мл конц. HCl. Затем его экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением 2,38 г желтого аморфного вещества (93%).

ПРИМЕР 80

Единичный энантиомер Примера 79 получали путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ (chiralpak ASH 0,46 x 15 см гекс/IPA 94:6 (об/об) с 0,1% TFA, скорость потока 1 мл/мин) из рацемата. ЖХ/МС 497,1 (M-1).

ПРИМЕР 81

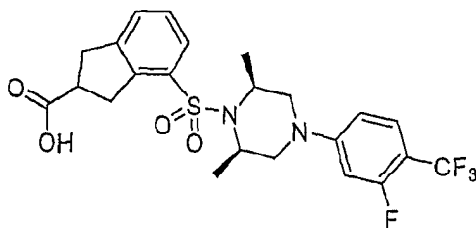
Единичный энантиомер Примера 79 получали путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ (chiralpak ASH 0,46 x 15 см гекс/IPA 94:6 (об/об) с 0,1% TFA, скорость потока 1 мл/мин) из рацемата. ЖХ/МС 497,1 (M-1).

ПРИМЕР 82**4-[4-(3-Хлор-4-трифторметил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-**

сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[4-(3-хлор-4-трифторметил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали путем соединения метил-4-хлорсульфонил-

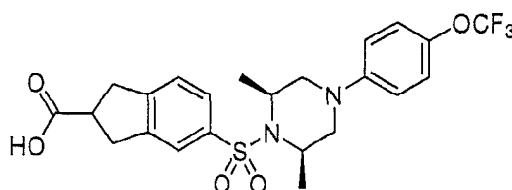
2-карбоксилата, полученного в Примере 79 на этапе 5, и 1-(3-хлор-4-трифторметил-фенил)-цис-3,5-диметил-пиперазина, который использовался в Примере 50. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,70 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 4H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,45 (d, 3H), 1,43 (d, 3H); ЖХ/МС 517,0 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 83



4-[4-(3-Фтор-4-трифторметил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[4-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали аналогично способу, описанному в Примере 82. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,46 (d, 3H), 1,40 (d, 3H); ЖХ/МС 500,5 (M+1)⁺.

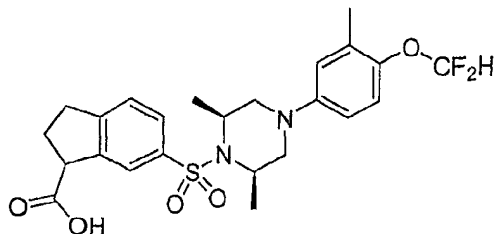
ПРИМЕР 84



5-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 5-[2,6-цис-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и цис-3,5-диметил-1-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазина (полученного способом, описанным в Примере 26 на этапе 1, с использованием 2,6-цис-диметил пиперазина и 1-

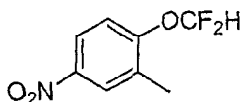
бром-4-трифторметокси-бензола). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 7H), 2,64-2,58 (m, 2H), 1,46 (d, 6H); ЖХ/МС 499,5 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 85



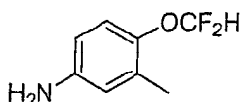
6-[4-(4-Дифторметокси-3-метил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота

Этап 1



1-Дифторметокси-2-метил-4-нитробензол. К раствору 2-метил-4-нитрофенола (14 г, 91,50 ммоль) в диметилформамиде (120 мл) и воде (25 мл) добавляли Cs_2CO_3 (41,8 г, 128,22 ммоль) и натрия 2-хлор-2,2-дифторацетат (32 г, 209,84 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре, затем в течение еще 3 часов при 100 °С. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры перед добавлением 100 мл H_2O . Полученный раствор экстрагировали EtOAc (4 X 100 мл), и объединенные органические слои промывали H_2O (2 X 150 мл), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хроматографии на силикагельной колонке с получением 16 г (86%) 1-(дифторметокси)-2-метил-4-нитробензола.

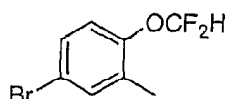
Этап 2



4-Амино-1-дифторметокси-2-метил-бензол. К раствору 1-(дифторметокси)-2-метил-4-нитробензола (10 г, 48,28 ммоль) в этаноле (150 мл) и воде (150 мл)

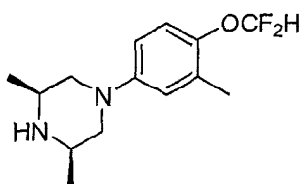
добавляли порошок железа (12 г, 214,29 ммоль). Уксусную кислоту (кат. количество) добавляли по каплям при перемешивании, и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердые вещества удаляли путем фильтрации. Летучие вещества удаляли *in vacuo*, и водный раствор экстрагировали EtOAc (3 X 150 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением 8 г (95%) 4-амино-1-дифторметокси-2-метил-бензола.

Этап 3



4-Бром-1-дифторметокси-2-метил-бензол. К перемешиваемому раствору 4-амино-1-дифторметокси-2-метил-бензола (5 г, 28,90 ммоль) в HBr (20 мл) и воде (20 мл) при 0 °С добавляли раствор нитрита натрия (2,07 г, 30,00 ммоль) в H₂O (10 мл) по каплям в течение 20 минут. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С. Затем добавляли бромид меди (I) (4 г, 27,87 ммоль), и смесь нагревали при 60 °С в течение 30 минут. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 X 50 мл), и объединенные органические слои промывали H₂O (1 X 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2,5 г (37%) 4-бром-1-(дифторметокси)-2-метилбензола.

Этап 4



1-(4-Дифторметокси-3-метил-фенил)-цис-3,5-диметил-пиперазин. К 4-бром-1-(дифторметокси)-2-метилбензолу (2,36 г, 10,00 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли цис-2,6-диметилпиперазин (5 г, 58,14 ммоль), Pd(OAc)₂ (120 мг, 0,53 ммоль), BINAP (380 мг, 0,61 ммоль), и t-BuOK (2,2 г, 19,64 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 80 °С. Раствор охлаждали до комнатной температуры и промывали H₂O (2 X 50 мл), высушивали над Na₂SO₄,

концентрировали, и очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением 1,1 г (41%) 1-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-3,5-диметилпиперазина.

5

Этап 5

6-[4-(4-Дифторметокси-3-метил-фенил)-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.

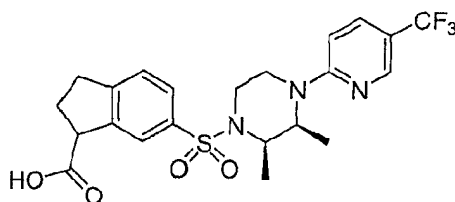
10

Соединение 6-[4-(4-дифторметокси-3-метил-фенил)-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 1 с использованием индан-1-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,45 (d, 6H).

15

20

ПРИМЕР 86



25

30

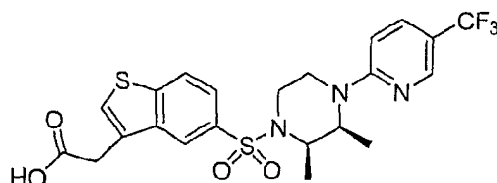
6-[2,3-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота.

35

Соединение 6-[2,3-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота получали согласно способу, описанному в Примере 23. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (част./млн): 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,08 (m, 3H), 2,45 (m, 2H), 1,41 (dd, 3H), 1,18 (dd, 3H).

40

ПРИМЕР 87



45

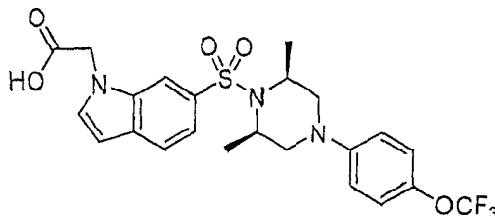
50

5-[2,3-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил-уксусная кислота.

Соединение 5-[2,3-

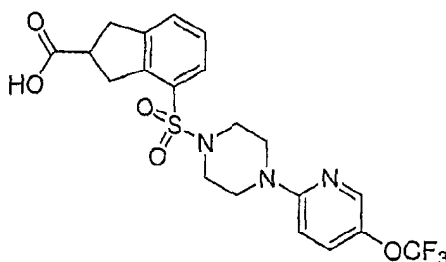
диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота получали согласно способу, описанному в Примере 37. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ (част./млн): 8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,44 (d, 3H), 1,18 (d, 3H).

ПРИМЕР 88



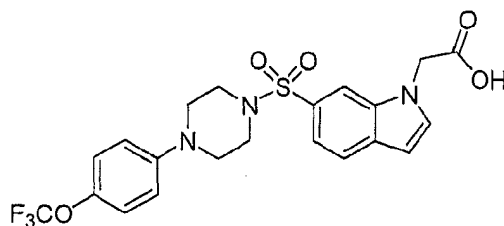
{6-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусная кислота. Соединение {6-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 34 с использованием цис-3,5-диметил-1-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазина из Примера 51. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD), δ 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 2,55 (dd, 2H), 1,46 (d, 6H); ЖХ/МС 512,6 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 89



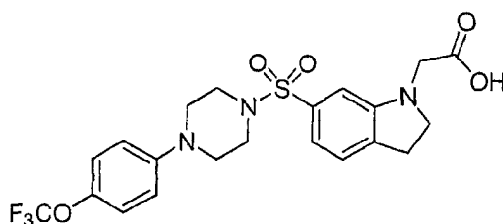
4-[4-(5-Трифторметокси-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[4-(5-трифторметокси-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 79 с использованием 1-(5-трифторметокси-пиридин-2-ил)-пиперазина. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,02 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,55 (d, 2H), 3,16 (m, 8H).

ПРИМЕР 90

**{6-[4-(4-Трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-**

уксусная кислота. {6-[4-(4-Трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусной кислоты метиловый сложный эфир получали из 1-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазина согласно процедурам, описанным в Примере 34. Смесь {6-[4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусной кислоты метилового сложного эфира (45 мг, 0,09 ммоль), 1М LiOH (2 мл), тетрагидрофурана (6 мл) и метанола (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в 1М HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические экстракты высушивали, фильтровали и концентрировали с получением {6-[4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,23-3,15 (m, 4H), 3,03-2,95 (m, 4H); MS (ESI): 483,7 (M+H).

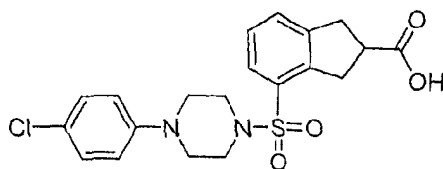
ПРИМЕР 91

**{6-[4-(4-Трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидроиндол-1-ил}-уксусная кислота.**

Триэтилсилан (0,13 мл, 0,77 ммоль) добавляли к раствору {6-[4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индол-1-ил}-уксусной кислоты метилового сложного эфира (82 мг, 0,16 ммоль) и трифторуксусной кислоты (4 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли еще триэтилсилан (0,2 мл, 1,2 ммоль). Еще через 4 часа реакционную смесь выливали в 1,2 М NaOH (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 X 30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали,

фильтровали, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (4:1→3:2; гексаны:этилацетат) с получением {6-[4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидро-индол-1-ил}-уксусной кислоты метилового сложного эфира: MS (ESI): 500,1 (M+H). {6-[4-(4-Трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидро-индол-1-ил}-уксусной кислоты метиловый сложный эфир гидролизовали согласно процедуре, описанной в Примере 1 на этапе 2 с получением {6-[4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-2,3-дигидро-индол-1-ил}-уксусной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,24 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,24-3,17 (m, 4H), 3,03 (t, 2H), 3,00-2,94 (m, 4H); MS (ESI): 486,1 (M+H).

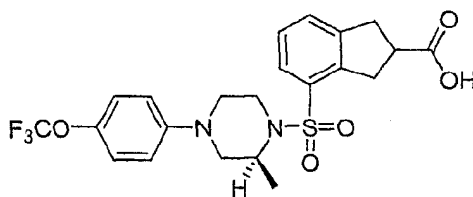
ПРИМЕР 92



4-[4-(4-Хлор-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.

Соединение 4-[4-(4-хлор-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали из 1-(4-хлор-фенил)-пиперазина и 4-хлорсульфонил-индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира согласно процедуре, описанной в Примере 79. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,58 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 6H), 3,12-3,04 (m, 4H); MS (ESI): 420,9 (M+H).

ПРИМЕР 93

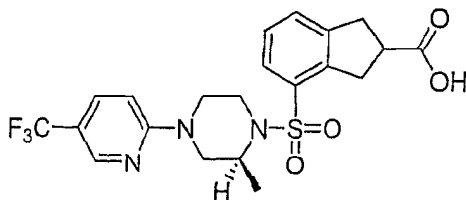


4-[2-(S)-Метил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.

Соединение 4-[2-(S)-метил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали из 3-(S)-метил-1-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазина и 4-хлорсульфонил-индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира

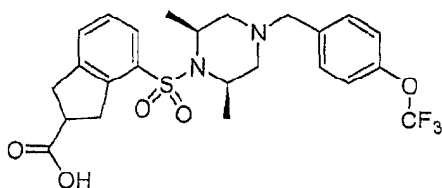
согласно процедуре, описанной в Примере 79. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6):
 δ 7,65 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 4,15-4,00
 (m, 1H), 3,60-3,12 (m, 9H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H), 1,18 (d, 3H); MS
 (ESI): 485,3 (M+H).

ПРИМЕР 94

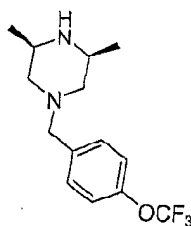


4-[2-(S)-Метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[2-(S)-метил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали из 3-(S)-метил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина и 4-хлорсульфонил-индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира согласно процедуре, описанной в Примере 79. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 8,38 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,35-4,18 (m, 2H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,45-3,10 (m, 7H), 2,97-2,80 (m, 1H), 1,06-1,01 (m, 3H); MS (ESI): 470,0 (M+H).

ПРИМЕР 95



4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-бензил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

Этап 1

5

10 **цис-3,5-Диметил-1-(4-трифторметокси-бензил)-пиперазин.** К раствору 4-(трифторметокси)-бензальдегида (776 мкл, 4,38 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) добавляли цис-2,6-диметил пиперазин (1,0 г, 8,77 ммоль). Через 1 час в смесь добавляли натрий триацетокси боргидрид (2,45 г, 8,77 ммоль). Раствор

15 перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли этилацетатом и экстрагировали 1N HCl (2 X 50 мл). Затем водный слой нейтрализовали NaOH и экстрагировали этилацетатом (3 X 50 мл). Органический слой высушивали

20 (Na_2SO_4) и концентрировали с получением цис-3,5-диметил-1-(4-трифторметокси-бензил)-пиперазина (1,01 г, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,42(d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 1,69 (t, 2H), 1,05 (d, 6H); ЖХ/МС 289,5 (M+1)⁺.

25

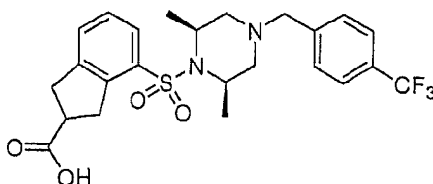
Этап 2

30 **4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-бензил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.** Соединение 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметоксил-бензил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая

35 кислота синтезировали согласно процедуре Примера 79 с использованием цис-3,5-диметил-1-(4-трифторметокси-бензил)-пиперазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,74-7,64 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,21-2,18 (m, 2H), 3,50-3,34 (m, 5H), 3,33-3,19 (m, 4H), 1,56 (d, 6H); ЖХ/МС 497,5 (M+1)⁺.

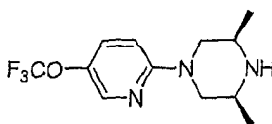
40

ПРИМЕР 96



45

50 **4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметил-бензил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.** Соединение 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-

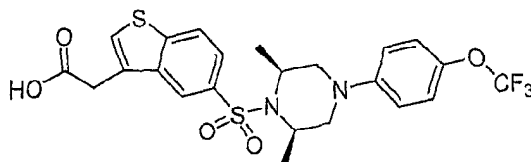
Этап 3**цис-3,5-Диметил-1-(5-трифторметокси-пиридин-2-ил)-пиперазин.**

Соединение цис-3,5-диметил-1-(5-трифторметокси-пиридин-2-ил)-пиперазин синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 26, с использованием 2-бром-5-(трифторметокси)пиридина и цис-2,6-диметилпиперазина.

Этап 4**4-[цис-2,6-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-**

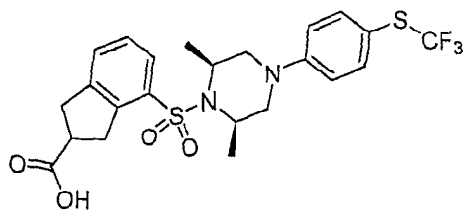
сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[цис-2,6-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 79. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 3H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 1,39 (d, 6H); ЖХ/МС 500,5 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 100

**{5-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-**

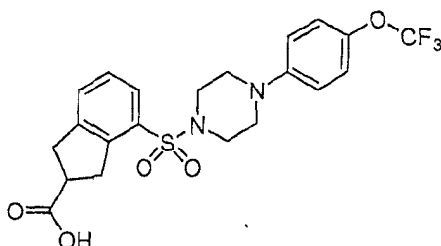
бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота. Соединение {5-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 47 с использованием цис-2,6-диметилпиперазина и 1-бром-4-трифторметокси бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,56 (dd, 2H), 1,47 (d, 6H); ЖХ/МС 528,9 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 101



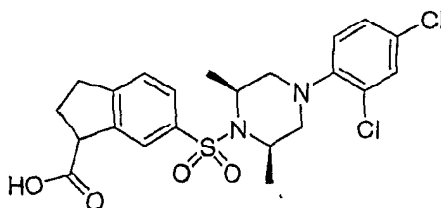
5
10 **4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметилсульфанил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.** Соединение 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметилсульфанил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-
15 карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 26 с использованием цис-2,6-диметилпиперазина и 1-бром-4-(трифторметилсульфанил)-бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,71 (d, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,33 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H),
20 3,62-3,50 (m, 4H), 3,41-3,22 (m, 3H), 2,91 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 1,45 (d, 6H); ЖХ/МС 514,9 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 102



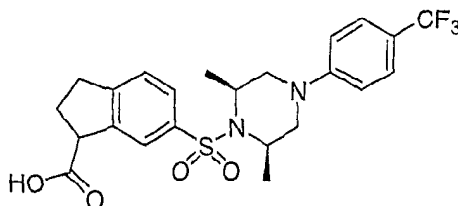
25
30 **4-[4-(Трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.** Соединение 4-[4-(трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре
35 Примера 26 с использованием 1-бром-4-(трифторметокси)-бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,42-3,27 (m, 3H), 3,25-3,18 (m, 8H); ЖХ/МС 470,9 (M+1) $^+$.

ПРИМЕР 103



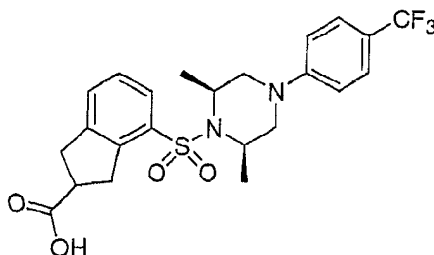
6-[4-(2,4-Дихлор-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[4-(2,4-дихлор-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 26. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,99 (m, 3H), 2,64 (dd, 1H), 2,47 (m, 3H), 1,55 (d, 6H).

ПРИМЕР 104



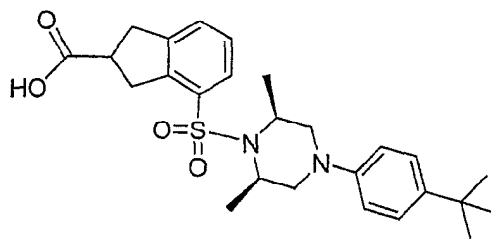
6-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота. Соединение 6-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-1-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 26. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,44 (d, 6H).

ПРИМЕР 105



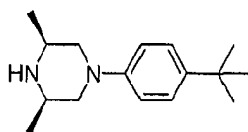
4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 79. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,73 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,39 (m, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 1,48 (dd, 6H).

ПРИМЕР 106



4-[4-(4-трет-Бутил-Фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

Этап 1

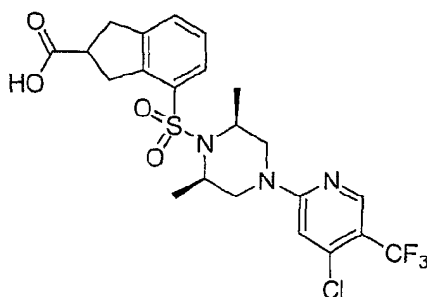
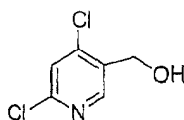


1-(4-трет-Бутил-Фенил)-цис-3,5-диметил-пиперазин. К раствору цис-2,6-диметилпиперазина (1 г, 8,7 ммоль) в толуоле (35 мл) добавляли 4-(трет-бутил)бромбензол (1,86 г, 8,7 ммоль), а затем BINAP (0,81 г, 1,3 ммоль) и *t*-BuONa (1,5 г, 15,6 ммоль), каждый одной порцией. Полученную смесь дважды дегазировали. К смеси добавляли Pd₂(dba)₃ (0,79 г, 0,87 ммоль) одной порцией, и смесь нагревали до 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3x 100 мл), промывали водой (1x 100 мл) и рассолом (1x 50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (0-20% MeOH в дихлорметане) с получением 0,8 г 1-(4-трет-бутил-Фенил)-цис-3,5-диметил-пиперазина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29-7,26 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,15 (1H, br), 1,29 (s, 9H), 1,13 (d, 6H).

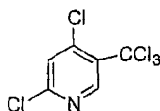
Этап 2**4-[4-(4-трет-Бутил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.**

Соединение 4-[4-(4-трет-бутил-фенил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 79 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 1-(4-трет-бутил-фенил)-цис-3,5-диметил-пиперазина, полученного на этапе 1 выше. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,71 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,16-4,14 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,34-3,26 (m, 5H), 2,67 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,26 (s, 9H).

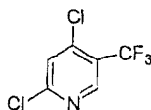
ПРИМЕР 107

**4-[4-(4-Хлор-5-трифторметил-пиридин-2-ил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота**Этап 1

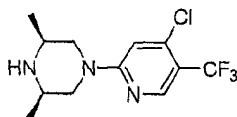
(4,6-Дихлор-пиридин-3-ил)-метанол. К литийалюминийгидриду (2,4 г, 64 ммоль) и хлориду алюминия (17 г, 128 ммоль) в Et₂O (200 мл) при 0 °С добавляли раствор метил 4,6-дихлорникотината (13,1 г, 64 ммоль) в Et₂O (100 мл) по каплям при перемешивании. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение одного часа. Реакционную смесь гасили 100 мл H₂O/льда. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2 X 500 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением 4,5 г (43%) (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола.

Этап 2

5
 10
 15
2,4-Дихлор-5-трихлорметил-пиридин. К раствору (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола (7 г, 39 ммоль) в CCl_4 (200 мл) добавляли сульфурилдихлорид (120 мл) по каплям при перемешивании. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи, концентрировали и pH доводили до pH 8 путем добавления NaHCO_3 (2N). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл), органические слои объединяли и высушивали над Na_2SO_4 . Остаток очищали путем хроматографии на силикагелевой колонке с получением 1,2 г (12%) 2,4-дихлор-5-(трихлорметил)пиридина.

Этап 3

25
 30
 35
2,4-Дихлор-5-трифторметил-пиридин. 100 мл закрытую пробирку, продутую азотом, с 2,4-дихлор-5-(трихлорметил)-пиридином (0,9 г, 3,00 ммоль) и SbF_5 (7 г, 30,00 ммоль) нагревали при 150 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и гасили путем добавления 50 г H_2O /льда после охлаждения. pH доводили до pH=8 путем добавления NaHCO_3 . Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 0,5 г (62%) 2,4-дихлор-5-(трифторметил)-пиридина.

Этап 4

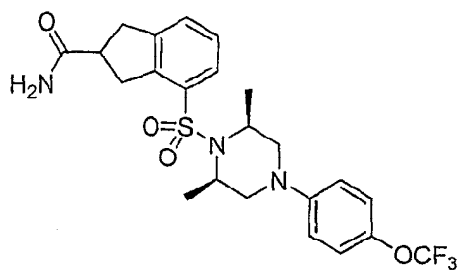
45
 50
1-(4-Хлор-5-трифторметил-пиридин-2-ил)-цис-3,5-диметил-пиперазин. 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиридин (800 мг, 3,70 ммоль), 2,6-диметилпиперазин (800 мг, 7,14 ммоль) и K_2CO_3 (1,0 г, 7,25 ммоль) добавляли к диметилформамиду (15 мл). Полученный раствор нагревали в течение 2 часов при 140 °C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления 50 мл льда-воды и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические слои объединяли и

высушивали над $MgSO_4$. Растворитель концентрировали, и остаток очищали с использованием хроматографии на силикагельной колонке с получением 0,2 г (18%) 1-(4-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-цис-3,5-диметилпиперазина.

Этап 5

4-[4-(4-Хлор-5-трифторметил-пиридин-2-ил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[4-(4-хлор-5-трифторметил-пиридин-2-ил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали согласно процедуре, описанной в Примере 79, с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. 1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,26 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 4,08 (d, 2 H), 3,52 (d, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 3,24 (m, 2H), 3,17 (dd, 2H), 1,36 (d, 6 H).

ПРИМЕР 108



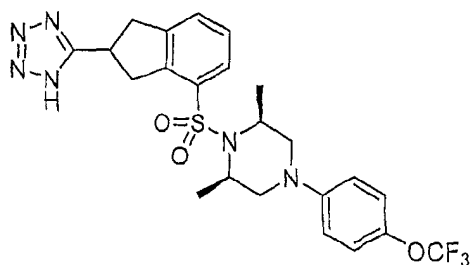
4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты амид. Тионилхлорид (42 мкл, 0,577 ммоль) добавляли к 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоте (250 мг, 0,502 ммоль) в THF (4 мл) при 50 °C в течение 1 часа, а затем концентрировали. Неочищенную смесь затем растворяли в THF (4 мл), и добавляли гидроксид аммония (300 мкл). Мутный коричневый раствор перемешивали в течение дополнительных 3 часов при комнатной температуре. Затем раствор концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (0-20% MeOH в дихлорметане) с получением 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты амида (190 мг, 76%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 7,71 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,94-

6,91 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,41-3,21 (m, 5H), 2,77 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H). ЖХ/МС: 498,7 (M+1)⁺.

5

ПРИМЕР 109

10



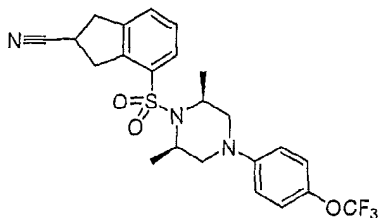
15

цис-2,6-Диметил-1-[2-(1H-тетразол-5-ил)-индан-4-сульфонил]-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин

20

Этап 1

25



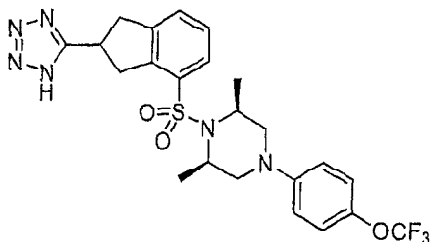
30

4-[цис-2,6-Диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбонитрил. Триэтиламин (200 мкл, 1,4349 ммоль) и фосфорный оксихлорид (74 мкл, 0,7939 ммоль) добавляли к раствору 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты амида (254 мг, 0,5105 ммоль) в дихлорэтано (3 мл). Реакцию перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, а затем непосредственно очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (0-50% EtOAc в гексанах) с получением 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбонитрила (23 мг, 9%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн 7,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 2H), 1,50 (d, 6H). ЖХ/МС: 480,0 (M+1)⁺.

45

Этап 2

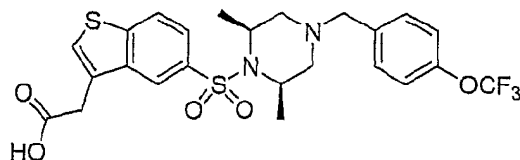
50



цис-2,6-Диметил-1-[2-(1H-тетразол-5-ил)-индан-4-сульфонил]-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин.

К раствору 4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбонитрила (23 мг, 0,0440 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли дибутилолова оксид (13 мг, 0,0281 ммоль) и азидотриметилсилан (5 мкл, 0,0377 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 20 часов, после чего добавляли дополнительное количество дибутилолова оксида (13 мг, 0,0281 ммоль) и азидотриметилсилана (25 мкл, 0,1884 ммоль) и перемешивали при 105 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем непосредственно очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (0-10% MeOH в дихлорметане) с получением цис-2,6-диметил-1-[2-(1H-тетразол-5-ил)-индан-4-сульфонил]-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперазина (14 мг, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн 7,75 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,18-4,02 (m, 3H), 3,89 (dd, 1H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 3H), 2,66-2,60 (m, 2H), 1,48 (d, 6H). ЖХ/МС: 523,11 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 110



{5-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-бензил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота.

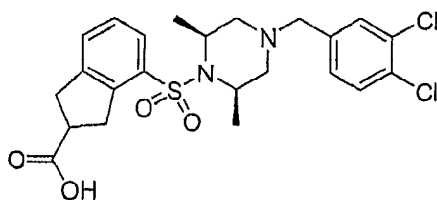
Соединение {5-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-бензил)-пиперазин-1-сульфонил]-бензо[b]тиофен-3-ил}-уксусная кислота синтезировали согласно процедуре Примера 37 с использованием (5-хлорсульфонил-бензо[b]тиофен-3-ил)-уксусной кислоты метилового сложного эфира и цис-3,5-диметил-1-(4-трифторметокси-бензил)-пиперазина из Примера 95, этап 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,28 (d, 2H),

4,60-4,50 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,55 (d, 6H); ЖХ/МС 542,9 (M+1)⁺.

5

ПРИМЕР 111

10



15

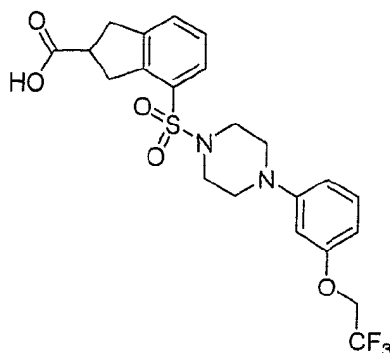
4-[3-(3,4-Дихлор-бензил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индаин-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[3-(3,4-дихлор-бензил)-цис-2,6-диметил-пиперазин-1-сульфонил]-индаин-2-карбоновая кислота синтезировали согласно процедуре Примера 95 с использованием 3,4-дихлор-бензальдегида. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,67 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,38-4,22 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 6H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 2H), 1,51 (d, 6H); ЖХ/МС 499,8 (M+1)⁺.

20

25

ПРИМЕР 112

30



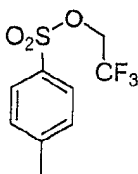
35

4-[4-(3-Трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

40

Этап 1

45

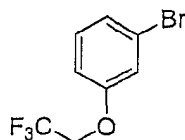


50

Толуол-4-сульфо кислоты трифторметиловый сложный эфир. К раствору 2,2,2-трифторэтанола (5 г, 50,00 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) добавляли

4-метилбензол-1-сульфонил хлорид (9,4 г, 49,21 ммоль). Добавляли триэтиламин (15 г, 148,51 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (50 мл), и полученный раствор экстрагировали метиленхлоридом (2 X 20 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* с получением 10 г (78,7%) 2,2,2-трифторэтил-4-метилбензолсульфоната.

Этап 2

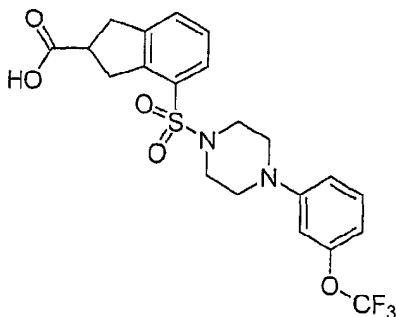
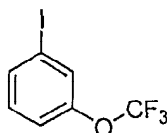


1-Бром-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензол. К раствору 2,2,2-трифторэтил 4-метилбензолсульфоната (3 г, 11,81 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) добавляли 3-бромфенол (1 г, 5,78 ммоль) и NaOH (500 мг, 12,50 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (100 мл) и экстрагировали метиленхлоридом (3 X 50 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали, а остаток очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (1:20 EtOAc/нефтяной эфир) с получением 1,1 г (31%) 1-бром-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензола.

Этап 3

4-{4-[3-(2,2,2-трифтор-этокси)-фенил]-пиперазин-1-сульфонил}-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-{4-[3-(2,2,2-трифтор-этокси)-фенил]-пиперазин-1-сульфонил}-индан-2-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 26 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,61 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 6,60 (dd, 1 H), 6,54 (t, 1 H), 6,47 (dd, 1 H), 4,45 (q, 2 H), 3,56 (m, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 3,21 (m, 8 H).

ПРИМЕР 113

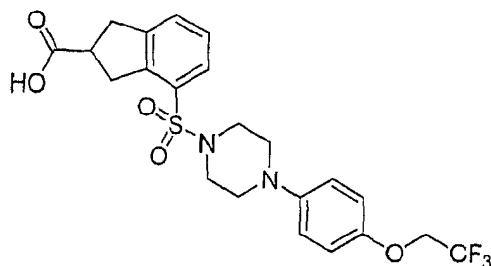
Этап 1

1-Иодо-3-(трифторметокси)бензол. К 3-(трифторметокси)бензенамину (17,7 г, 100,00 ммоль) добавляли раствор NaNO_2 (7,4 г, 115,62 ммоль) в H_2O (80 мл). По каплям добавляли H_2SO_4 (25 г, 250,00 ммоль) при перемешивании при -5°C . Полученный раствор держали при -5°C в течение 15 минут. К этому раствору добавляли раствор KI (20 г, 120,48 ммоль) в H_2O (60 мл) по каплям. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (2 X 50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хроматографии на силикагельной колонке с получением 4,0 г (14%) 1-йодо-3-(трифторметокси)бензола.

Этап 2

4-[4-(3-Трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Соединение 4-[4-(3-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 26 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,61 (dd, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 6,90 (dd, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,69 (dd, 1 H), 3,56 (m, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 3,24 (m, 8 H).

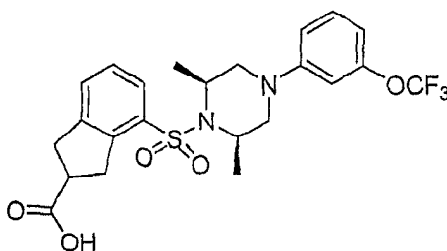
ПРИМЕР 114



4-{4-[4-(2,2,2-Трифтор-этокси)-фенил]-пиперазин-1-сульфонил}-индан-2-карбоновая кислота.

Соединение 4-{4-[4-(2,2,2-трифтор-этокси)-фенил]-пиперазин-1-сульфонил}-индан-2-карбоновая кислота получали согласно процедуре Примера 112 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 1-[4-(2,2,2-трифтор-этокси)-фенил]-пиперазина. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,61 (dd, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,39 (m, 4 H), 4,41 (q, 2 H), 3,56 (m, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 3,20 (m, 4 H), 3,10 (m, 4 H).

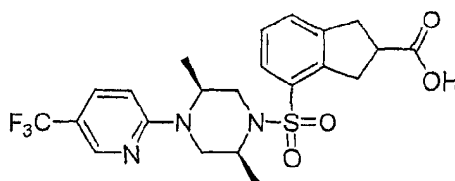
ПРИМЕР 115



4-[цис-2,6-Диметил-4-(3-трифторметоксифенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали согласно процедуре Примера 113 с использованием индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и цис-3,5-диметил-1-(3-трифторметоксифенил)-пиперазина. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,71 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,25 (t, 1 H), 6,85 (dd, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,53 (d, 1 H), 3,41 (m, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 2,81 (dd, 1 H), 2,73 (dd, 2 H), 1,48 (dd, 6 H).

ПРИМЕР 116



4-[2S,5S-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

Этап 1

2S,5S-Диметил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин. 2-хлор-5-трифторметил-пиридин (330 мг, 1,8 ммоль), 2S,5S-диметил-пиперазина дигидробромид (1,0 г, 3,6 ммоль), карбонат калия (2,0 г, 14 ммоль) и DMF (8 мл) нагревали при 100 °С в азоте в течение 9,5 часов. Смеси дали остыть до комнатной температуры, фильтровали через целит с дихлорметаном и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (1:0→ 4:1; дихлорметан:метанол) с получением 2S,5S-диметил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина. MS (ESI): 259,8 (M+H).

Этап 2

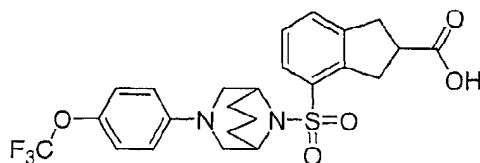
4-[2S,5S-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2(R,S)-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир. Раствор 4-хлорсульфонил-индан-2(R,S)-карбоновой кислоты метилового сложного эфира (250 мг, 0,91 ммоль) и THF (2 мл) добавляли к раствору 2S,5S-диметил-1-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазина (150 мг, 0,58 ммоль), триэтиламина (0,30 мл, 2,2 ммоль) и THF (8 мл) при температуре до комнатной в азоте. Через 2 часа добавляли силикагель, и смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка путем хроматографии на силикагельной колонке (99:1→ 9:1; CH₂Cl₂:метанол) дала 4-[2S,5S-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2(R,S)-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир. MS (ESI): 498,5 (M+H).

Этап 3

4-[2S,5S-Диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2(R,S)-карбоновая кислота. Смесь 4-[2S,5S-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой

кислоты метилового сложного эфира (97 мг, 0,19 ммоль), 1N LiOH (2 мл), тетрагидрофурана (8 мл) и метанола (2 мл) перемешивали при температуре до комнатной в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 1N HCl (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические экстракты высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 4-[2*S*,5*S*-диметил-4-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2(*R,S*)-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (app td, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,38-4,24 (m, 2H), 4,02-3,66 (m, 6H), 3,50-3,32 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 5H), 3,06-2,94 (m, 3H), 2,92-2,82 (m, 3H), 2,82-2,72 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 6H), 0,98 (d, 3H), 0,96 (d, 3H); MS (ESI): 484,4 (M+H).

ПРИМЕР 117



4-[3-(4-Трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-9-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота

Этап 1

цис-1-бензил-пиперидин-2,6-дикарбоновой кислоты гидрохлорид. Смесь *цис*-1-бензил-пиперидин-2,6-дикарбоновой кислоты диметилового сложного эфира (2,33 г, 8 ммоль) и 6N HCl (28 мл) нагревали при 115 °C в течение 14 часов. Полученный раствор охлаждали до 0 °C и перемешивали в течение 2 часов. Белый осадок фильтровали и высушивали с получением *цис*-1-бензил-пиперидин-2,6-дикарбоновой кислоты гидрохлорида. MS (ESI): 264,5 (M+H).

Этап 2

9-бензил-3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-2,4-дион. 1,1-Карбонил диимидазол (CDI; 1,2 г, 7,4 ммоль) добавляли к смеси *цис*-1-бензил-пиперидин-2,6-дикарбоновой кислоты гидрохлорида (1,0 г, 3,34 ммоль) и диоксана (10 мл) при комнатной температуре в N₂. Смесь нагревали при 100 °C. Через 15 минут добавляли раствор 4-трифторметоксианилина (600 мг, 3,39 ммоль) и диоксана (2 мл). Еще через 2 часа добавляли CDI (500 мг,

3,08 ммоль) (Осторожно: образование CO₂). Еще через 1 час реакции давали остыть до комнатной температуры, концентрировали, разбавляли этилацетатом (120 мл) и промывали 0,5N HCl (100 мл x 2). Органический экстракт высушивали, фильтровали, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (1:0→4;1; гексаны:этилацетат) с получением 9-бензил-3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-2,4-диона. MS (ESI): 405,4 (M+H).

Этап 3

3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-2,4-дион.

Смесь 9-бензил-3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-2,4-диона (120 мг, 0,3 ммоль), 10% Pd/C (20 мг, 0,02 ммоль Pd), этилацетата (8 мл) и этанола (2 мл) активно перемешивали в атмосфере H₂. Через 2 часа добавляли еще этанола (2 мл). Еще через 16 часов реакцию фильтровали через целит и концентрировали с получением 3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-2,4-диона. MS (ESI): 315,4 (M+H).

Этап 4

3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан. Раствор 3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-2,4-диона (80 мг, 0,25 ммоль) и THF (4 мл) нагревали при 70 °C в N₂. Раствор BH₃·SMe₂ (2M в THF, 0,4 мл, 0,8 ммоль) добавляли по каплям. Через 40 минут добавляли по каплям 6N HCl (1,0 мл) (Внимание: образование H₂). Еще через 30 минут реакционную смесь выливали в 1N NaOH (8 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 2). Объединенные органические экстракты высушивали, фильтровали и концентрировали с получением 3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонана. MS (ESI): 287,5 (M+H).

Этап 5

4-[3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-9-

сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир.

Смесь 3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонана (60 мг, 0,21 ммоль), 4-хлорсульфонил-индан-2(*R,S*)-карбоновой кислоты метилового сложного эфира (120 мг, 0,44 ммоль), карбоната калия (200 мг, 1,4 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) нагревали при 50 °C в течение 2 часов. Смесь

5 фильтровали через целит, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагельной колонке (9:1→4:1; гексаны:этилацетат) с получением 4-[3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-9-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира. MS (ESI): 525,5 (M+H).

10 Этап 6

4-[3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-9-сульфонил]-индан-2-карбоновая кислота. Смесь 4-[3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-9-сульфонил]-индан-2-карбоновой
15 кислоты метилового сложного эфира (13 мг, 0,025 ммоль), 1N LiOH (2 мл), тетрагидрофурана (8 мл) и метанола (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в 1N HCl (40 мл)
20 и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические экстракты высушивали, фильтровали и концентрировали с получением 4-[3-(4-трифторметокси-фенил)-3,9-диаза-бицикло[3,3,1]нонан-9-сульфонил]-индан-2-
25 карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 7,69 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,44-3,30 (m, 3H), 3,26-3,10 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 1H); MS (ESI): 511,4 (M+H).
30

Дополнительные соединения могут быть получены с использованием описанных выше методов. Ожидается, что эти соединения будут обладать
35 активностью, аналогичной соединениям, полученным в приведенных выше примерах. Эти соединения имеют структуру A-B-C-D, где:

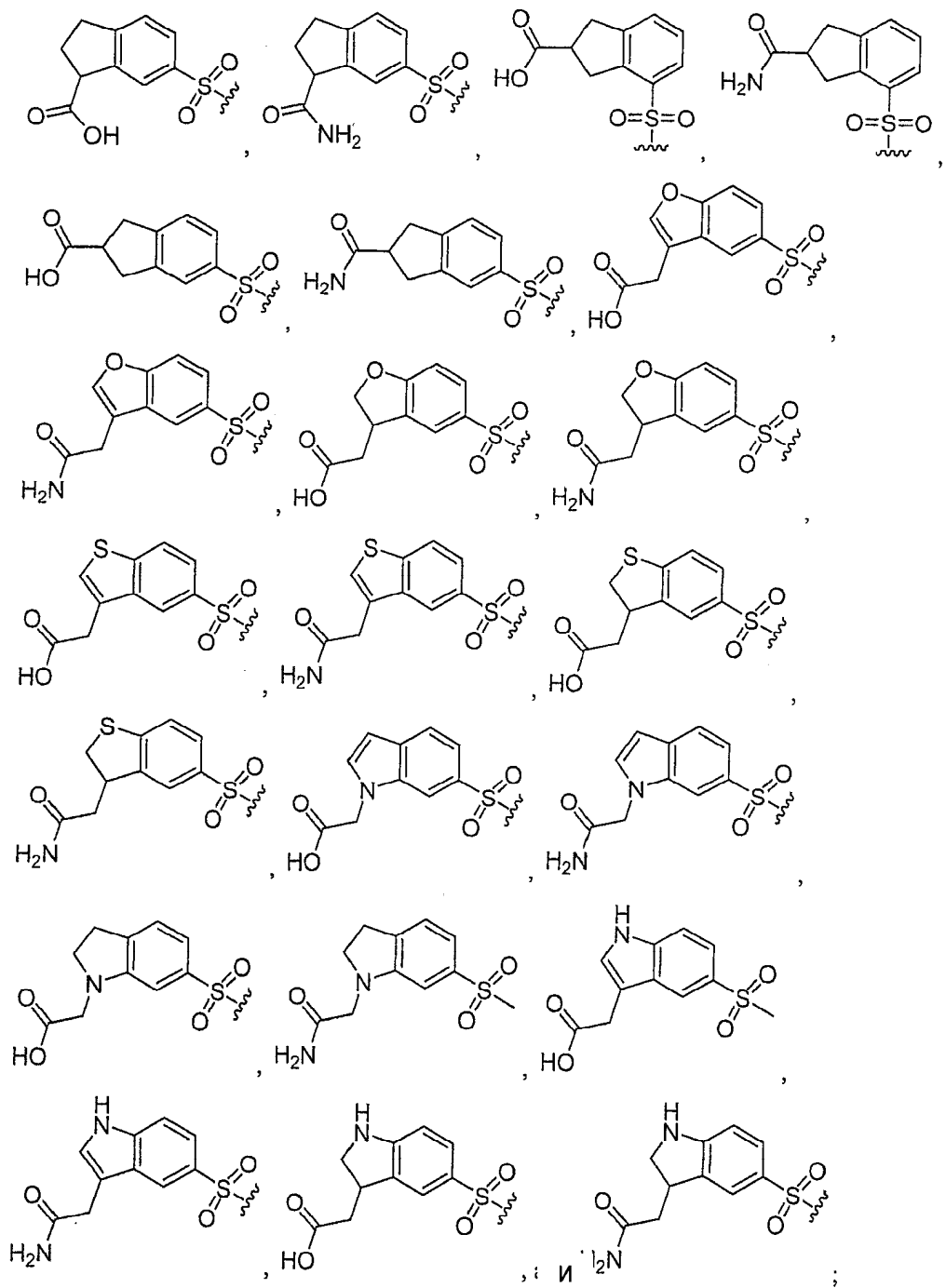
A выбран из группы, состоящей из

40

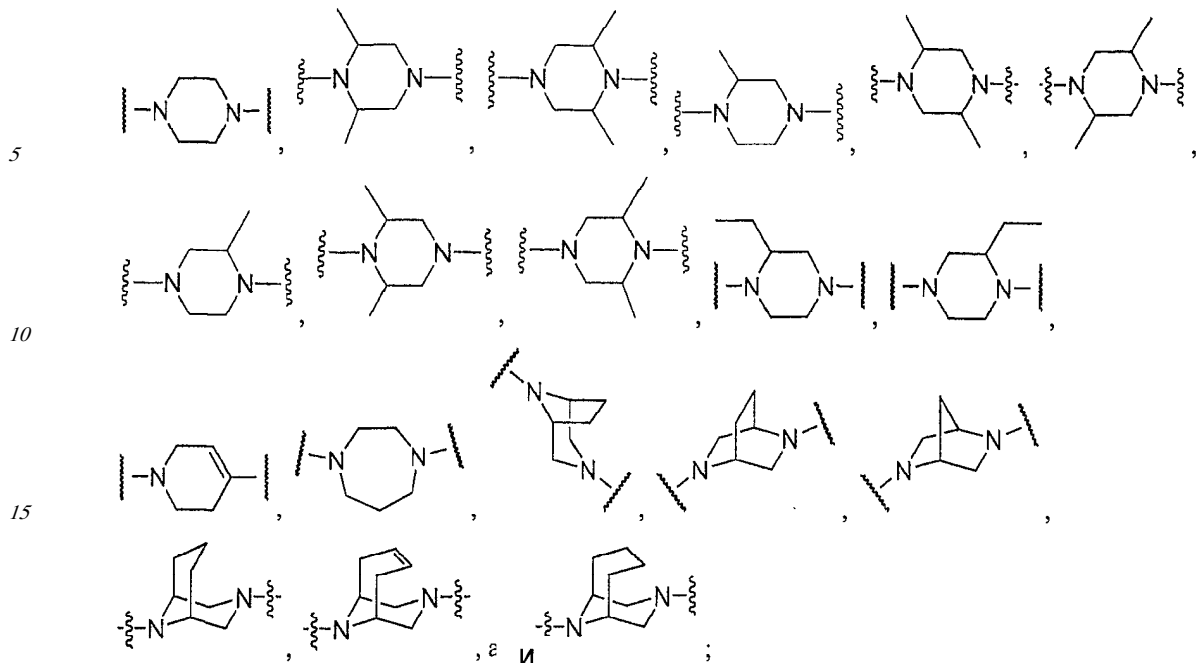
45

50

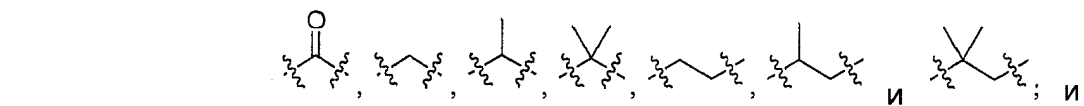
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



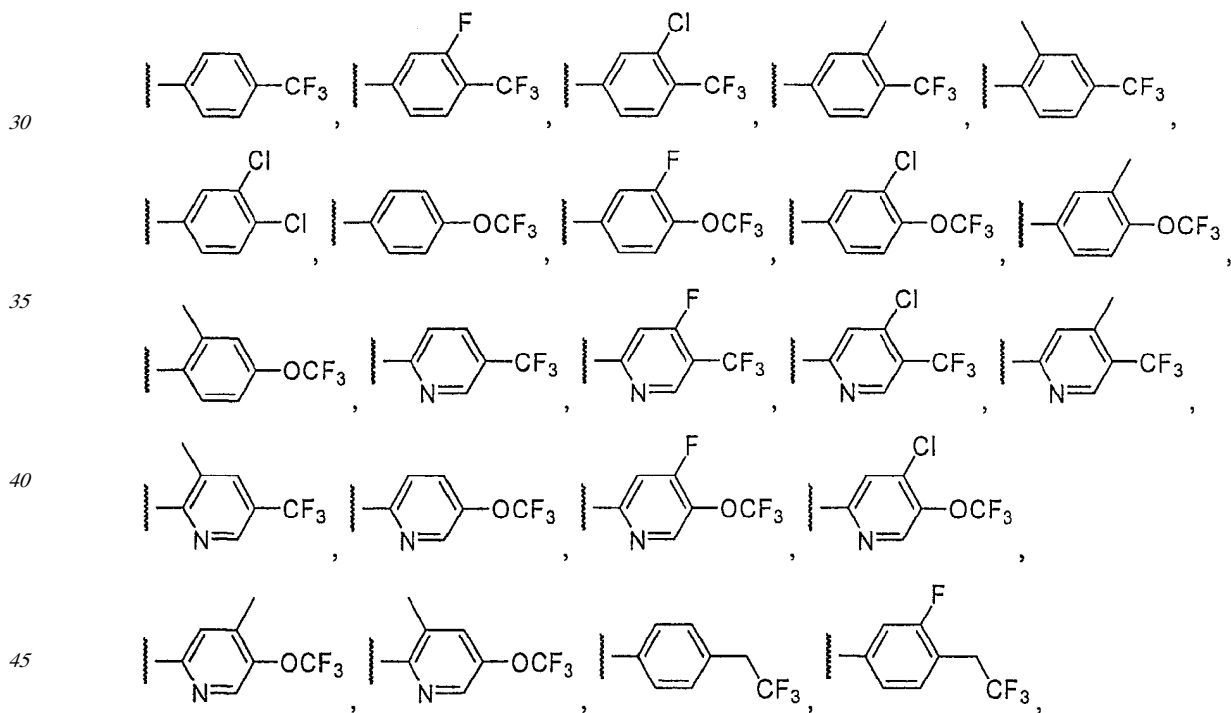
В выбран из группы, состоящей из



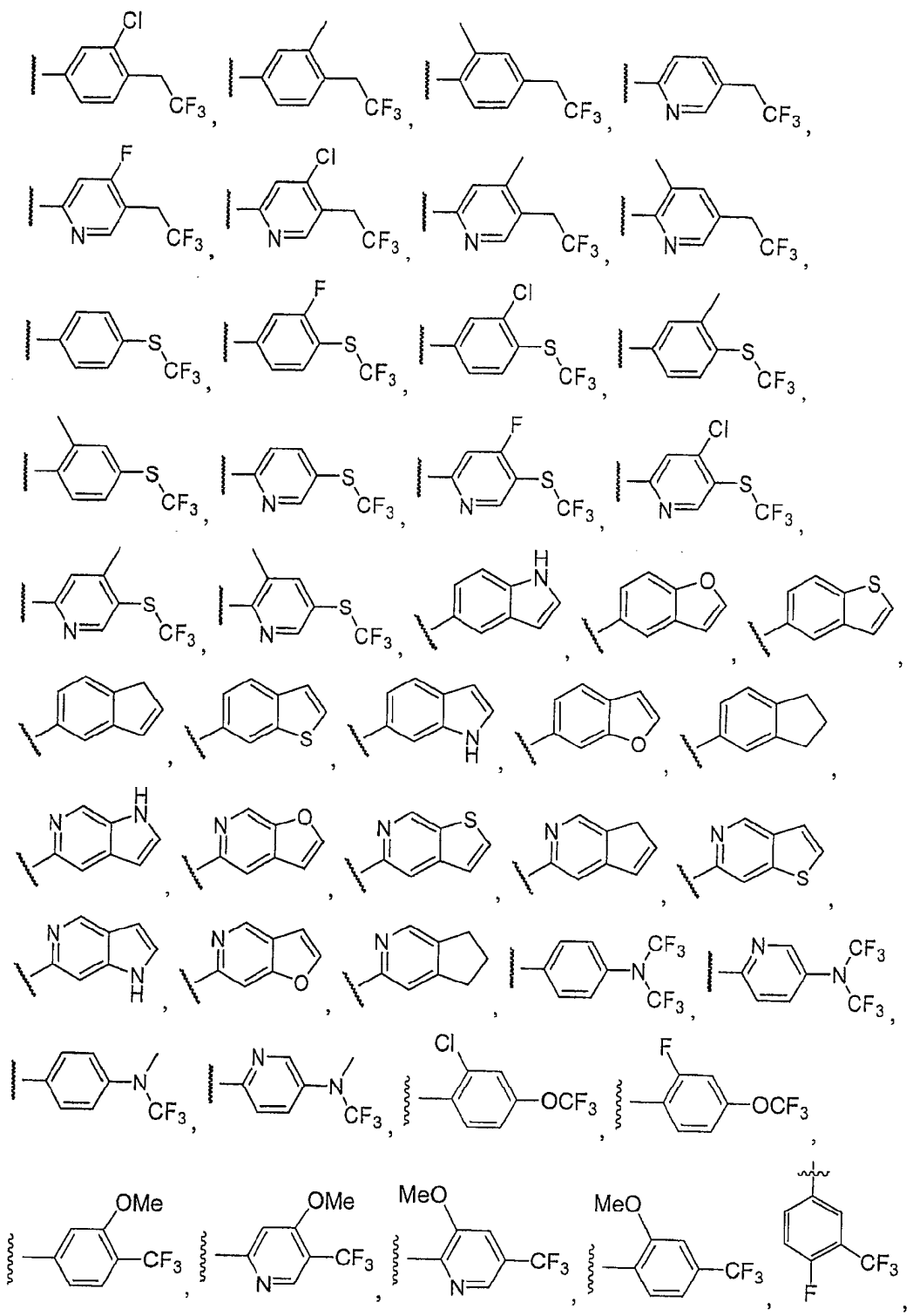
С выбран из группы, состоящей из

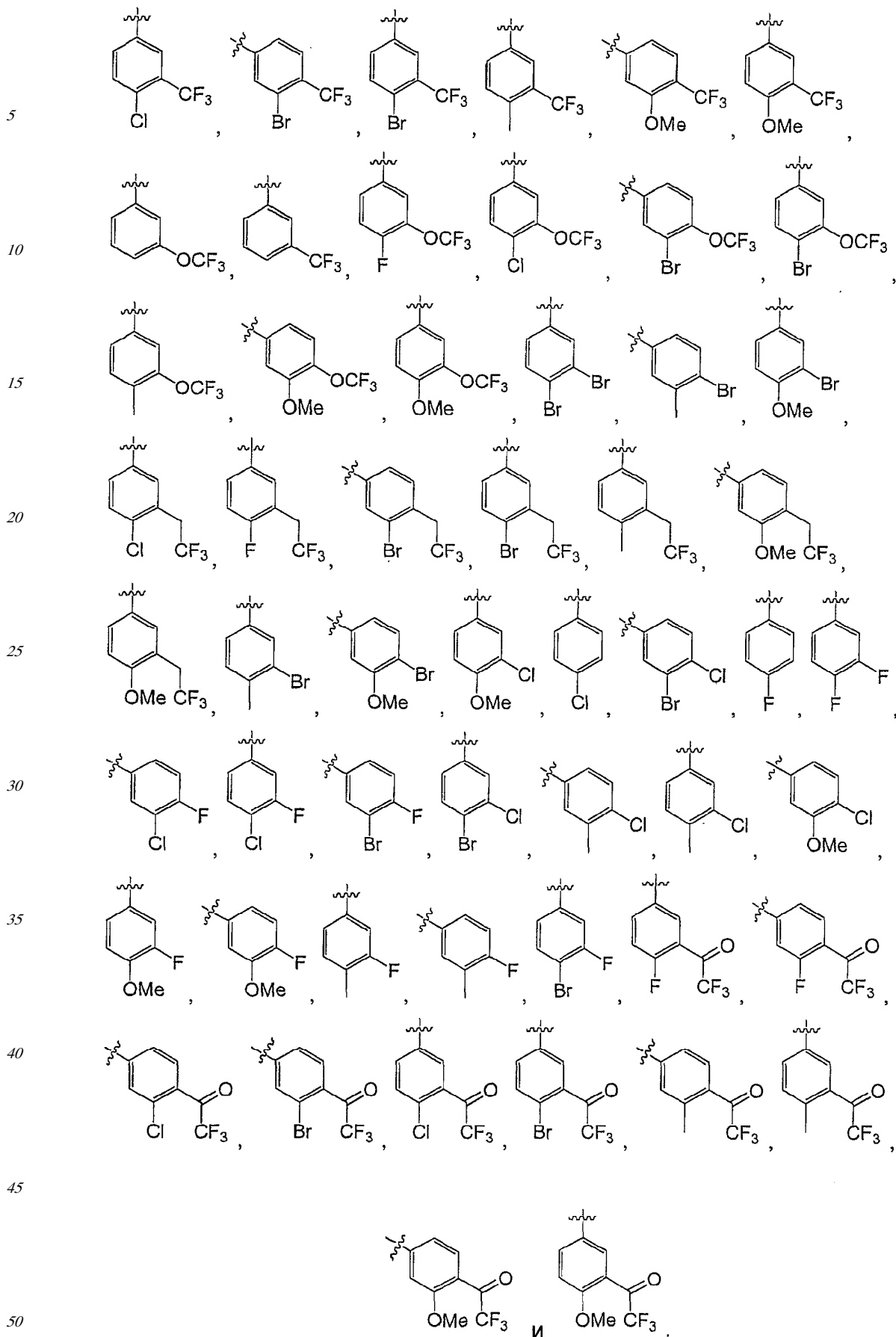


Д выбран из группы, состоящей из



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50





С помощью описанных ниже опытов было показано, что соединения Примеров 1-117 являются модуляторами PPAR. Предполагаем, что другие перечисленные выше соединения, некоторые из которых еще не были
5 приготовлены и/или испытаны, продемонстрируют активность в описанных опытах.

10 Количественное определение биологической активности in vitro

Функциональность соединений может быть проверена в ходе опыта по временной трансфекции клеток CV-1 с определением способности активировать подтипы PPAR (анализ трансактивации). Ранее созданная
15 система химерных рецепторов использовалась для сравнения относительной транскрипционной активности подтипов рецепторов в отношении одного и того же синтетического реагирующего элемента и для предотвращения усложнения интерпретации результатов вследствие активации эндогенных рецепторов. См., например, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A; Wilkinson, W.O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand
20 for peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ) [Используемый для лечения диабета тиазолидиндион является обладающим высокой афинностью лигандом рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором, δ (PPAR δ)], *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. Домены связывания лиганда мышинных и человеческих PPAR-альфа, PPAR-гамма и PPAR-дельта были слиты (каждый) с доменом ДНК дрожжей связывания фактора транскрипции GAL4. Клетки CV-1 временно трансфицировали векторами экспрессии соответствующей химеры PPAR и репортерными конструкциями, содержащими
25 четыре или пять копий участка связывания ДНК GAL4, обеспечивающими экспрессию люциферазы. Через 8-16 часов клетки переносили в многоячеечные испытательные планшеты, и меняли среду на фенол-красную свободную DME среду, дополненную 5% делипидированной бычьей сывороткой. Через 4 часа после переноса клетки обрабатывали соединениями или 1% DMSO в течение 20-24 часов. Затем определяли люциферазную
30 активность с помощью Britelite (Perkin Elmer) в соответствии с протоколом изготовителя и проводили измерения с помощью Perkin Elmer Viewlux или Molecular Devices Acquest (см., например, Kliewer, S. A., et. al. *Cell* 1995, 83, 813-819). Розиглитазон использовали в качестве положительного контроля в
35 опытах с PPAR δ . Wy-14643 и GW7647 использовали в качестве

положительного контроля в опытах с PPAR δ . GW501516 использовали в качестве положительного контроля в опытах с PPAR δ .

Соединения Примеров 1-117 исследовали с целью измерения их биологической активности по значениям EC₅₀ модулирования PPAR-альфа, PPAR-гамма и PPAR-дельта. Результаты приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Биологическая активность

Пример №	PPAR альфа A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR дельта A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR гамма A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ
1	B	B	B
2	A	C	B
3	B	B	B
4	A	B	A
5	B	C	B
6	A	C	C
7	B	C	B
8	B	C	C
9	B	C	B
10	B	C	C
11	B	C	C
12	A	B	A/B
13	B	C	B
14	A	B	B
15	B	B	B
16	B	C	B
17	B	B	B
18	B	C	B
19	C	C	C
20	C	C	C
21	B	B	B
22	C	C	B

Пример №	PPAR альфа A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR дельта A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR гамма A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ
23	C	C	C
24	C	C	C
25	C	C	C
26	C	C	C
27	B	C	B
28	A	C	B
29	B	B	B
30	B	B	B
31	A	B	A
32	A	C	B
33	A	C	B
34	A	C	B
35	B	C	B
36	A	A	B
37	B	C	C
38	C	C	C
39	C	C	C
40	C	C	C
41	B	C	B
42	B	C	B
43	A	C	B
44	A	C	B
45	C	C	C
46	C	C	C
47	C	C	C
48	C	C	C
49	C	C	B
50	B	C	B
51	C	C	B
52	C	C	C

Пример №	PPAR альфа A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR дельта A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR гамма A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ
53	C	C	C
54	C	C	C
55	C	C	C
56	C	C	C
57	C	C	C
58	C	C	B
59	C	C	B
60	C	C	B
61	C	C	C
62	C	C	B
63	C	C	C
64	C	C	C
65	C	C	C
66	C	C	B
67	C	C	C
68	C	C	C
69	C	C	C
70	C	C	B
71	C	C	C
72	C	C	C
73	B	C	C
74	C	C	C
75	B	C	B
76	A	C	A
77	A	C	A
78	B	C	B
79	A	C	A
80	A	C	A
81	A	C	A
82	A	C	A

Пример №	PPAR альфа A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR дельта A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR гамма A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ
83	B	C	B
84	A	B	B
85	B	C	B
86	C	C	C
87	B	C	C
88	A	C	B
89	C	C	C
90	B	C	B
91	B	C	C
92	B	C	B
93	B	C	B
94	B	C	B
95	B	C	B
96	A	C	B
97	B	C	B
98	B	C	C
99	B	C	B
100	B	C	B
101	B	C	B
102	C	C	C
103	B	C	B
104	C	C	B
105	B	C	B
106	B	C	B
107	A	C	A
108	B	C	B
109	A	C	B
110	A	C	B
111	A	C	B
112	B	B	B

Пример №	PPAR альфа A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR дельта A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ	PPAR гамма A > 100 мкМ B = 5-100 мкМ C =< 5 мкМ
113	B	C	B
114	B	B	B
115	A	C	B
116	B	C	B
117	B	C	B

Исследование in vivo

Определение фармакологической активности соединения согласно данному изобретению в модели мыши с вызванным диетой ожирением (DIO)

Модель DIO у мышей демонстрирует несколько характеристик, отражающих метаболический синдром у людей. Метаболический синдром у людей характеризуется ожирением в области живота, высоким уровнем триглицеридов, ухудшением показателей глюкозы натощак и гиперинсулинемией. В модели DIO мыши получали жирную пищу (HFD, исследовательская диета D12492, Research Diet, штат Нью-Джерси) (58% жир) в течение всего периода исследования. По сравнению с животными, получавшими обычную пищу (NC, Harlan-Tekland #8604, WI), у питающихся жирной едой мышей появилось несколько признаков метаболического синдрома, такие как гипертриглицеридемия, гиперинсулинемия и умеренная гипергликемия, всего лишь за две недели такой диеты. Анализ массы тела показал, что у мышей появилось значительное внутреннее ожирение на 3-4 неделю кормления жирной пищей. Данную модель использовали для определения фармакологического действия соединения согласно данному изобретению, выбранного из группы, включающей соединения Примеров 1-117 (далее, для целей данного исследования, называется "Соединение (I)"), по ослаблению некоторых признаков метаболического синдрома у грызунов, вызванного жирной диетой.

Мышей C57B1/6j (n = 5) кормили *ad libitum* жирной пищей (58% жира) или обычной пищей (5%) в течение 3 недель перед началом эксперимента, а также

на всем его протяжении (45 дней). Начиная с дня 1, мыши получали BID с Соединением (I) + носитель, только носитель или GW501516 - известный модулятор PPAR δ , разработанный в клинических исследованиях Glaxo-Wellcome - на протяжении всего исследования. Определяли увеличение массы тела животных, поедаемую пищу, уровни триглицеридов (TG), инсулина и глюкозы натощак и после еды (PP). Животных взвешивали два раза в неделю по утрам для определения увеличения массы тела. Плазму или сыворотку отделяли от цельной крови (Sarstedt) и определяли уровни TG с помощью набора TG (Thermo Electron Corporation, штат Техас). Уровни инсулина в плазме определяли с использованием ультрачувствительного иммунохимического анализа ELISA на мышинный инсулин (American Laboratory Products Company). Измеряли общий уровень холестерина, HDLc и LDLc для оценки фармакологического действия на разных этапах исследования. Для определения потенциальной токсичности соединения определяли содержание трансаминаз в сыворотке. Эти измерения проводили с помощью химического анализатора в Labcorp of America, штат Северная Каролина. Фармакологическое действие соединений по результатам исследования с использованием различных доз подытожено в Таблице 2:

Таблица 2.

Группа	Диета	Доза, мг/кг	Соединение или носитель	% изменения массы тела (день 0 против день 40)	TG (мг/дл)	Инсулин (нг/мл)
1	NC	-	Носитель	13,1	156 \pm 33	0,6 \pm 0,2
2	NC	4,5	Соединение (I)	7,6	129 \pm 17	0,3 \pm 0,1
3	HFD	-	Носитель	30,2	301 \pm 40	1,4 \pm 0,4
4	HFD	1,5	Соединение (I)	13,8	264 \pm 25	1,4 \pm 0,2
5	HFD	3,0	Соединение (I)	9,7	177 \pm 33	0,9 \pm 0,3
6	HFD	4,5	Соединение (I)	10,1	175 \pm 48	1 \pm 0,2
7	HFD	1,5	GW516	10,6	268 \pm 56	1,3 \pm 0,3

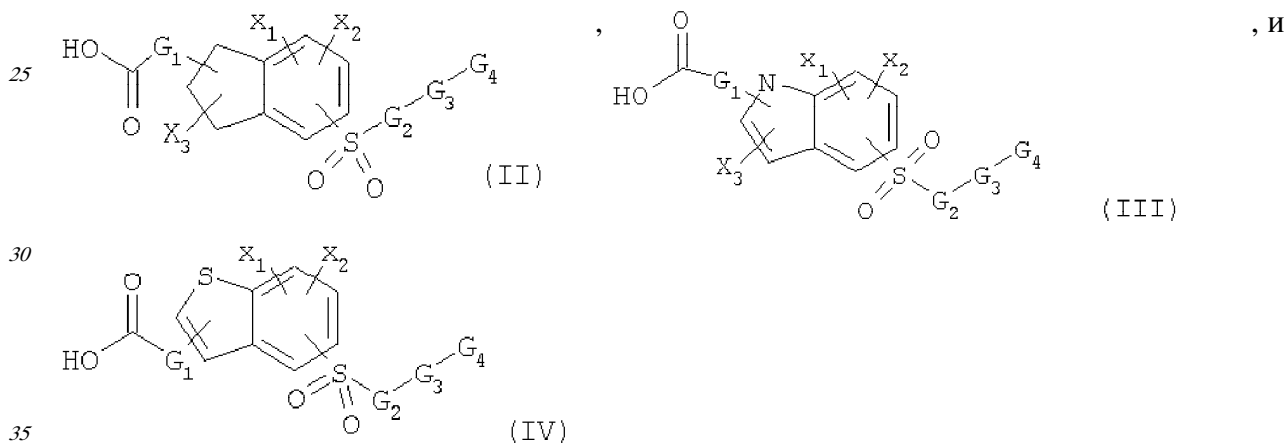
Соединение (I) понижало выход печеночной глюкозы в испытании на переносимость глюкозы (IPGTT), проведенном с использованием болюса глюкозы (2 мг/кг) у мышей, которых держали без еды в течение ночи, и продемонстрировало улучшенную селективность к инсулину по сравнению с

группой HFD, получавшей носитель, в испытании переносимости инсулина (IPITT), проведенном с использованием 1 ед/кг инсулина. Соединение не оказывало влияние на уровни глюкозы натощак или после еды, однако обеспечило значительное уменьшение прибавки в весе, внутреннего ожирения, уровней триглицеридов и инсулина в условиях HFD. Кроме того, мы наблюдали значительную реверсию вызванной HFD стойкости к инсулину у мышей, которых лечили соединением.

На основании приведенного описания специалист в данной области техники сможет легко понять основные характеристики изобретения и, не выходя за рамки его сущности и объема, внести различные изменения и модификации для приспособления изобретения к различным условиям и применениям.

Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структурную формулу, выбранную из группы, состоящей из Формулы II, Формулы III и Формулы IV:



или его соль, или сложный эфир, где:

G_1 выбран из группы, включающей $-(CR^1R^2)_n-$,

n равно 0 или 1;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей водород.

X_1 , X_2 и X_3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода,

необязательно замещенного низшего алкила, галогена, необязательно замещенного низшего алкокси;

G_2 - гетероциклоалкильный линкер, необязательно замещенный X_4 и X_5 , при этом гетероциклоалкильный линкер выбран из группы, состоящей из пиперазина, 3,6-дигидро-2H-пиридина, [1,4]дiazепанила, 3,9-дазабицикло [3,3,1]нонила;

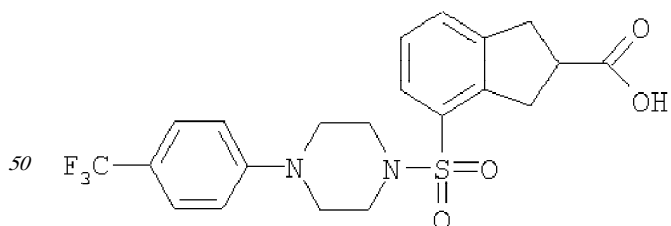
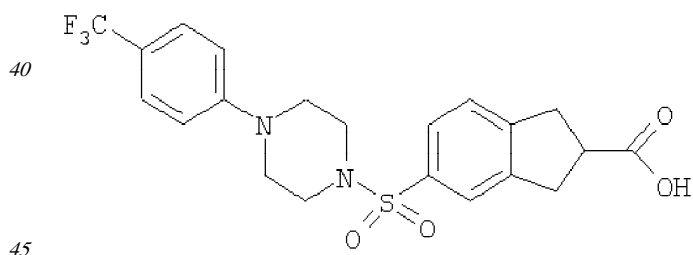
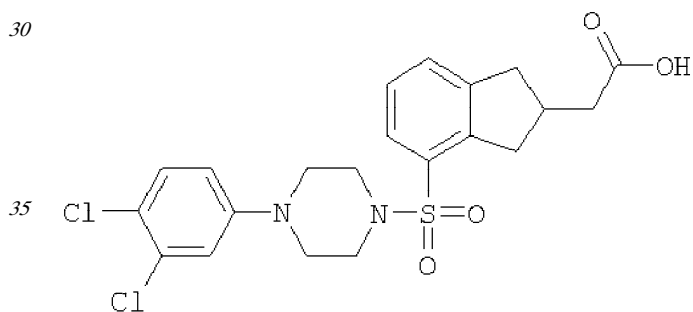
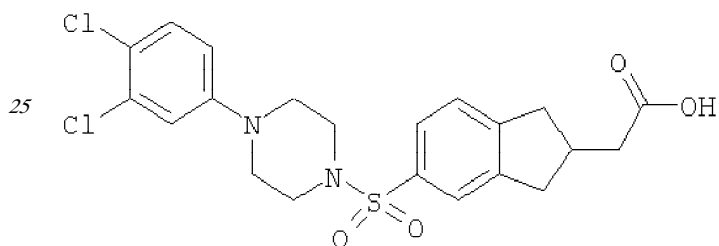
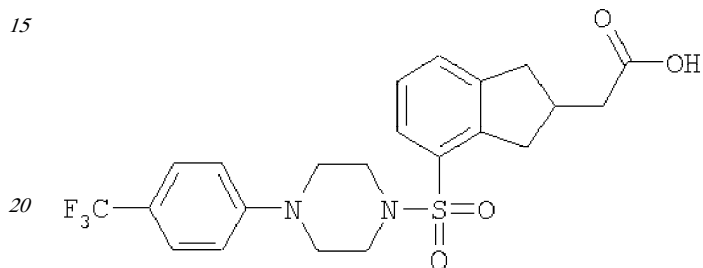
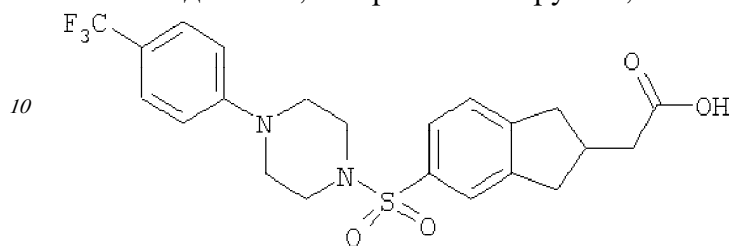
X_4 и X_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного низшего алкила; CO_2R ;

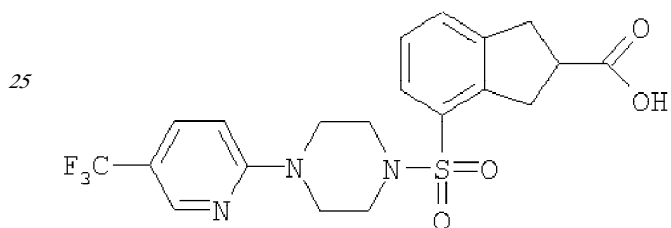
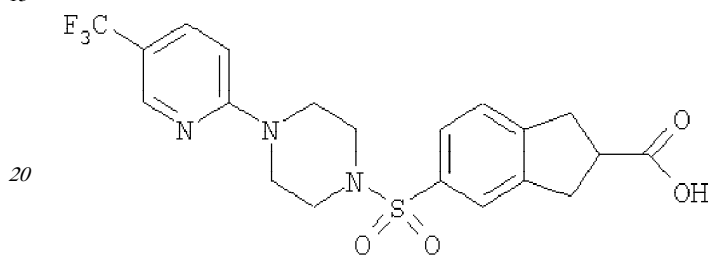
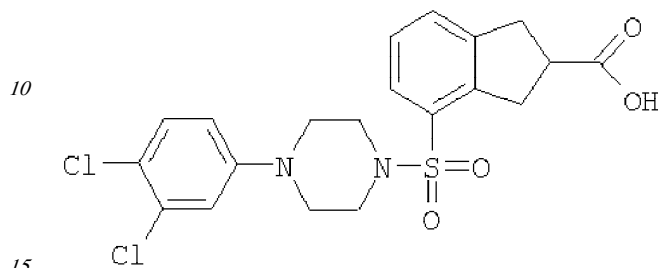
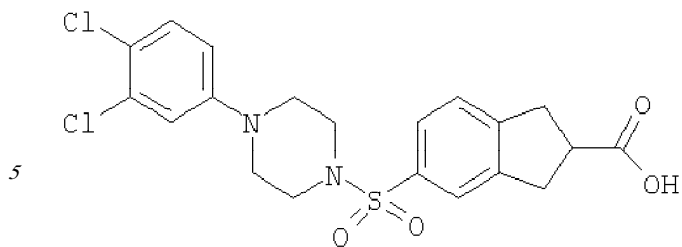
R выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного низшего алкила и водорода;

G_3 - связь;

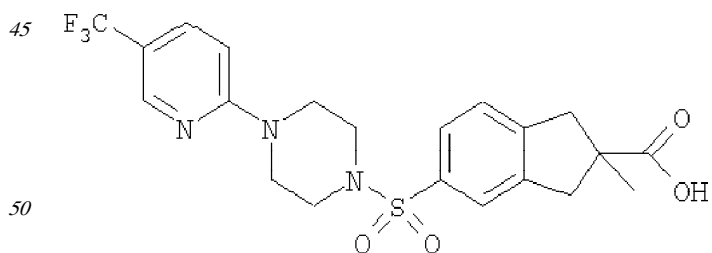
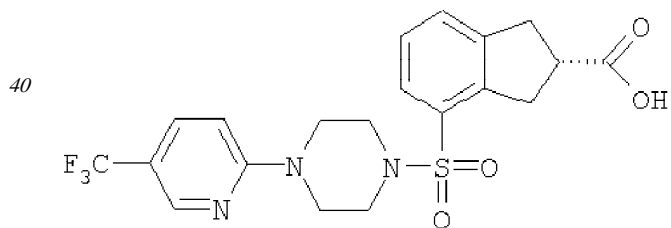
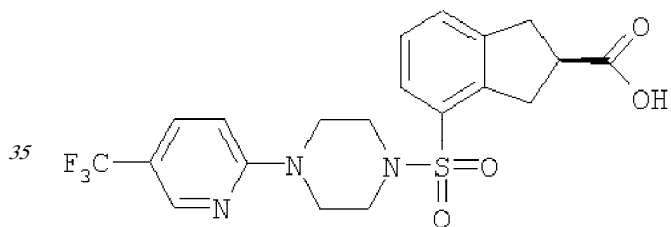
G₄ выбран из группы, состоящей из водорода, арила, выбранного из фенила, необязательно замещенного низшим алкилом, галогеном, низшим галоалкилом, или низшим галоалкокси; гетероарила, выбранного из пиридинила, необязательно замещенного галогеном или низшим галоалкилом; и необязательно замещенного циклогетероалкила, выбранного из 1,3-бензодиоксида.

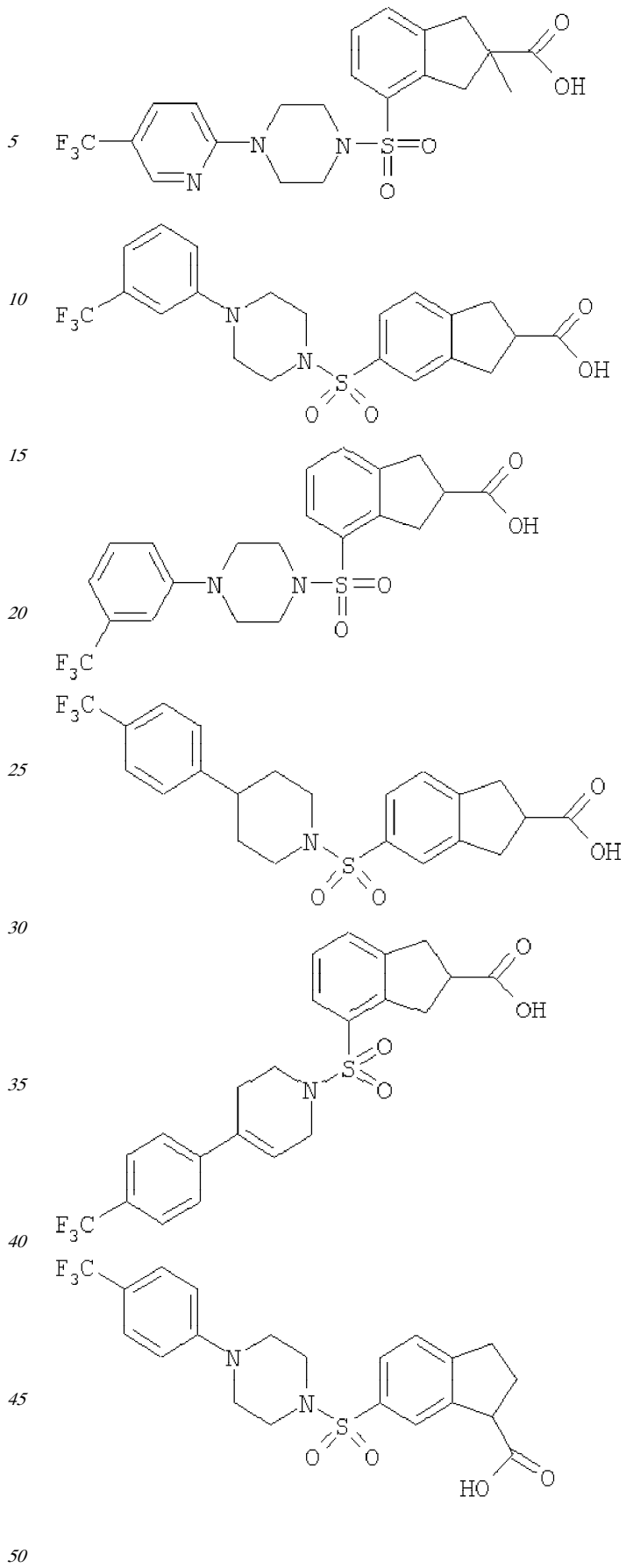
2. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений:

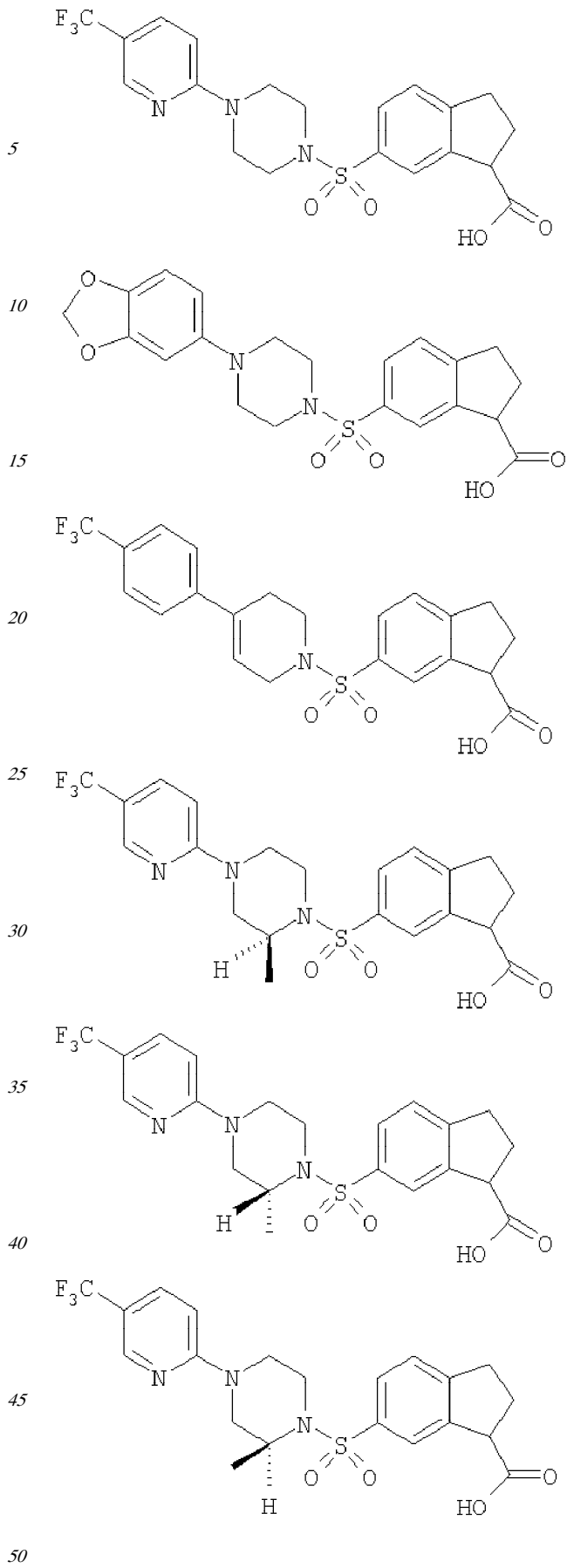


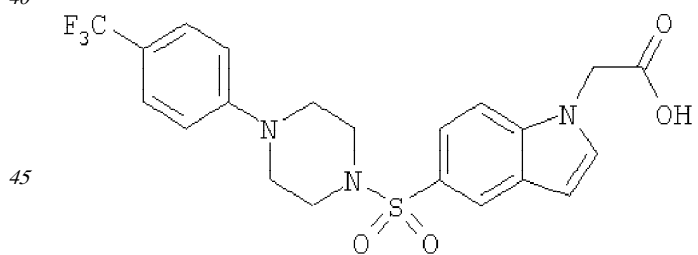
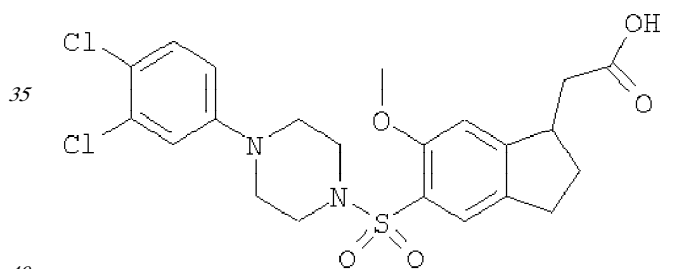
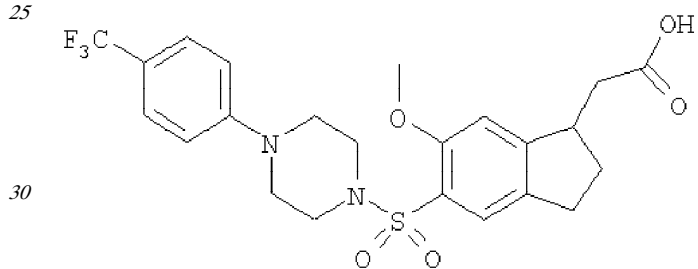
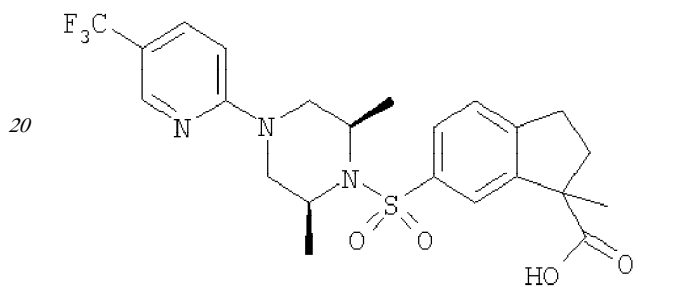
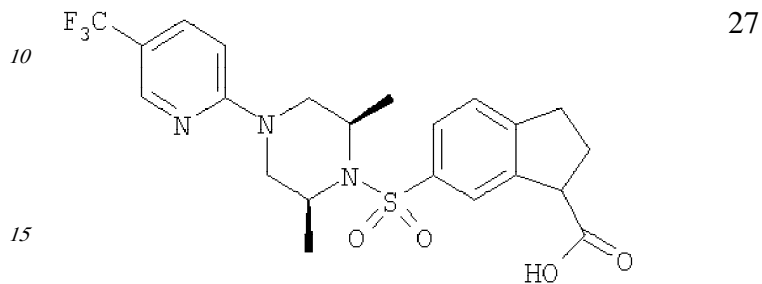
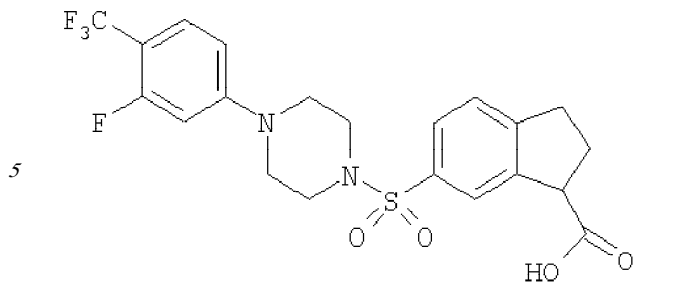


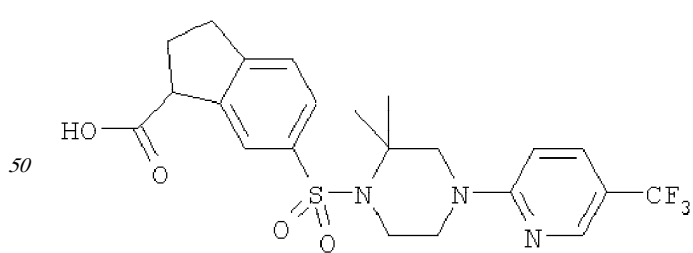
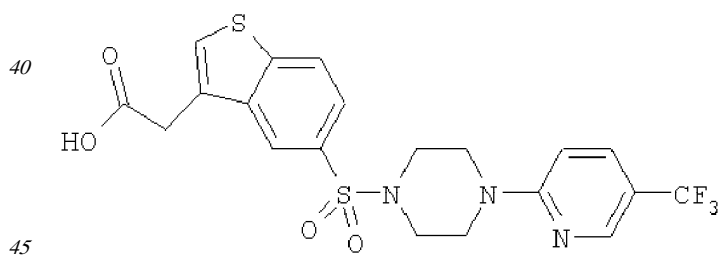
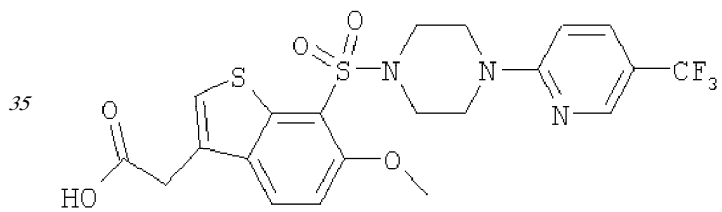
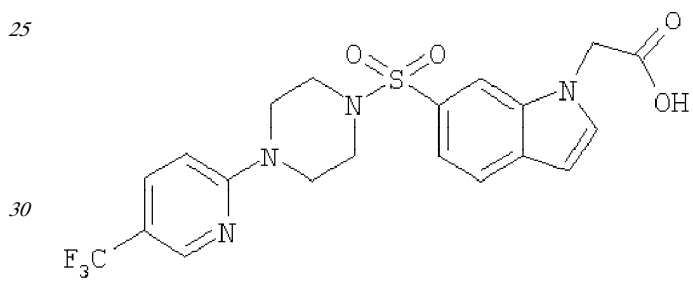
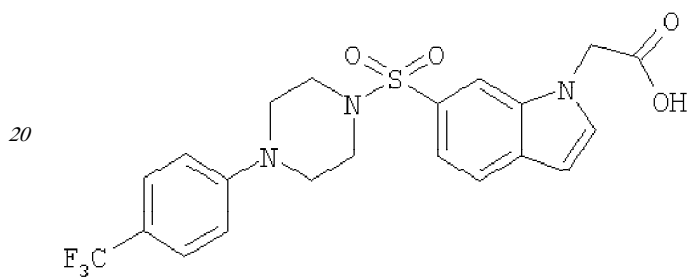
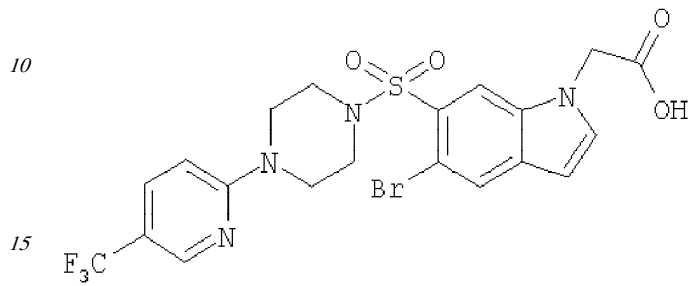
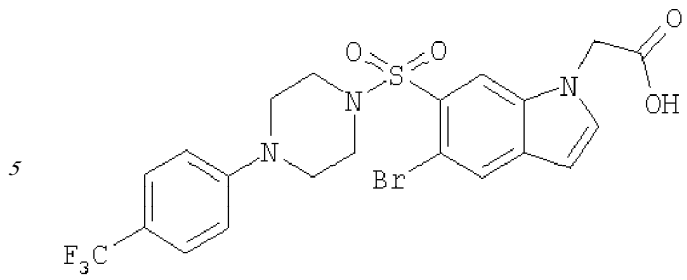
30 **Рацематы:**

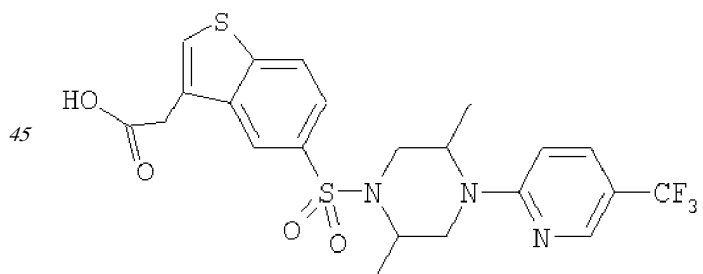
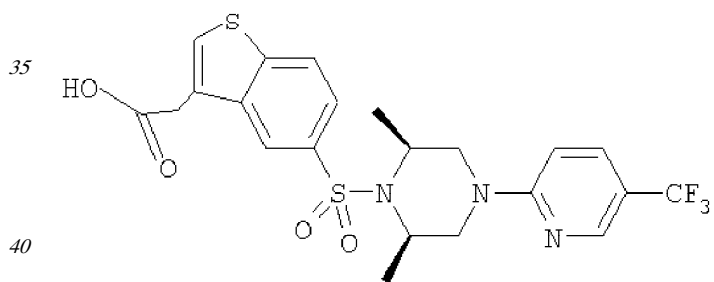
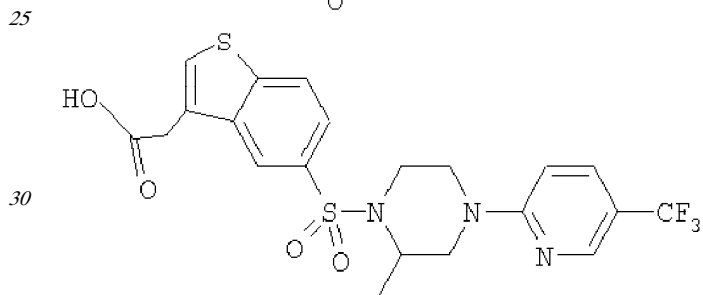
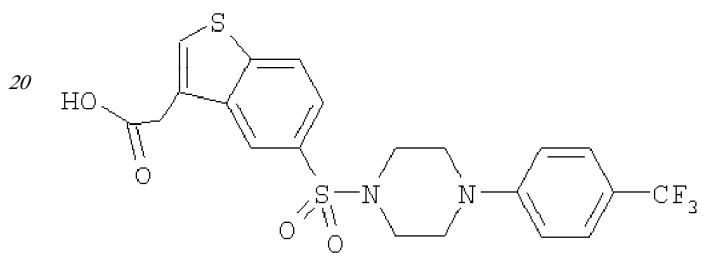
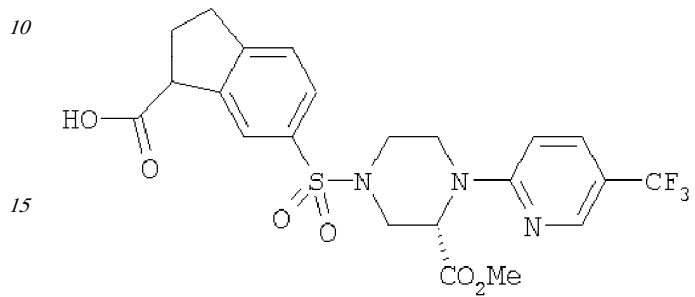
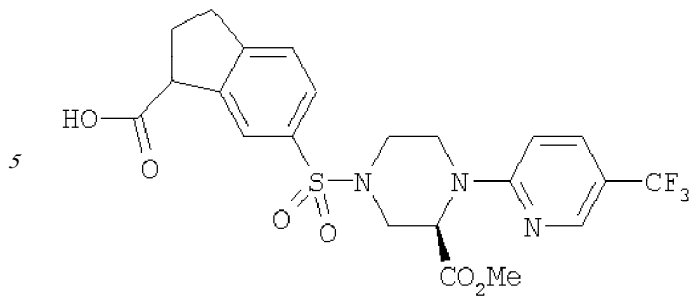




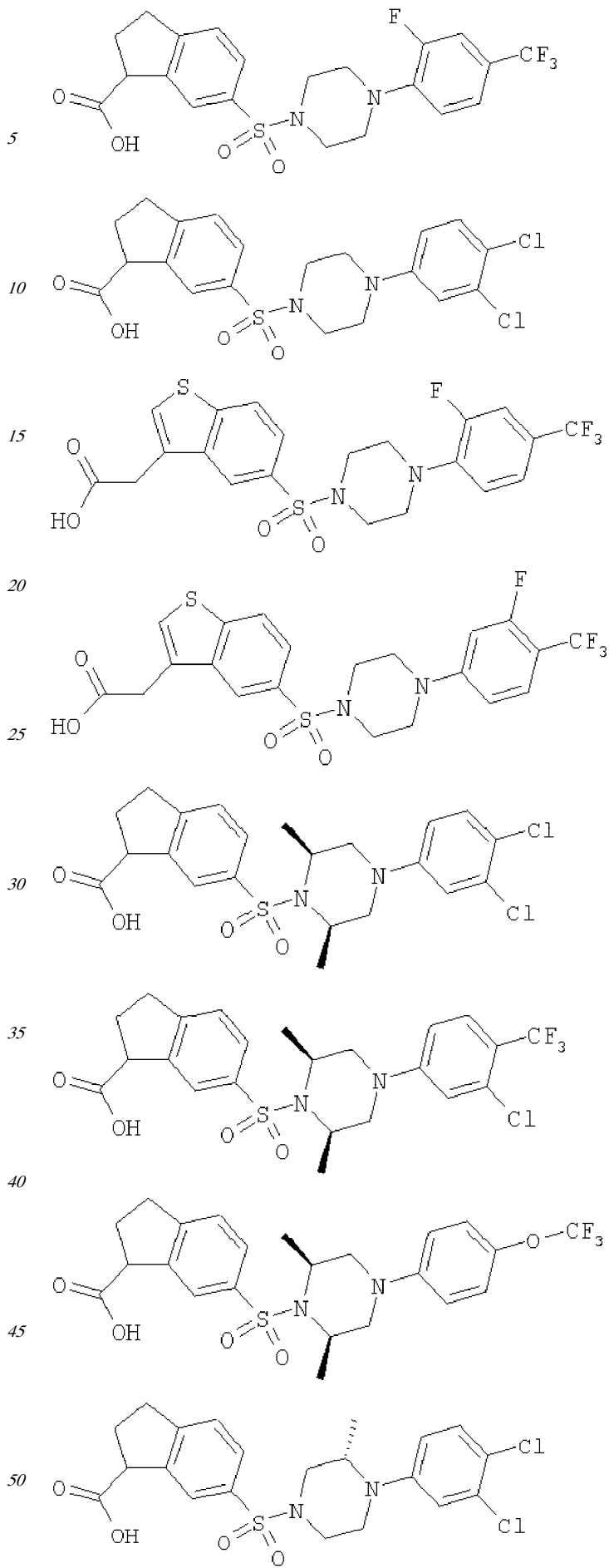


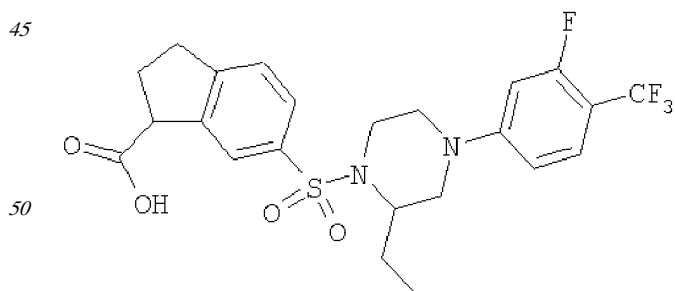
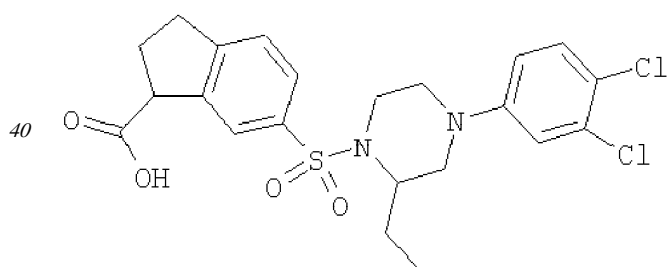
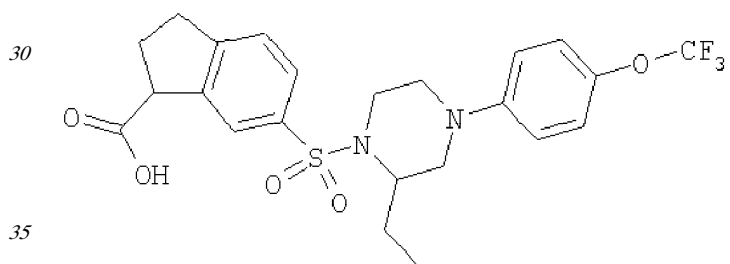
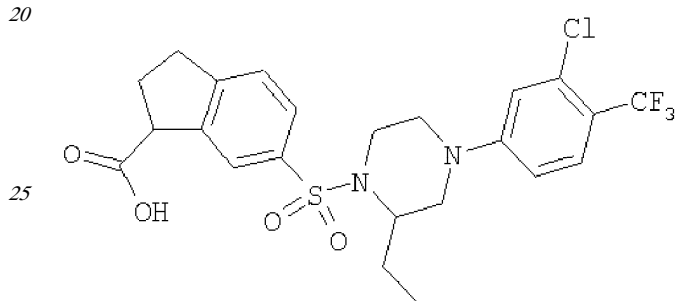
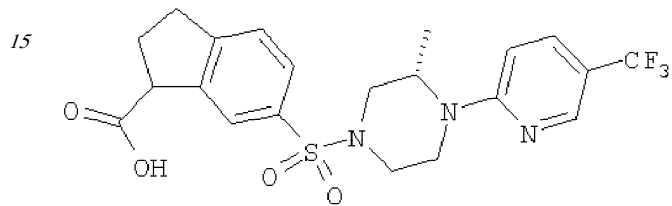
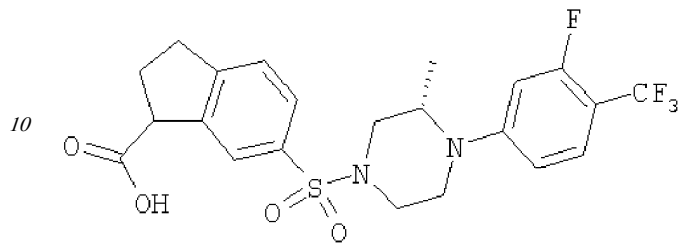
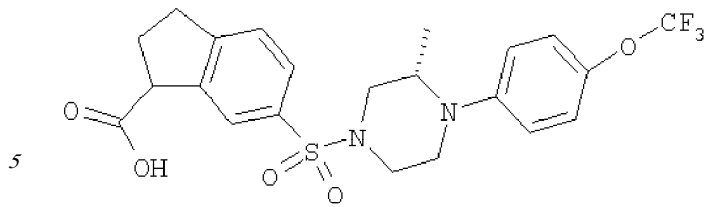


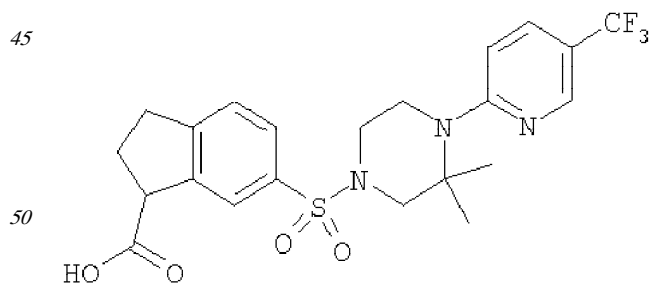
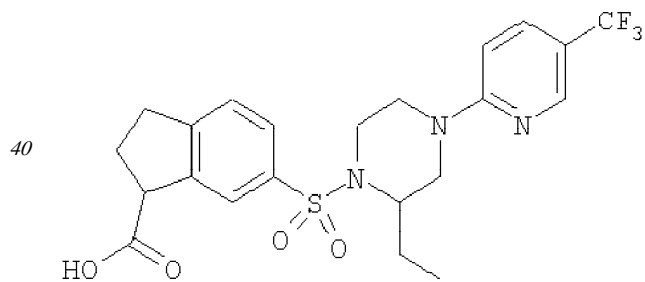
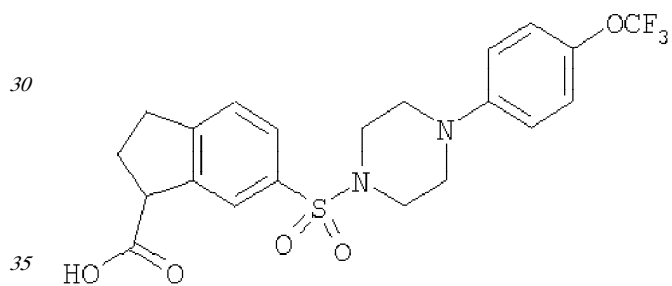
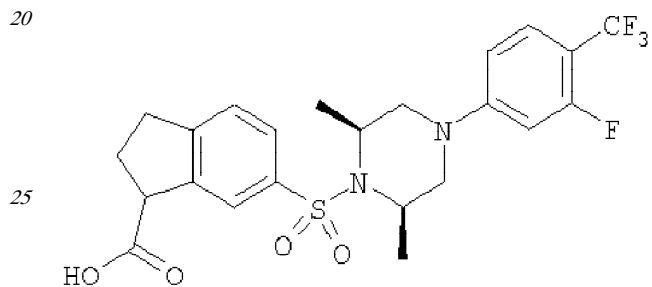
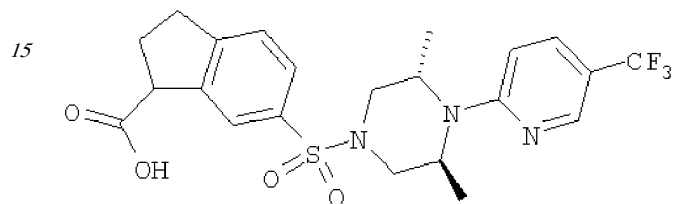
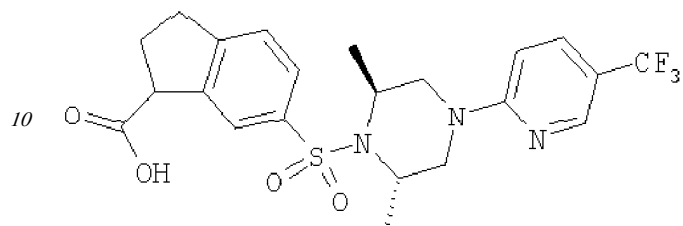
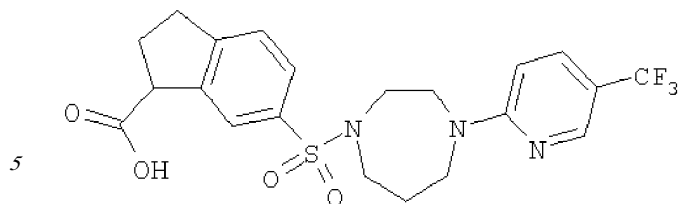


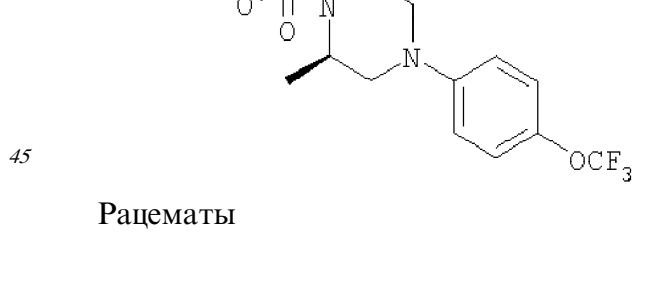
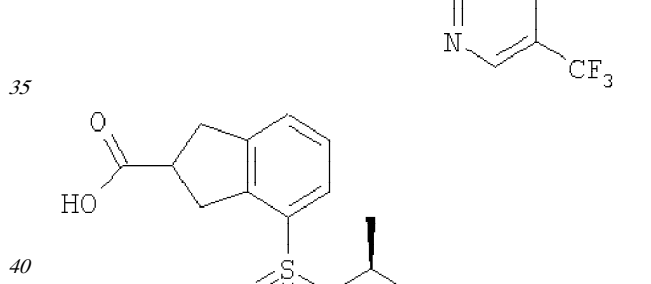
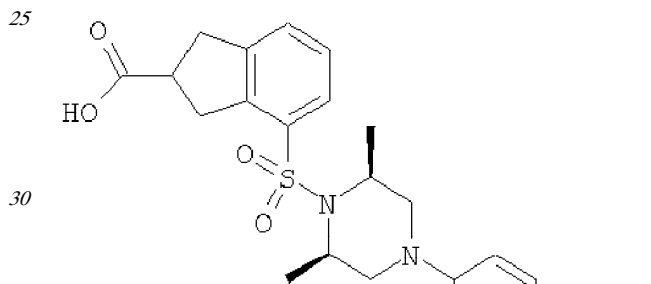
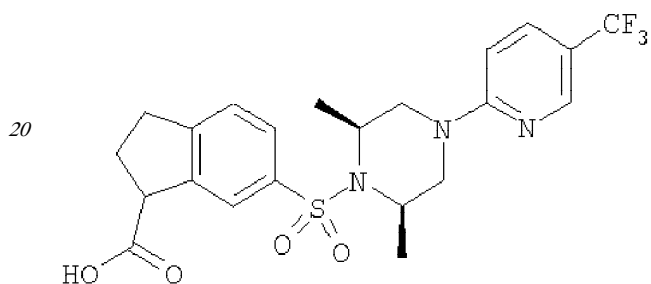
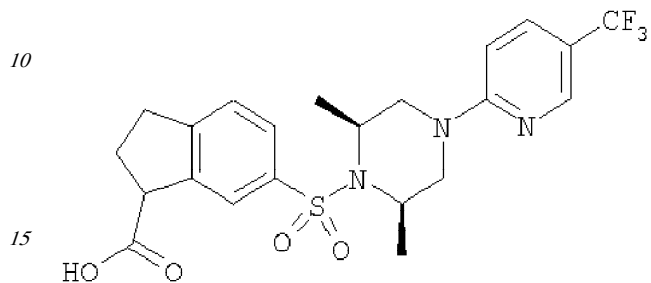
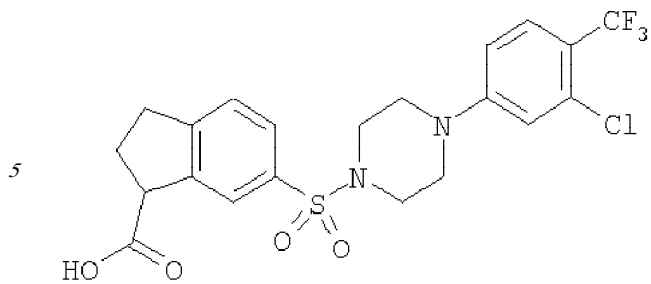


50



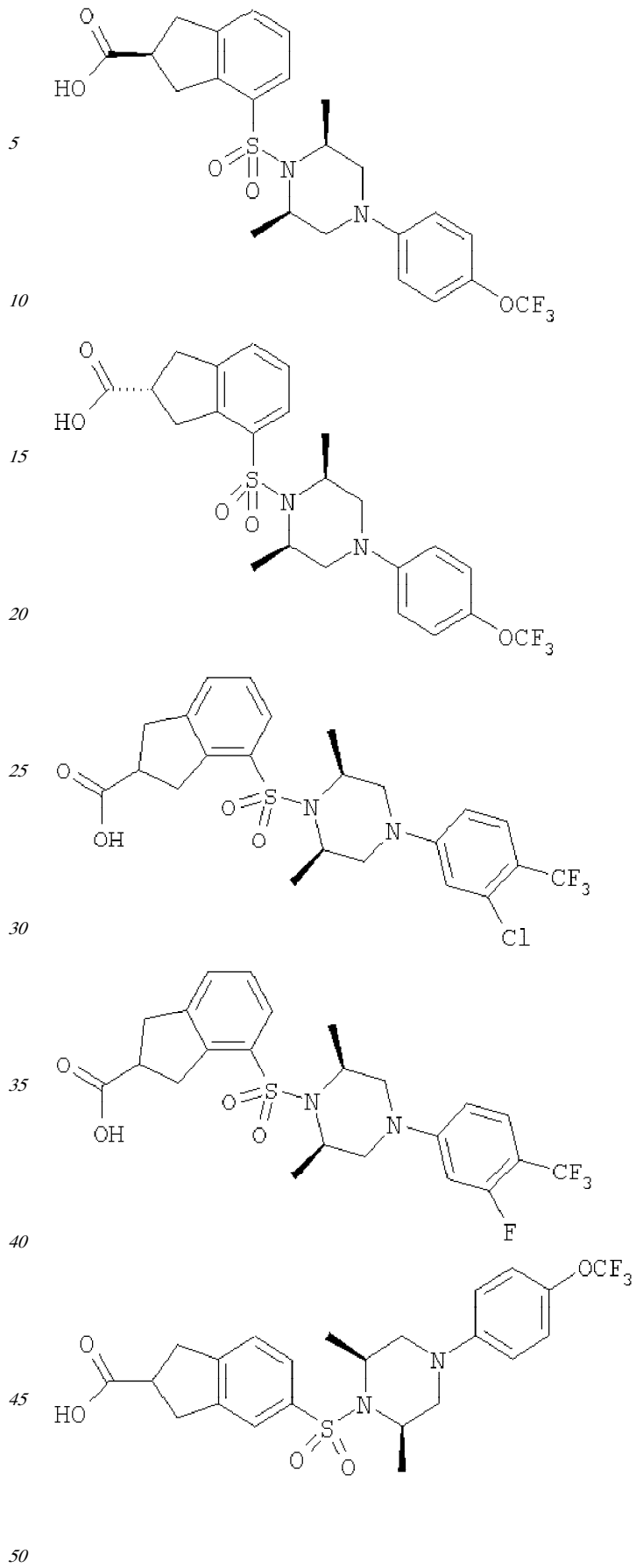


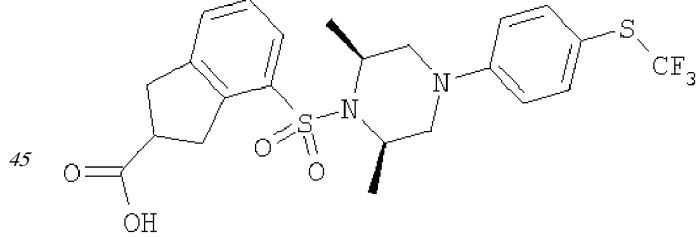
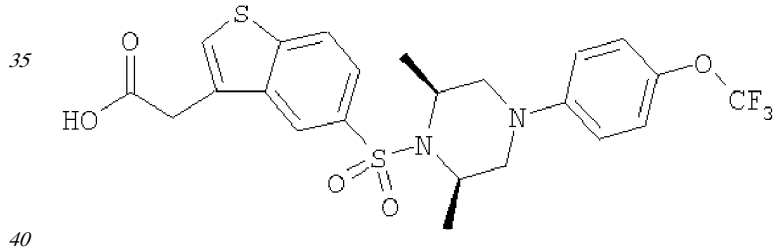
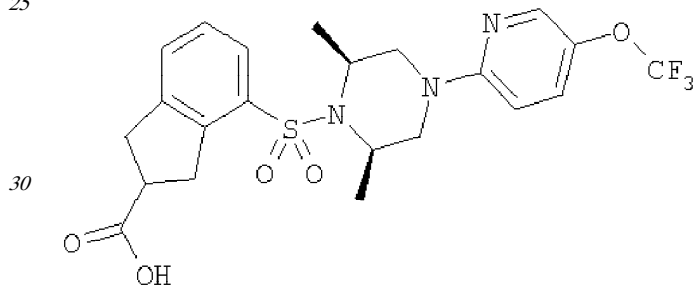
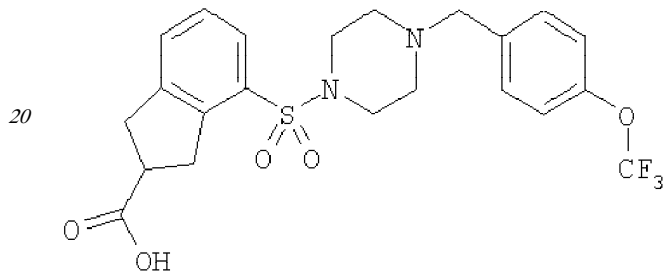
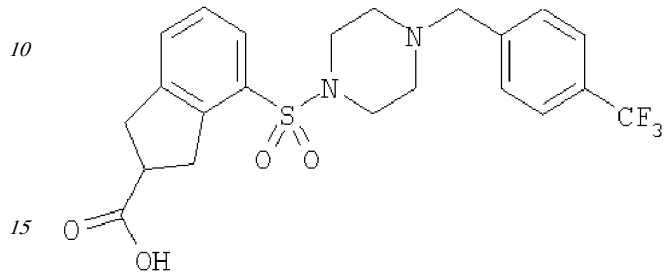
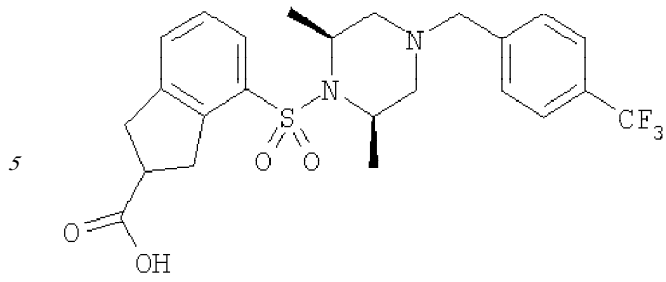




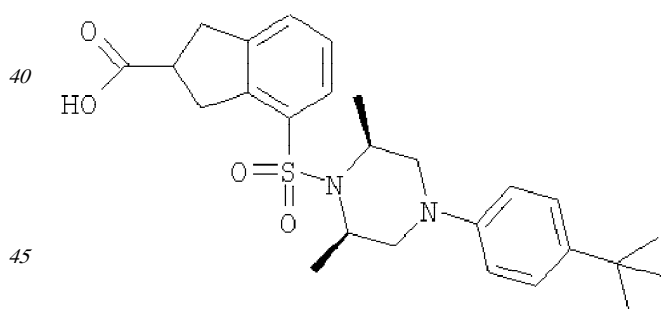
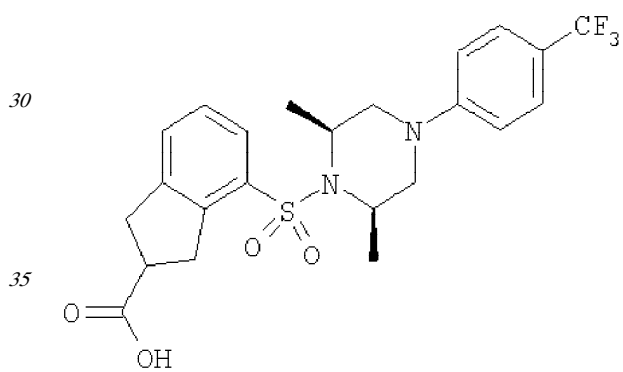
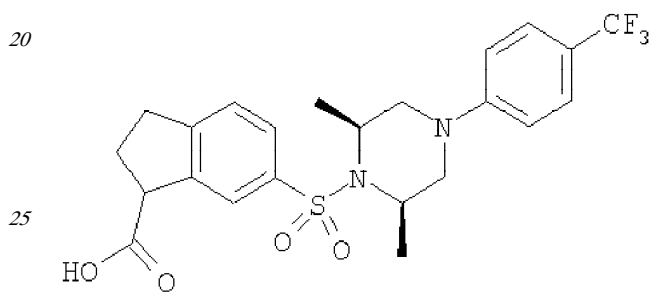
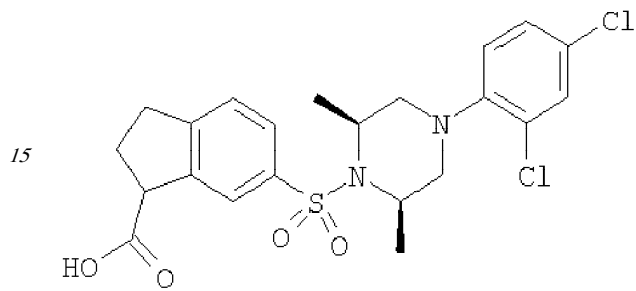
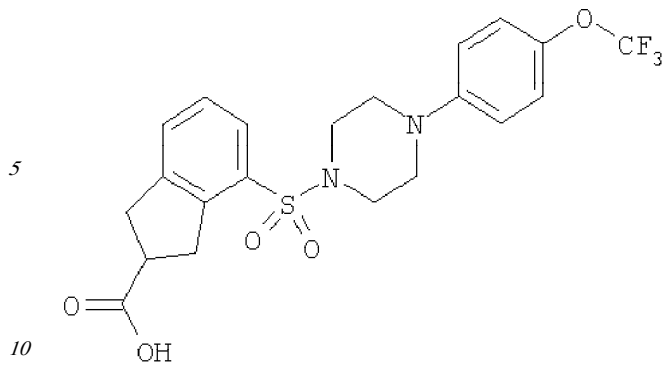
Рацематы

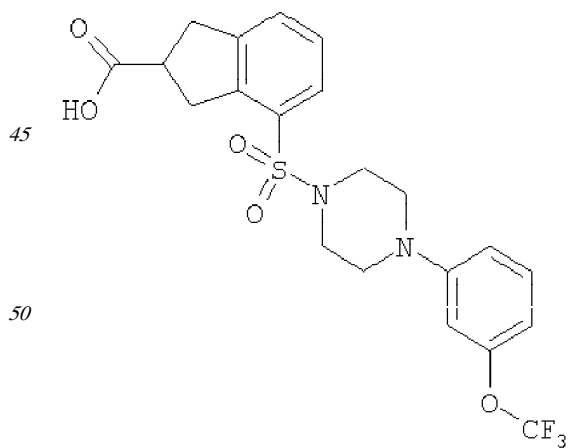
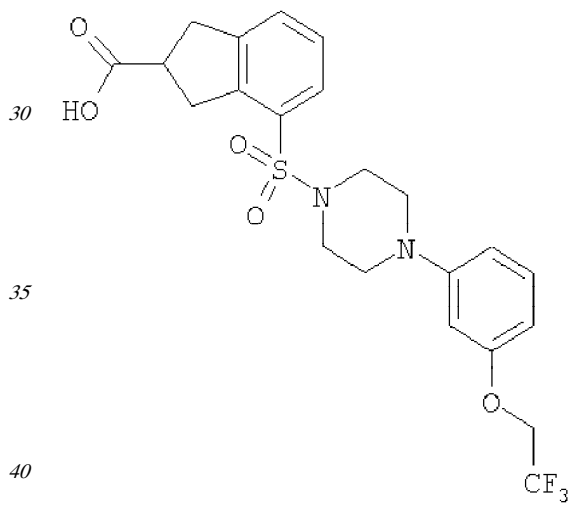
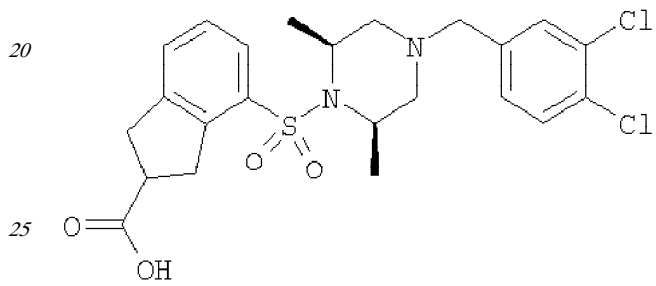
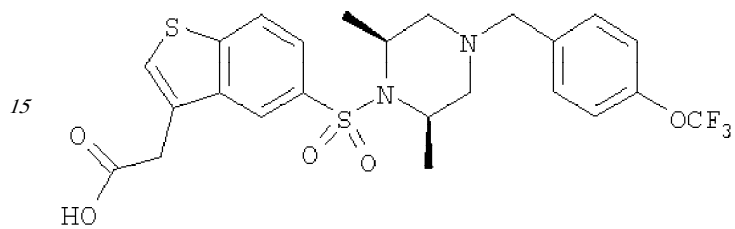
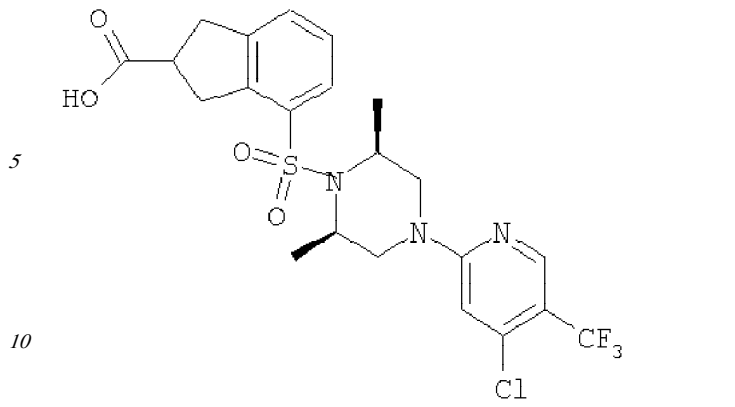
50

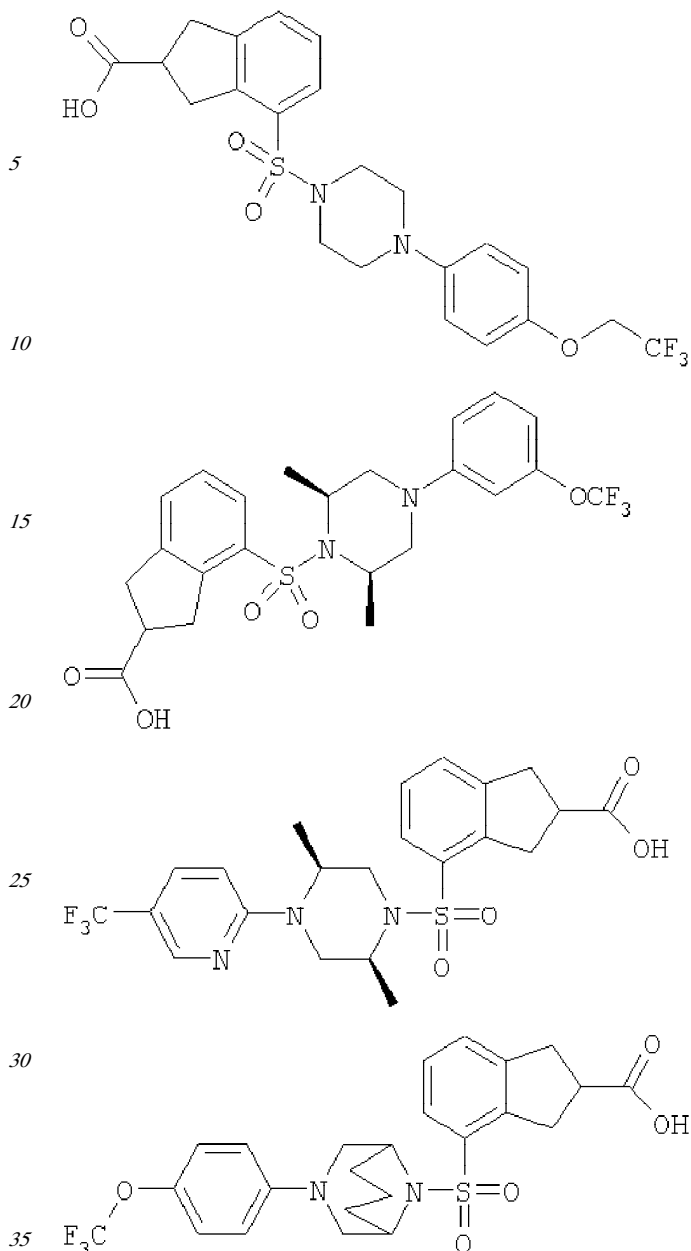




50







3. Соединение, выбранное из группы, состоящей из
 (S)-4-[цис-2,6-диметил-4-

40 и
 (S)-4-[цис-2,6-диметил-4-
 (4-трифторметокси-бензил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты,
 или его соль.

4. Соль, выбранная из группы, состоящей из тозилата

45 (S)-4-[цис-2,6-диметил-4-
 (4-трифторметокси-фенил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты и
 тозилата

50 (S)-4-[цис-2,6-диметил-4-
 (4-трифторметокси-бензил)-пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты.

5. Фармацевтическая композиция, модулирующая функцию рецептора,
 активируемого пероксисомальным пролифератором, включающая соединение по
 любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.