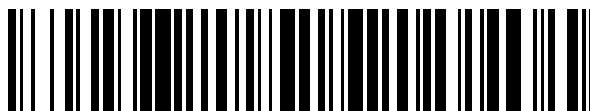


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 282**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| C07D 295/22 | (2006.01) | C07D 471/08 | (2006.01) |
| C07D 211/96 | (2006.01) | A61K 31/496 | (2006.01) |
| C07D 213/74 | (2006.01) | A61K 31/4965 | (2006.01) |
| C07D 405/04 | (2006.01) | A61K 31/4985 | (2006.01) |
| C07D 209/08 | (2006.01) | A61P 3/10 | (2006.01) |
| C07D 401/12 | (2006.01) | | |
| C07D 409/12 | (2006.01) | | |
| C07D 333/60 | (2006.01) | | |
| C07D 487/08 | (2006.01) | | |
| C07D 257/04 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2005 PCT/US2005/038418**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2006 WO06055187**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2005 E 05851253 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 1805158**

54 Título: **Compuestos bicíclicos sustituidos con sulfonilo como moduladores de PPAR**

30 Prioridad:

29.10.2004 US 623252 P
11.05.2005 US 679813 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.09.2018

73 Titular/es:

KALYPSYS, INC. (100.0%)
10420 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

NOBLE, STEWARD A.;
OSHIRO, GUY;
MALECHA, JAMES W.;
ZHAO, CUNXIANG;
ROBINSON, CARMEN K.M.;
DURON, SERGIO G.;
SERTIC, MICHAEL;
LINDSTROM, ANDREW;
SHIAU, ANDREW;
BAYNE, CHRISTOPHER, D.;
KAHRAMAN, MEHMET;
LOU, BOLIANG y
GOVEK, STEVEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 682 282 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos sustituidos con sulfonilo como moduladores de PPAR

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de arilo bicíclicos sustituidos con sulfonilo y procedimientos de tratamiento de diversas enfermedades por modulación de procesos mediados por receptores nucleares usando estos compuestos y, en particular, procesos mediados por receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).

Antecedentes de la invención

10 Los proliferadores de peroxisomas son un grupo estructuralmente diverso de compuestos que, cuando se administran a mamíferos, provocan espectaculares aumentos en el tamaño y número de peroxisomas hepáticos y renales, además de aumentos concomitantes en la capacidad de los peroxisomas para metabolizar ácidos grasos por la elevada expresión de las enzimas requeridas para el ciclo de β -oxidación (Lazarow y Fujiki, *Ann. Rev. Cell Biol.* 1:489-530 (1985); Vamecq y Draye, *Essays Biochem.* 24:1115-225 (1989); y Nelali y col., *Cancer Res.* 48:5316-5324 (1988)). Los compuestos que activan o interaccionan de otro modo con uno o más de los PPAR participan en la regulación de los niveles de triglicéridos y de colesterol en modelos animales. Los compuestos incluidos en este grupo son la clase de fibrato de fármacos hipolipidémicos, herbicidas, y plastificantes de ftalato (Reddy y Lalwani, *Crit. Rev. Toxicol.* 12:1-58 (1983)). La proliferación de peroxisomas también se puede provocar por factores dietéticos o fisiológicos, tales como una dieta cetógena y aclimatación al frío.

20 Procesos biológicos modulados por PPAR son aquellos modulados por receptores, o combinaciones de receptores, que son sensibles a los ligandos de los receptores PPAR. Estos procesos incluyen, por ejemplo, el transporte de lípidos del plasma y el catabolismo de ácidos grasos, regulación de la sensibilidad a la insulina y niveles de glucosa en sangre, que participan en hipoglucemia/hiperinsulinemia (resultante de, por ejemplo, función anormal de células beta pancreáticas, tumores secretores de insulina y/o hipoglucemia autoinmunitaria debida a autoanticuerpos contra la insulina, el receptor de insulina, o autoanticuerpos que son estimulantes para células beta pancreáticas), diferenciación de macrófagos que conduce a la formación de placas ateroscleróticas, respuesta inflamatoria, carcinogénesis, hiperplasia y diferenciación de adipocitos.

30 Los subtipos de PPAR incluyen PPAR-alfa, PPAR-delta (también conocido como NUC1, PPAR-beta y FAAR) y dos isoformas de PPAR-gamma. Estos PPAR pueden regular la expresión de genes diana por unión a la secuencia de elementos de ADN, llamados elementos de respuesta de PPAR (PPRE). Hasta la fecha, se han identificado PPRE en los potenciadores de varios genes que codifican proteínas que regulan el metabolismo de los lípidos, sugiriendo que los PPAR desempeñan una función esencial en la cascada de señalización adipogénica y la homeostasis de los lípidos (H. Keller y W. Wahli, *Trends Endocrin. Met.* 291-296, 4 (1993)).

35 Se proporcionó conocimiento en cuanto al mecanismo por el cual los proliferadores de peroxisomas ejercen sus efectos pleiotrópicos por la identificación de un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares activada por estos productos químicos (Isseman y Green, *Nature* 347-645-650 (1990)). Se mostró posteriormente que el receptor, llamado PPAR-alfa (o alternativamente, PPAR α), se activaba mediante una variedad de ácidos grasos de cadena media y larga y estimulaba la expresión de los genes que codifican acil-CoA oxidasa de rata e hidratasa-deshidrogenasa (enzimas requeridas para la β -oxidación peroxisomal), además de citocromo P450 de conejo 4A6, una ω -hidroxilasa de ácidos grasos (Gottlicher y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4653-4657 (1992); Tugwood y col., *EMBO J* 11:433-439 (1992); Bardot y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192:37-45 (1993); Muerhoff y col., *J Biol. Chem.* 267:19051-19053 (1992); y Marcus y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(12):5723-5727 (1993)).

45 Se ha mostrado clínicamente que los activadores del receptor nuclear PPAR-gamma (o alternativamente, PPAR γ), por ejemplo, troglitazona, potencian la acción de la insulina, reducen la glucosa en suero y tienen efectos pequeños, pero significativos, sobre la reducción de los niveles de triglicéridos en suero en pacientes con diabetes de tipo 2. Véanse, por ejemplo, D. E. Kelly y col., *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 90-96, 5 (2), (1998); M. D. Johnson y col., *Ann. Pharmacother.*, 337-348, 32 (3), (1997); y M. Leutenegger y col., *Curr. Ther. Res.*, 403-416, 58 (7), (1997).

50 El tercer subtipo de PPAR, PPAR-delta (o alternativamente, PPAR δ , PPAR β , o NUC1), recibió inicialmente mucha menos atención que los otros PPAR debido a su expresión ubicua y la falta de disponibilidad de ligandos selectivos. Sin embargo, estudios genéticos y agonistas de PPAR- δ sintéticos recientemente desarrollados han ayudado a revelar su función como un poderoso regulador del catabolismo de los ácidos grasos y la hemostasia de la energía. Estudios en tejido adiposo y músculo han empezado a descubrir las funciones metabólicas de PPAR- δ . La expresión transgénica de una forma activada de PPAR- δ en tejido adiposo produce ratones delgados que son resistentes a obesidad, hiperlipidemia y esteatosis tisular inducida genéticamente o por una dieta cetógena. El receptor activado induce genes requeridos para el catabolismo de los ácidos grasos y termogénesis adaptativa. De forma interesante, permanece inalterada la transcripción de genes diana PPAR- γ para el almacenamiento de lípidos y la lipogénesis. En paralelo, ratones deficientes en PPAR- δ expuestos a una dieta cetógena muestran desacoplamiento reducido de energía y tienen tendencia a la obesidad. Juntos, estos datos identifican PPAR- δ como un regulador clave para

quemar grasas, una función que se opone a la función de almacenamiento de grasas de PPAR- γ . Así, a pesar de su estrecho parentesco evolutivo y estructural, PPAR- γ y PPAR- δ regulan distintas redes genéticas. En músculo esquelético, PPAR- δ regula asimismo por incremento la oxidación de ácidos grasos y el gasto calórico, en mucha mayor medida que el PPAR- α que se expresa menos (Evans RM y col. 2004 *Nature Med* 1-7, 10 (4), 2004)

5 PPAR δ se expresa ampliamente en el cuerpo y se ha mostrado que es una valiosa diana molecular para el tratamiento de dislipidemia y otras enfermedades. Por ejemplo, en un estudio reciente en monos rhesus obesos resistentes a la insulina, se mostró que un compuesto de PPAR δ potente y selectivo reducía VLDL y aumentaba HDL en un modo de respuesta a dosis (Oliver y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 98: 5305, 2001). Por tanto, en un estudio reciente en ratones ABCA1^{-/-} no mutantes y que carecen de HDL, se mostró que un compuesto de PPAR δ potente y selectivo diferente reducía la absorción fraccionaria de colesterol en el intestino, y casualmente reducía la expresión de la proteína de absorción de colesterol NPC1L1 (van der Veen y col., J. Lipid Res. 2005 46: 526-534).

15 Debido a que existen tres isoformas de PPAR y se ha mostrado que todas ellas desempeñan funciones importantes en la homeostasia de la energía y otros procesos biológicos importantes en el cuerpo humano y se ha mostrado que son dianas moleculares importantes para el tratamiento de enfermedades metabólicas y otras enfermedades (véase Wilson, y col. J. Med. Chem. 43; 527-550 (2000)), se desea en la materia identificar compuestos que sean capaces de interactuar con múltiples isoformas de PPAR o compuestos que sean capaces de interactuar selectivamente con solo una de las isoformas de PPAR. Tales compuestos encontrarían una amplia variedad de usos, tales como, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de obesidad, para el tratamiento o la prevención de diabetes, dislipidemia, síndrome metabólico X y otros usos.

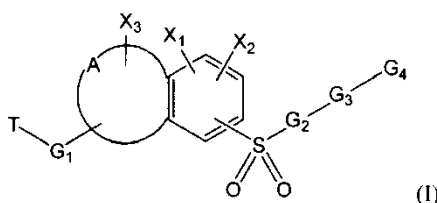
20 Se han autorizado varios fármacos moduladores de PPAR para su uso en seres humanos. Fenofibrato y gemfibrozilo son moduladores de PPAR α ; pioglitazona (Actos, Takeda Pharmaceuticals y Eli Lilly) y rosiglitazona (Avandia, GlaxoSmithKline) son moduladores de PPAR γ . Todos estos compuestos tienen responsabilidad como posibles carcinógenos, sin embargo, se ha demostrado que tienen efectos proliferativos que conducen a cánceres de diversos tipos (colon; vejiga con moduladores de PPAR α e hígado con moduladores de PPAR γ) en estudios de roedor. Por tanto, existe la necesidad de identificar moduladores de PPAR que carezcan de estas responsabilidades.

Además, pruebas evidentes indican una función de PPAR- δ en el desarrollo de cánceres, que incluyen cánceres de colon, piel y de pulmón. Por tanto, los moduladores de PPAR podrían encontrar uso en el tratamiento de cánceres de diversos tipos.

30 Entre el estado de la técnica adicional, el documento WO 2004/060871 A desvela derivados de indol-fenil-sulfonamida para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con PPAR.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos bicíclicos sustituidos con sulfonilo, como se desvela en las reivindicaciones 1 a 28, útiles como moduladores de PPAR y útiles en procedimientos de tratamiento de trastornos metabólicos. Una realización de la invención son compuestos que tienen la fórmula estructural (I)



35

o una sal de los mismos, en los que;

A es una cadena de hidrocarburo saturada o insaturada que tiene 3 átomos, que forman un anillo de cinco miembros;

T está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)OH, -C(O)NH₂ y tetrazol;

40 G₁ es -(CR¹R²)_n-;

Z es O, S o NR;

n es 0 o 1;

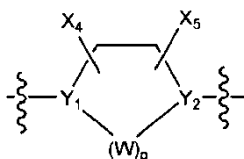
r y s son independientemente 0 o 1;

45 R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y perhaloalquilo C₁₋₆ o juntos pueden formar un cicloalquilo;

X₁, X₂ y X₃ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo,

halógeno, perhaloalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano y NH₂;

G₂ tiene la estructura:



Y₁ e Y₂ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en N y C-X₆;

5 p es 1, 2 o 3;

W está seleccionado del grupo que consiste en -CX₄X₅- y N-X₇;

X₄ y X₅ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, perhaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano, NH₂ y CO₂R;

R está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ e hidrógeno;

10 X₆ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, halógeno, perhaloalquilo C₁₋₆ y NH₂ o nulo cuando forma un doble enlace con un átomo adyacente del anillo;

X₇ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxilo y perhaloalquilo C₁₋₆, o nulo cuando forma un doble enlace con Y₂;

15 G₃ está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, un doble enlace, -(CR³R⁴)_m-, carbonilo y -(CR³R⁴)_mCR³=CR⁴-;

m es 0, 1 o 2;

R³ y R⁴ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, perhaloalquilo C₁₋₆, ciano y nitro;

20 G₄ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloheteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido y -N=(CR⁵R⁶); en el que dichos grupos opcionalmente sustituidos están opcionalmente individualmente o doblemente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, perhaloalcoxi C₁₋₆ o mono- o di-haloalcoxi;

y

25 R⁵ y R⁶ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloheteroalquilo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se desvela en la reivindicación 29.

30 La presente invención también desvela que restos bicíclicos sustituidos con un resto de ácido o éster y un resto de sulfonilo pueden modular al menos una función de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar modulando tanto PPAR-delta y PPAR-gamma como PPAR-alfa y PPAR-delta, o los tres subtipos de PPAR, o modulando selectivamente predominantemente PPAR-gamma, PPAR-alfa o PPAR-delta.

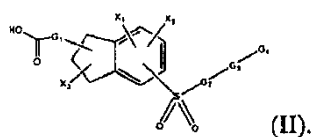
35 La presente invención también se refiere a los compuestos anteriormente mencionados para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, como se desvela en las reivindicaciones 30 a 38.

Descripción detallada de la invención

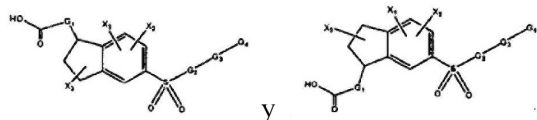
En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que T es -C(O)OH.

En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que A es una cadena de carbonos saturada o insaturada y tiene tres átomos y forma un anillo de cinco miembros.

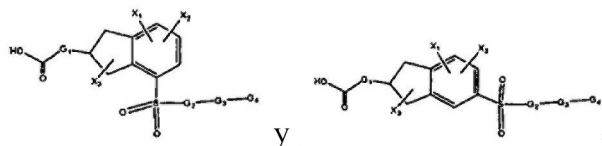
40 En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen la fórmula estructural:



En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



5 En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

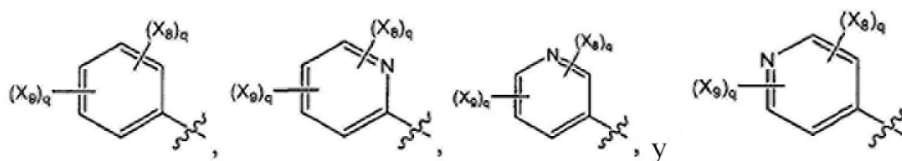


En ciertas realizaciones preferidas, la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que p es 2, W es -CX₄X₅- e Y₁ es N. En otras realizaciones preferidas, p es 2, W es -CX₄X₅- e Y₁ y Y₂ son N.

10 La invención proporciona compuestos de fórmula I en los que G₁ es -(CR¹R²)_n, en los que n es 0 o 1. En otras realizaciones preferidas, R¹ y R² pueden ser independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y propilo, o juntos pueden formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En incluso realizaciones más preferidas, R¹ y R² son hidrógeno.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que G₃ es un enlace.

15 En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que G₄ está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones preferidas, G₄ puede ser fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido. En incluso realizaciones más preferidas, G₄ puede estar individualmente o doblemente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o perhaloalcoxi C₁₋₆. En realizaciones relacionadas, G₄ puede tener una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



en la que:

q es 1 a 3;

25 X₈ y X₉ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, perhaloalquilo C₁₋₆, perhaloalcoxi C₁₋₆ o mono- o di-haloalcoxi, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, NH₂ y CO₂R; y

R está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ e hidrógeno.

30 En ciertas realizaciones preferidas, la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que X₁, X₂ y X₃ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆. En ciertas realizaciones preferidas, X₁, X₂ y X₃ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo y halógeno. En otras realizaciones preferidas, X₁, X₂ y X₃ pueden ser independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

Otro aspecto de la invención son composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención desvela que los nuevos compuestos de fórmula I, desvelados en el presente documento, pueden modular al menos una función de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar activando tanto PPAR δ y PPAR γ como PPAR α y PPAR δ , o los tres subtipos de PPAR, o activar selectivamente predominantemente PPAR γ , PPAR α o PPAR δ .

5 También se desvela en el presente documento un procedimiento de modulación de al menos una función de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que comprende la etapa de poner en contacto el PPAR con un compuesto de fórmula I, como se describe en el presente documento. Puede monitorizarse el cambio en el fenotipo celular, proliferación celular, actividad de PPAR, expresión de PPAR o unión de PPAR con un componente de unión natural. Tales procedimientos pueden ser modos de tratamiento de enfermedad, ensayos biológicos, ensayos celulares, ensayos bioquímicos, o similares.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por PPAR-delta, comprendiendo dicho uso identificar un paciente en necesidad, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto más, la invención desvela además compuestos de fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección mejorada por la modulación de un PPAR. La invención también desvela el uso de un compuesto de fórmula I según la invención para la fabricación de un medicamento: para aumentar HDL, reducir LDLc, desplazar el tamaño de partículas de LDL de LDL densa pequeña a normal, o inhibir la absorción de colesterol en un sujeto; para disminuir la resistencia a la insulina o reducir la tensión arterial en un sujeto; para tratar obesidad, diabetes, especialmente diabetes de tipo 2, hiperinsulinemia, síndrome metabólico X, dislipidemia e hipercolesterolemia; para tratar enfermedades cardiovasculares que incluyen enfermedad vascular, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad de los vasos periféricos en un sujeto; para tratar cánceres que incluyen cánceres de colon, piel y de pulmón en un sujeto; para tratar enfermedades inflamatorias, que incluyen asma, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos asociados al estrés oxidativo, respuesta inflamatoria a lesión de tejido, psoriasis, colitis ulcerosa, dermatitis y enfermedad autoinmunitaria en un sujeto; y para tratar síndrome del ovario poliquístico, climaterio, patogénesis de enfisema, lesión de órganos asociada a isquemia, lesión cardíaca inducida por doxorubicina, hepatotoxicidad inducida por fármacos, lesión pulmonar hipertóxica, deformidad cicatricial, cicatrización, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa en un sujeto, comprendiendo todos la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto de fórmula I. Preferentemente, PPAR se puede seleccionar del grupo que consiste en PPAR α , PPAR δ y PPAR γ . Más preferentemente, PPAR es PPAR δ .

25 En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mejorada por la modulación de un PPAR. Tales enfermedades y afecciones mediadas por PPAR se pueden seleccionar sin limitación de aquellas enumeradas en los párrafos precedentes. Preferentemente, PPAR se puede seleccionar del grupo que consiste en PPAR α , PPAR δ , y PPAR γ . Más preferentemente, PPAR es PPAR δ .

Otro aspecto de la descripción son compuestos de fórmula I, profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen un valor de CE₅₀ inferior a 5 μ M contra PPAR como se mide por ensayo celular funcional. Preferentemente, dichos compuestos tienen valores de CE₅₀ inferiores a 5 μ M contra PPAR δ .

40 Otro aspecto de la descripción son compuestos que modulan una función de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), en los que dicho PPAR está seleccionado del grupo que consiste en PPAR α , PPAR δ y PPAR γ . Preferentemente, dicha modulación es selectiva para PPAR δ con respecto a las otras isoformas. Más preferentemente, dicha modulación es 100 veces selectiva o mayor por PPAR δ . Más preferentemente, dicha modulación es 200-500 veces selectiva por PPAR δ .

45 Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos tienen los significados indicados:

El término «acilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo «acetilo» se refiere a un grupo -C(O)CH₃.

50 El término «acilamino» engloba un radical amino sustituido con un grupo acilo. Un ejemplo de un radical «acilamino» es acetilamino (CH₃C(O)NH-).

El término «alqueno», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. Alquenilo se refiere a un sistema carbono-carbono de doble enlace unido en dos o más posiciones tales como etenileno [(-CH=CH-),(-C::C-)]. Ejemplos de radicales de alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares.

55 El término «alcoxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter en el que el término alquilo es como se ha definido anteriormente. Ejemplos de radicales de alquil éter adecuados

incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, etoxietoxi, metoxipropoxietoxi, etoxipentoxietoxietoxi y similares.

El término «alcoxialcoxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular original mediante otro grupo alcoxi.

5 El término «alcoxialquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular original mediante un grupo alquilo.

El término «alcoxicarbonilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

10 El término «alquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a y que incluye 20 átomos de carbono. Alquilo, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares.

15 El término «alquilamino», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular original mediante un grupo alquilo.

Los términos «alquilcarbonilo» y «alcanoilo», como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo. Ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo.

20 El término «alquilenilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado unido en dos o más posiciones, tal como metileno (-CH₂-).

El término «alquilideno», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que está unido el grupo alquenilo.

25 El término «alquilsulfinilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original mediante un grupo sulfinilo.

El término «alquilsulfonilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original mediante un grupo sulfonilo.

30 El término «alquiltio», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil tioéter (R-S-) en el que el término alquilo es como se ha definido anteriormente. Ejemplos de radicales alquil tioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, *terc*-butiltio, etoxietiltio, metoxipropoxietiltio, etoxipentoxietoxietiltio y similares.

35 El término «alquinilo», solo o en combinación, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono. Alquinileno se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido en dos posiciones tales como etinileno (-C::C-, -C≡C-). Ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, pentin-2-ilo, 4-metoxipentin-2-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-1-ilo, hexin-2-ilo, hexin-3-ilo, 3,3-dimetilbutin-1-ilo, y similares.

40 El término «amido», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino como se describe a continuación unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo. El término «C-amido», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -C(=O)-NR₂ con R como se define en el presente documento. El término «N-amido», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo RC(=O)NH-, con R como se define en el presente documento.

45 El término «amino», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en el que R y R' están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo y heterocicloalquilo, en el que el arilo, la parte de arilo del arilalquenilo, el arilalquilo, el heteroarilo, la parte de heteroarilo del heteroarilalquenilo y el heteroarilalquilo, el heterociclo y la parte de heterociclo del heterocicloalquenilo y el heterocicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxilo -alquilo, nitro y oxo.

50

El término «aminoalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular original mediante un grupo alquilo.

Los términos «aminocarbonilo» y «carbamoilo», como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo carbonilo sustituido con amino, en el que el grupo amino puede ser un grupo amino primario o secundario que contiene sustituyentes seleccionados de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares.

El término «aralquenilo» o «arilalquenilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo alquenilo.

El término «aralcoxi» o «arilalcoxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo alcoxi.

El término «aralquilo» o «arilalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo alquilo.

El término «aralquilamino» o «arilalquilamino», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular original mediante un átomo de nitrógeno, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con hidrógeno.

El término «aralquilideno» o «arilalquilideno», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo alquilideno.

El término «aralquiltio» o «arilalquiltio», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular original mediante un átomo de azufre.

El término «aralquinilo» o «arilalquinilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo alquinilo.

El término «aralcoxicarbonilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de fórmula aralquil-O-C(O)- en la que el término «aralquilo» tiene el significado dado anteriormente. Ejemplos de un radical aralcoxicarbonilo son benciloxicarbonilo (Z o Cbz) y 4-metoxifenilmetoxicarbonilo (MOS).

El término «aralcanoilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoílo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinamoilo, 4-aminohidrocinamoilo, 4-metoxihidrocinamoilo, y similares. El término «aroílo» se refiere a un radical acilo derivado de un ácido arilcarboxílico, «arilo» que tiene el significado dado a continuación. Ejemplos de tales radicales aroílo incluyen benzoílo o naftoilo sustituido y sin sustituir tal como benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-carboxibenzoílo, 4-(benciloxicarbonil)benzoílo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, 6-carboxi-2-naftoilo, 6-(benciloxicarbonil)-2-naftoilo, 3-benciloxi-2-naftoilo, 3-hidroxi-2-naftoilo, 3-(benciloxiformamido)-2-naftoilo, y similares.

El término «arilo», solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos se pueden unir juntos de una manera lateral o se pueden condensar. El término «arilo» engloba radicales aromáticos tales como bencilo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantrilo, indanilo, indenilo, anulenilo, azuleno, tetrahidronaftilo y bifenilo.

Los términos «arilcarbonilo» y «aroílo», como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

El término «ariloxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un átomo de oxígeno.

El término «arilsulfonilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo sulfonilo.

El término «ariltio», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un átomo de azufre.

Los términos «benzo» y «benc», como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren al radical divalente $C_6H_4=$ derivado de benceno. Ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.

El término «O-carbamilo» como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NR-, con R como se define en el presente documento.

El término «N-carbamilo» como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NH-, con R como se define en el presente documento.

El término «carbonilo», como se usa en el presente documento, cuando solo incluye formilo [-C(O)H] y en combinación es grupo -C(O)-.

5 El término «carboxi», como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)OH o el anión de «carboxilato» correspondiente, tal como es en una sal de ácido carboxílico. Un grupo «O-carboxi» se refiere a un grupo RC(O)O-, en el que R es como se define en el presente documento. Un grupo «C-carboxi» se refiere a grupos -C(O)OR en el que R es como se define en el presente documento.

El término «ciano», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -CN.

10 El término «cicloalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en el que cada resto cíclico contiene de 3 a 12, preferentemente cinco a siete, miembros del anillo de átomo de carbono y que puede opcionalmente ser un sistema de anillos benzocondensados que está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Ejemplos de tales radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. «bicíclico» y «tricíclico», como se usan en el presente documento, pretenden incluir tanto sistemas de anillos condensados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, además del tipo saturado o parcialmente insaturado multicíclico (multicentrado). El último tipo de isómero se ejemplifica en general por biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[1.1.1]pentano, alcanfor y biciclo[3.2.1]octano.

20 El término «cicloalquilalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido por un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de tales radicales cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilbutilo y similares.

25 El término «cicloalquilcarbonilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo de fórmula cicloalquil-(C=O)- en la que el término «cicloalquilo» tiene el significado dado anteriormente, tal como ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, adamantilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoilo, 2-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoilo, 1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftoilo y similares.

El término «éster», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi y heterociclooxi unido a un grupo carbonilo.

30 El término «éter», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxí que une por puente dos restos unidos en átomos de carbono.

El término «halo», o «halógeno», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a F, Cl, Br o I.

El término «haloalcoxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular original mediante un átomo de oxígeno.

35 El término «haloalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado que se ha definido anteriormente en el que uno o más hidrógenos se sustituyen por un halógeno. Están específicamente englobados radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, para un ejemplo, puede tener ya sea un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales de halógeno. Ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. «Haloalquilenos» se refiere a un grupo halohidrocarbilo unido en dos o más posiciones. Ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares. Ejemplos de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluorodecilo y similares.

El término «haloalquilcarbonilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

50 El término «heteroalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo estable de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones de los mismos, completamente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. El (Los) heteroátomo(s) O, N y S se pueden disponer en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

El término «heteroarilo» engloba radicales heterocíclicos insaturados. Tales radicales heterocíclicos insaturados, también llamados radicales «heteroarilo», se refieren a anillos de 3 a 7 miembros, preferentemente 5 a 7 miembros, en los que al menos un átomo está seleccionado del grupo que consiste en O, S y N. Grupos heteroarilo se ejemplifican por: grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 7 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.], tetrazolilo [por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.], etc.; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.], etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados 3 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados 3 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.], etc.; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.] e isotiazolilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.] y similares. El término también engloba radicales en los que los radicales heterocíclicos están condensados con radicales arilo. Ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurilo, benzotienilo, y similares.

El término «heteroarilalqueno», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original mediante un grupo alqueno.

El término «heteroarilalcoxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original mediante un grupo alcoxi.

El término «heteroarilalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original mediante un grupo alquilo.

El término «heteroarilalquilideno», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original mediante un grupo alquilideno.

El término «heteroariloxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original mediante un átomo de oxígeno.

El término «heteroarilsulfonilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular original mediante un grupo sulfonilo.

Los términos «heterocicloalquilo» e, indistintamente, «heterociclo», como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren cada uno a un radical heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que contiene al menos uno, preferentemente 1 a 4, y más preferentemente 1 a 2 heteroátomos como miembros de anillo, en el que cada uno de dicho heteroátomo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que existen preferentemente 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo, más preferentemente 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo, y más preferentemente 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. «Heterocicloalquilo» y «heterociclo» pretenden incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciarios, y sistemas de anillos carbocíclicos condensados y benzocondensados; además, ambos términos también incluyen sistemas en el que un anillo de heterociclo está fusionado con un grupo arilo, como se define en el presente documento, o un grupo heterociclo adicional. Grupos heterociclo de la invención se ejemplifican por aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y similares. Los grupos heterociclo se pueden sustituir opcionalmente, a menos que se prohíba específicamente.

El término «heterocicloalqueno», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo unido al resto molecular original mediante un grupo alqueno.

El término «heterocicloalcoxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo unido al grupo molecular original mediante un átomo de oxígeno.

El término «heterocicloalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un radical heterociclo como se ha definido anteriormente, tal como pirrolidinilmetilo, tetrahidrotienilmetilo, piridilmetilo y similares.

El término «heterocicloalquilideno», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo unido al resto molecular original mediante un grupo alquilideno.

- El término «hidrazinilo» como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace sencillo, es decir, -N-N-.
- El término «hidroxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a OH,
- 5 El término «hidroxialquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxilo unido al resto molecular original mediante un grupo alquilo.
- El término «imino», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a =N-.
- El término «iminohidroxi», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.
- 10 La expresión «en la cadena principal» se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono que empieza en el punto de unión de un grupo a los compuestos de la presente invención.
- El término «isocianato» se refiere a un grupo -NCO.
- El término «isotiocianato» se refiere a un grupo -NCS.
- La expresión «cadena lineal de átomos» se refiere a la cadena lineal más larga de átomos independientemente seleccionados de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 15 El término «inferior», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa que contiene de 1 a y que incluye 6 átomos de carbono.
- El término «mercaptoalquilo» se refiere a un grupo R'SR-, en el que R y R' son como se definen en el presente documento.
- 20 El término «mercaptomercaptilo» se refiere a un grupo RSR'S-, en el que R es como se define en el presente documento.
- El término «mercaptilo» se refiere a un grupo RS-, en el que R es como se define en el presente documento.
- El término «nulo» se refiere a un único par de electrones.
- El término «nitro», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.
- Los términos «oxi» o «oxa», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refieren a -O-.
- 25 El término «oxo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a =O.
- El término «perhaloalcoxi» se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno.
- El término «perhaloalquilo» se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno.
- 30 Los términos «sulfonato», «ácido sulfónico» y «sulfónico», como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y su anión cuando el ácido sulfónico se usa en la formación de sales.
- El término «sulfanilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S y -S-.
- El término «sulfinilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-.
- El término «sulfonilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -SO₂-.
- 35 El término «N-sulfonamido» se refiere a un grupo RS(=O)₂NH- con R como se define en el presente documento.
- El término «S-sulfonamido» se refiere a un grupo -S(=O)₂NR₂, con R como se define en el presente documento.
- Los términos «tia» y «tio», como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo -S- o un éter en el que el oxígeno se sustituye por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, concretamente sulfinilo y sulfonilo, están incluidos en la definición de tia y tio.
- 40 El término «tioéter», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un tio grupo que une por puente dos restos unidos en átomos de carbono.
- El término «tiol», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.
- El término «tiocarbonilo», como se usa en el presente documento, cuando solo incluye tioformilo [-(C=S)-H] y en

combinación es un grupo -C=S-.

El término «N-tiocarbamilo» se refiere a un grupo ROC(=S)NH-, con R como se define en el presente documento.

El término «O-tiocarbamilo» se refiere a un grupo -OC(=S)-NR, con R como se define en el presente documento.

El término «tiocianato» se refiere a un grupo -CNS.

5 El término «trihalometanosulfonamido» se refiere a un grupo $X_3CS(=O)_2NR$ - con X un halógeno y R como se define en el presente documento.

El término «trihalometanosulfonilo» se refiere a un grupo $X_3CS(=O)_2$ - en el que X es un halógeno.

El término «trihalometoxi» se refiere a un grupo X_3CO - en el que X es un halógeno.

10 El término «sililo trisustituido», como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo de silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos como se enumera en el presente documento en la definición de amino sustituido. Ejemplos incluyen trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares.

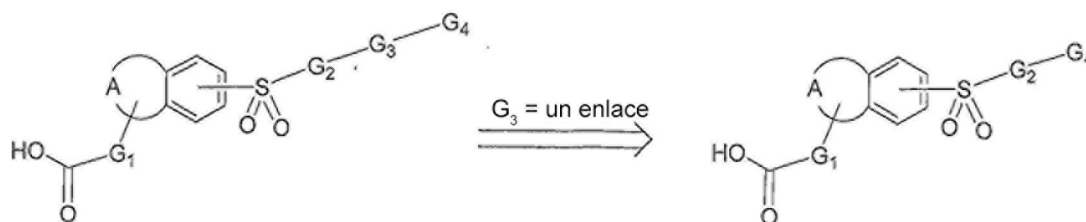
15 Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente invención. Estos centros se designan por los símbolos «R» o «S», dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Se debe entender que la invención engloba todas las formas isoméricas estereoquímicas, que incluyen formas diaestereoméricas, enantioméricas y epiméricas, o mezclas de las mismas. Se pueden preparar sintéticamente estereoisómeros individuales de los compuestos a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que
20 contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido por separación tal como conversión en una mezcla de diaestereómeros, seguido por separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro procedimiento apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están o bien comercialmente disponibles o se pueden preparar y resolver por técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), además de las mezclas apropiadas de los mismos. Además, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos se
25 proporcionan por la presente invención. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, además de solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

30 El término «opcionalmente sustituido» significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo «opcionalmente sustituido» pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de los siguientes grupos o subconjuntos designados de los mismos, solos o en combinación: alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquenilo C_{1-6} , haloalquinilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , perhaloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} , fenilo, arilo, ariloxi, haloalcoxi C_{1-6} , oxo, alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , carbonilo, carboxilo, alquil C_{1-6} -
35 carbonilo, carboxiéster C_{1-6} , carboxamido C_{1-6} , ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquil C_{1-6} -amino, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio C_{1-6} , ariltio, alquil C_{1-6} -sulfonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , $C(O)NH_2$, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato C_{1-6} y urea C_{1-6} . Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, $-CH_2CH_3$), completamente sustituido (por ejemplo, $-CF_2CF_3$), monosustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_2F$) o sustituido a cualquier nivel entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-CH_2CF_3$). Donde se citen sustituyentes sin clasificación en cuanto a la sustitución, están englobadas tanto formas sustituidas como sin sustituir. Donde un sustituyente se clasifique como «sustituido», se piensa específicamente en la forma sustituida.

45 El término R o el término R', que aparecen por sí mismos y sin una designación de número, a menos que se defina de otro modo, se refieren a un resto opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo. Se debe entender que tales grupos R y R' están opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. Si un grupo R tiene o no una designación de número, se debe entender que cada grupo R, que incluye R, R' y R^n en el que $n=(1, 2, 3, \dots, n)$, cada sustituyente y cada término es independiente entre sí en términos de selección de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente, o término (por ejemplo, arilo, heterociclo, R, etc.) ocurre más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su
50 definición en cada caso es independiente de la definición en cada otro caso.

El término «enlace» se refiere a un enlace covalente entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos por el enlace son parte de la subestructura mayor. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple, a menos que se especifique de otro modo.

55 En el supuesto caso de que se designe que G_3 es «un enlace», se piensa en la estructura mostrada a continuación (lado derecho): la entidad designada G_3 colapsa dando un enlace sencillo que conecta G_3 y G_4 :



Similarmente, cuando, dentro de G_1 , n es 0 o ambos de r y s son 0, G_1 colapsa dando un enlace que conecta A y T.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales terapéuticamente aceptables.

El término «sal terapéuticamente aceptable», como se usa en el presente documento, representa sales o formas de ión bipolar de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades sin excesiva toxicidad, irritación y respuesta alérgica; que son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para su uso previsto. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un grupo básico con un ácido adecuado. Sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Por tanto, se pueden cuaternizar los grupos básicos en los compuestos de la presente invención con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Se pueden preparar sales de adición de base durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, además de cationes no tóxicos de amina cuaternaria tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilnilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y *N,N'*-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

En el presente campo, el término «profármaco» se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Según la presente descripción, tales compuestos también pueden existir como profármacos. Profármacos de los compuestos desvelados en el presente documento son formas estructuralmente modificadas del compuesto que se someten fácilmente a cambios químicos en condiciones fisiológicas proporcionando el compuesto. Además, los profármacos se pueden convertir en el compuesto por procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se disponen en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto, o fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración por vía oral mientras que el fármaco original no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Se conocen en la técnica una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como aquellos que se basan en la escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el «profármaco»), pero entonces es metabólicamente hidrolizado al ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto. El término «profármaco terapéuticamente aceptable» se refiere a aquellos profármacos o iones bipolares que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación y respuesta alérgica, son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto.

El término «activar» se refiere a aumentar la función celular de un PPAR.

El término «inhibir» se refiere a disminuir la función celular de un PPAR. La función de PPAR puede ser la interacción con un componente de unión natural o actividad catalítica.

El término «modular» se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención para alterar la función de un PPAR.

Un modulador puede activar la actividad de a PPAR. El término «modular» también se refiere a alterar la función de un PPAR aumentando o disminuyendo la probabilidad de que se forme un complejo entre un PPAR y un componente de unión natural. Un modulador puede aumentar la probabilidad de que se forme tal complejo entre el PPAR y el componente de unión natural, puede aumentar o disminuir la probabilidad de que se forme un complejo entre el PPAR y el componente de unión natural dependiendo de la concentración de compuesto expuesta al PPAR, y o puede disminuir la probabilidad de que se forme un complejo entre el PPAR y el componente de unión natural.

Como se usa en el presente documento, referencia a «tratamiento» de un paciente pretende incluir profilaxis. El término «paciente» significa todos los mamíferos incluyendo seres humanos. Ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y conejos.

El término «cantidad terapéuticamente eficaz», como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de compuesto que aliviará de algún modo uno o más de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno que está tratándose. En referencia al tratamiento de diabetes o dislipidemia, una cantidad terapéuticamente eficaz se puede referir a aquella cantidad que tiene el efecto de (1) reducir los niveles de glucosa en sangre; (2) normalizar los lípidos, por ejemplo triglicéridos, lipoproteína de baja densidad; (3) aliviar de algún modo (o, preferentemente, eliminar) uno o más síntomas asociados a la enfermedad, afección o trastorno que va a tratarse; y/o (4) elevar HDL.

Los términos «potencian» o «potenciar» significan aumentar o prolongar ya sea en potencia o duración un efecto deseado. Así, con respecto a potenciar el efecto de agentes terapéuticos, el término «potenciar» se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una «cantidad eficaz potenciadora», como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado. Cuando se usa en un paciente, cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, trastorno o afección (que incluyen, pero no se limitan a, trastornos metabólicos), terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico práctico. Se considera perfectamente dentro de la experiencia de la materia determinar tales cantidades eficaces potenciadoras por experimentación rutinaria.

El término «terapia de combinación» significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Tal administración engloba la coadministración de estos agentes terapéuticos de un modo sustancialmente simultáneo, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada principio activo. Además, tal administración también engloba el uso de cada tipo de agente terapéutico de un modo secuencial. En cualquier caso, la pauta de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad o afección mejorada por la modulación de un PPAR-delta. Enfermedades y afecciones específicas moduladas por PPAR-delta y para las que son útiles los compuestos y composiciones incluyen, pero no se limitan a, dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a la insulina hiperlipidemia, obesidad, anorexia, bulimia, inflamación y anorexia nerviosa. Otras indicaciones incluyen reducción de deformidad cicatricial y cicatrización.

Los compuestos de la invención también se pueden usar (a) para elevar HDL en un sujeto; (b) para tratar diabetes de tipo 2, disminuir la resistencia a la insulina o reducir la tensión arterial en un sujeto; (c) para disminuir LDLc en un sujeto; (d) para desplazar el tamaño de partículas de LDL de LDL densa pequeña a densa normal en un sujeto; (e) para reducir la absorción de colesterol o aumentar la eliminación de colesterol en un sujeto; (f) para reducir la expresión de NPC1L1 en un sujeto; (g) para tratar enfermedades ateroscleróticas que incluyen enfermedad vascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad de vasos periféricos en un sujeto; y (h) para tratar enfermedades inflamatorias, que incluyen asma, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos asociados al estrés oxidativo, respuesta inflamatoria a lesión de tejido, psoriasis, colitis ulcerosa, dermatitis y enfermedad autoinmunitaria en un sujeto.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en obesidad, diabetes, hiperinsulinemia, síndrome metabólico X, síndrome del ovario poliquístico, climaterio, trastornos asociados a estrés oxidativo, respuesta inflamatoria a lesión de tejido, patogénesis de enfisema, lesión de órganos asociada a isquemia, lesión cardíaca inducida por doxorubicina, hepatotoxicidad inducida por fármacos, aterosclerosis y lesión pulmonar hipertóxica.

Las composiciones que contienen el (los) compuesto(s) descritos en el presente documento se pueden administrar para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad, afección o trastorno mediado, modulado o que implican a los PPAR, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades, afecciones, o trastornos metabólicos, como se ha descrito anteriormente, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección. Cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el

criterio del médico práctico. Se considera perfectamente dentro de la experiencia de la materia determinar tales cantidades terapéuticamente eficaces por experimentación rutinaria (por ejemplo, un ensayo clínico de aumento de dosis).

5 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente susceptible a o de otro modo en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular mediada, modulada o que implica a los PPAR, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades, afecciones o trastornos metabólicos, como se ha descrito anteriormente. Se define que una cantidad tal es una «cantidad o dosis profilácticamente eficaz». En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, peso, y similares. Se considera perfectamente dentro de la experiencia de la materia determinar
10 tales cantidades profilácticamente eficaces por experimentación rutinaria (por ejemplo, un ensayo clínico de aumento de dosis).

15 Una vez ha ocurrido la mejora de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si fuera necesario. Posteriormente, se puede reducir la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, a un nivel al que se retiene la enfermedad, trastorno o afección mejorada. Cuando se han aliviado los síntomas al nivel deseado, se puede cesar el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

20 La cantidad de un agente dado que se corresponderá con una cantidad tal variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto u hospedador en necesidad de tratamiento, pero, sin embargo, se puede determinar rutinariamente de un modo conocido en la técnica según las circunstancias particulares que rodeen el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que está tratándose y el sujeto u hospedador que está tratándose. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de adultos humanos normalmente estarán en el intervalo de 0,02-5000 mg por día, preferentemente 1-1500 mg por día. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por
25 ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

30 En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento (o una sal, éster, amida, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos en el presente documento es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensor en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento se puede potenciar por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede solo tener beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global al paciente). O, a modo de
35 ejemplo solo, se puede aumentar el beneficio experimentado por un paciente administrando uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye una pauta terapéutica) que también tiene beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solo, en un tratamiento para la diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento, el elevado beneficio terapéutico puede resultar también proporcionando al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que está tratándose, el beneficio global experimentado por el paciente puede simplemente ser aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un
40 beneficio sinérgico.

Ejemplos no limitantes específicos de posibles terapias de combinación incluyen el uso del compuesto de fórmula (I) con: (a) estatina y/u otros fármacos hipolipemiantes, por ejemplo, inhibidores de MTP y reguladores por incremento de LDLR; (b) agentes antidiabéticos, por ejemplo, metformina, sulfonilureas, o moduladores de PPAR-gamma, PPAR-alfa y PPAR-alfa/gamma (por ejemplo, tiazolidindionas tales como por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona); y (c) agentes antihipertensores tales como antagonistas de angiotensina, por ejemplo, telmisartán, antagonistas de los canales de calcio, por ejemplo, lacidipina e inhibidores de ACE, por ejemplo, enalapril.

45 En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto de fórmula I, descrito en el presente documento) se pueden administrar en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se pueden proporcionar en una forma unificada única, o en formas múltiples (a modo de ejemplo solo, ya sea como una única píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos se puede administrar en dosis múltiples, o ambos se pueden administrar como dosis múltiples. Si no es simultánea, el momento preciso entre las dosis múltiples puede ser cualquier duración de tiempo que oscila de algunos minutos a cuatro semanas.

55 Aunque puede ser posible que los compuestos de la invención objeto se administren como los productos químicos de partida, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, la invención objeto proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto o una sal, éster, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y opcionalmente uno o varios de otros componentes terapéuticos. El (Los) vehículo(s) deben ser «aceptables» en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de formulación y no perjudiciales para el
60

receptor de la misma. La apropiada formulación depende de la vía de administración elegida. Se puede usar cualquiera de las técnicas muy conocidas, vehículos y excipientes ya que son adecuadas y como se entiende en la materia; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de un modo que es en sí conocido, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulado, fabricación de comprimidos recubiertos de azúcar, trituración, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intrarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual, oftálmica e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, la afección y trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la invención objeto o una sal, éster, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo («principio activo») con el vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente dividido o ambos y a continuación, si fuera necesario, moldeando el producto en la formulación deseada.

Alternativamente, se puede administrar el compuesto de un modo local en vez de sistémico, por ejemplo, por inyección del compuesto directamente en un órgano, frecuentemente en una formulación de absorción lenta o de liberación sostenida. Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de órgano. Los liposomas se dirigirán a y serán absorbidos selectivamente por el órgano. Formulaciones tópicas proporcionadas para administración local incluyen, pero no se limitan a, geles, cremas, pomadas, esprays, bálsamos y parches.

Para inyecciones intravenosas, los agentes de la invención se pueden formular en disoluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como disolución de Hanks, disolución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera que va a ser atravesada. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, los agentes de la invención se pueden formular en disoluciones acuosas o no acuosas, preferentemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son generalmente conocidos en la técnica.

Para administración por vía oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten formular los compuestos de la invención como comprimidos, polvos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que va a tratarse. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más compuestos de la invención, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar. Excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otras tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración por vía oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede presentar como bolo, electuario o pasta.

Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Se pueden preparar comprimidos por compresión comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o ranurar opcionalmente o se pueden formular de manera que se proporcione liberación lenta o controlada del principio activo en su interior.

Preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, además de cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los

5 compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores. Se proporcionan núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir tintas o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos recubiertos de azúcar para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo. Todas las formulaciones para administración por vía oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

10 Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el principio activo en una base aromatizada, tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto.

15 Para administración por inhalación, los compuestos para su uso según la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de spray en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

20 Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en forma de polvo o en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua libre de pirógenos estéril, inmediatamente antes de uso. Se pueden preparar disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito.

30 Formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas o no acuosas (aceitosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Suspensiones para inyección acuosa puede contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

40 Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

45 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de liberación retardada. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

50 Un ejemplo de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema de codisolventes que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible con agua y una fase acuosa. El sistema de codisolventes puede ser 10 % de etanol, 10 % de polietilenglicol 300, 10 % de aceite de ricino con polietilenglicol 40 (aceite de ricino con PEG-40) con 70 % de disolución acuosa. Este sistema de codisolventes disuelve bien los compuestos hidrófobos, y él mismo produce baja toxicidad tras la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema de codisolventes se pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes de codisolvente: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de aceite de ricino con PEG-40, se puede variar la fracción tamaño de polietilenglicol 300; otros polímeros biocompatibles pueden sustituir el polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y se pueden incluir otros azúcares o polisacáridos en la disolución acuosa.

55 Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Liposomas y emulsiones son ejemplos muy conocidos de vehículos de administración o vehículos para fármacos

hidrófobos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como N-metilpirrolidona, aunque normalmente a costa de mayor toxicidad. Además, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son muy conocidos por aquellos expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante algunas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del terapéutico reactivo, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

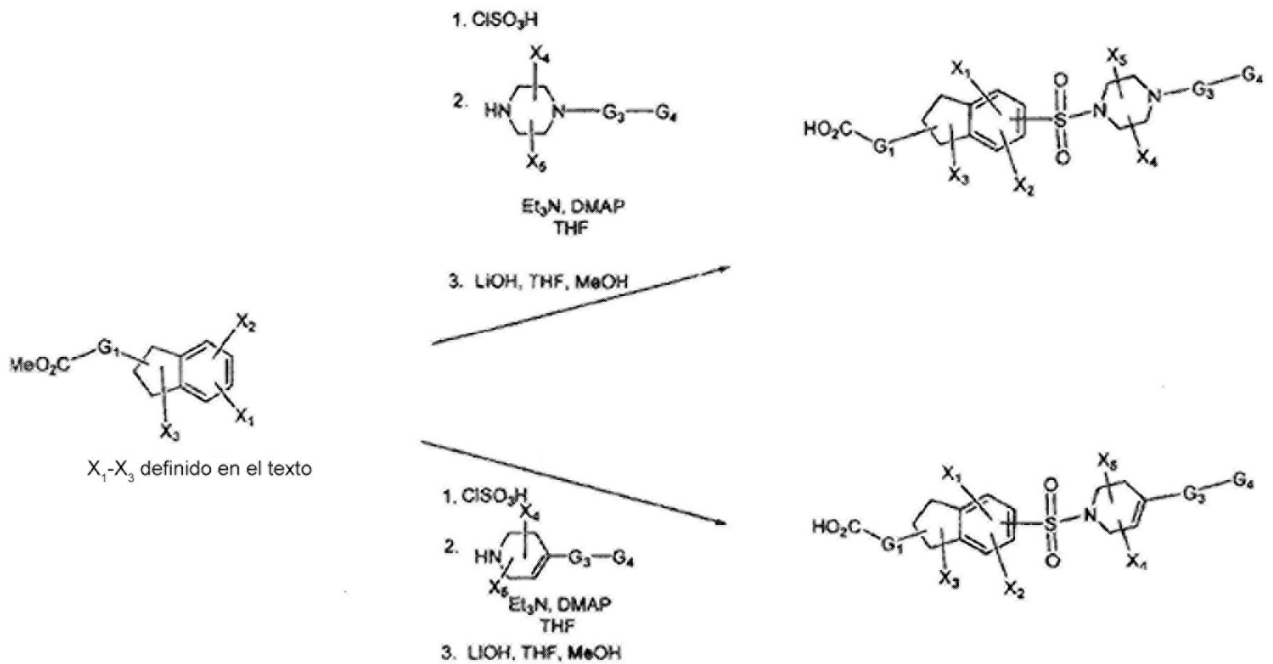
Además de ser útil para tratamiento de humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, que incluyen mamíferos, roedores, y similares. Animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Muchos de los compuestos de la invención se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares; además de las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético; propiónico; isobutírico; láctico; maleico; malónico; benzoico; succínico; subérico; fumárico; mandélico; ftálico; bencenosulfónico; toluenosulfónico, que incluyen p-toluenosulfónico, m-toluenosulfónico y o-toluenosulfónico; cítrico; tartárico; metanosulfónico; y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge y col. J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977)). Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros protónicos que son las formas de ácido o base libre correspondientes. Sales útiles con los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, sales de calcio, sodio, potasio, magnesio, clorhidrato, fosfato, sulfato y p-toluenosulfonato. Las sales se pueden preparar poniendo en contacto los compuestos de la invención con un ácido apropiado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado, dando las formas de sal de la invención. En realizaciones preferidas, se usa p-toluenosulfonato (tosilato) con los compuestos desvelados.

Por ejemplo, se puede poner en contacto el ácido 4-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico preparado por cualquier procedimiento con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en acetato de calcio, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, acetato de magnesio y ácido p-toluenosulfónico, preferentemente en una relación 1:1, en un disolvente adecuado. Tales disolventes incluyen, pero no se limitan a, diisopropil éter, tolueno, diclorometano, y acetonitrilo. Se puede usar cualquier técnica conocida en la técnica para variar las condiciones para inducir precipitación o cristalización, que incluyen, sin limitación: agitación durante longitudes de tiempo variables en condiciones ambiente variables, la adición de hexanos o dietil éter, evaporación y reducción de temperatura. En particular, se puede poner en contacto ácido 4-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico con ácido p-toluenosulfónico dando la forma de sal de tosilato de la invención, formando la sal de p-toluenosulfonato de ácido 4-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. La presente invención proporciona la sal de p-toluenosulfonato de ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. La presente invención proporciona la sal de p-toluenosulfonato de ácido 4-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de un compuesto de fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

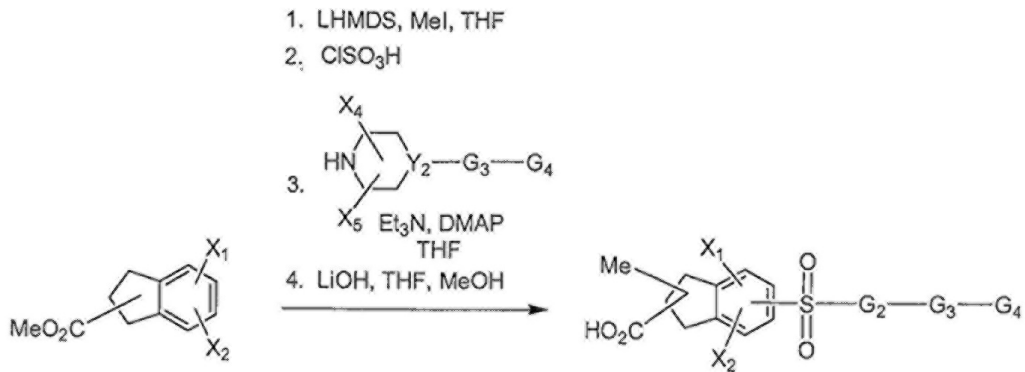
Se pueden usar los siguientes esquemas para poner en práctica la presente invención.

Esquema I



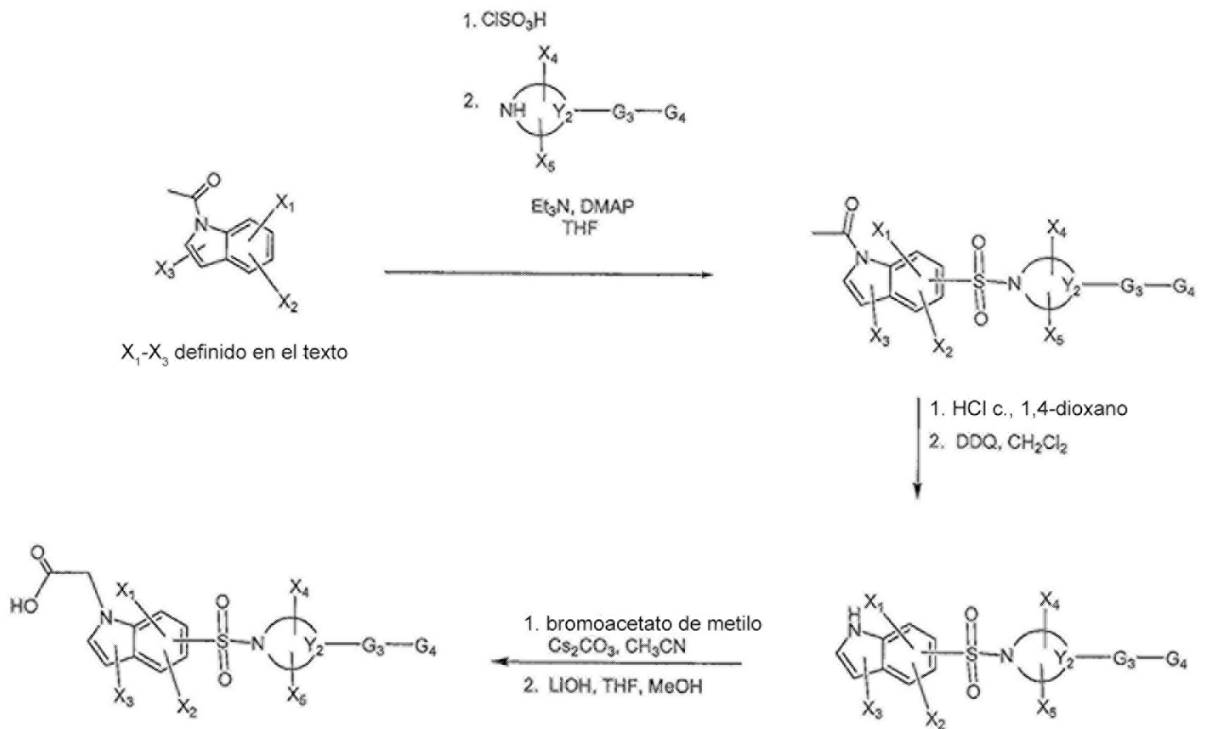
- 5 Se prepararon diversos ácidos indanocarboxílicos a partir de su grupo de cabeza de éster de ácido indanil-2-acético, ácido indano-2-carboxílico, ácido indano-1-carboxílico o 6-metoxi indano-1-acético correspondiente. Se clorosulfoniló en primer lugar el indano con ácido clorosulfónico puro. Se indujo la formación sulfonamida mediante reacción con la piperazina o piperidina apropiada, ya fuera a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas cuando se usaron piperazinas estéricamente impedidas. Finalmente, se llevó a cabo la hidrólisis básica del resto de éster usando hidróxido de litio.

Esquema II



- 10 Se sintetizaron los ácidos indano-carboxílicos metilados de una manera similar con la adición de una α-metilación inicial usando LHMDS y yoduro de metilo (Esquema II).

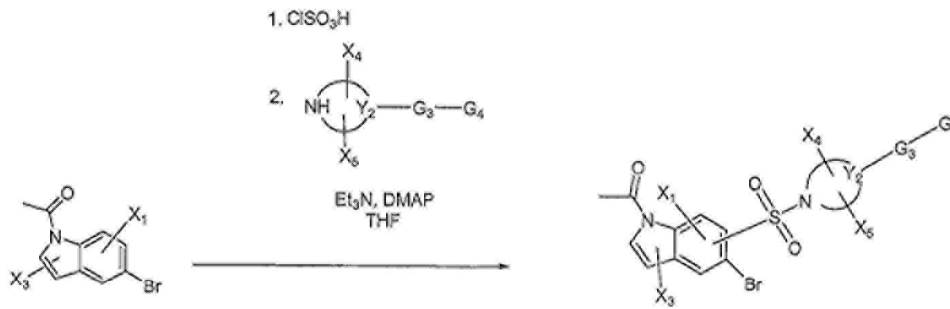
Esquema III



El Esquema III resume la síntesis de realizaciones de indol-1-ilo de la presente invención. En primer lugar, se clorosulfoniló una 1-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona usando ácido clorosulfónico, seguido por formación de sulfonamida mediante reacción con la piperazina o piperidina apropiada. Entonces se accedió al indol retirando primero el grupo protector de acetilo en condiciones ácidas, seguido por oxidación por DDQ de la indolina. Entonces se *N*-alquiló el indol con bromoacetato de metilo y se hidrolizó adicionalmente con hidróxido de litio proporcionando el ácido carboxílico deseado.

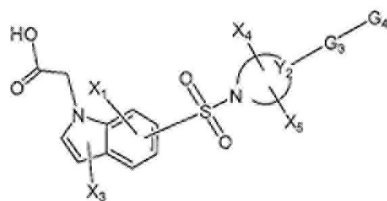
Esquema IV

5



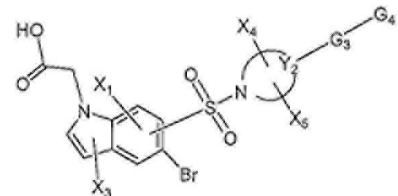
X₁-X₃ definido en el texto

1. HCl c., 1,4-dioxano
2. DDQ, CH₂Cl₂
3. bromoacetato de metilo
Cs₂CO₃, CH₃CN
4. H₂, 10 % de Pd/C,
MeOH
5. LiOH, THF, MeOH



X = C, N

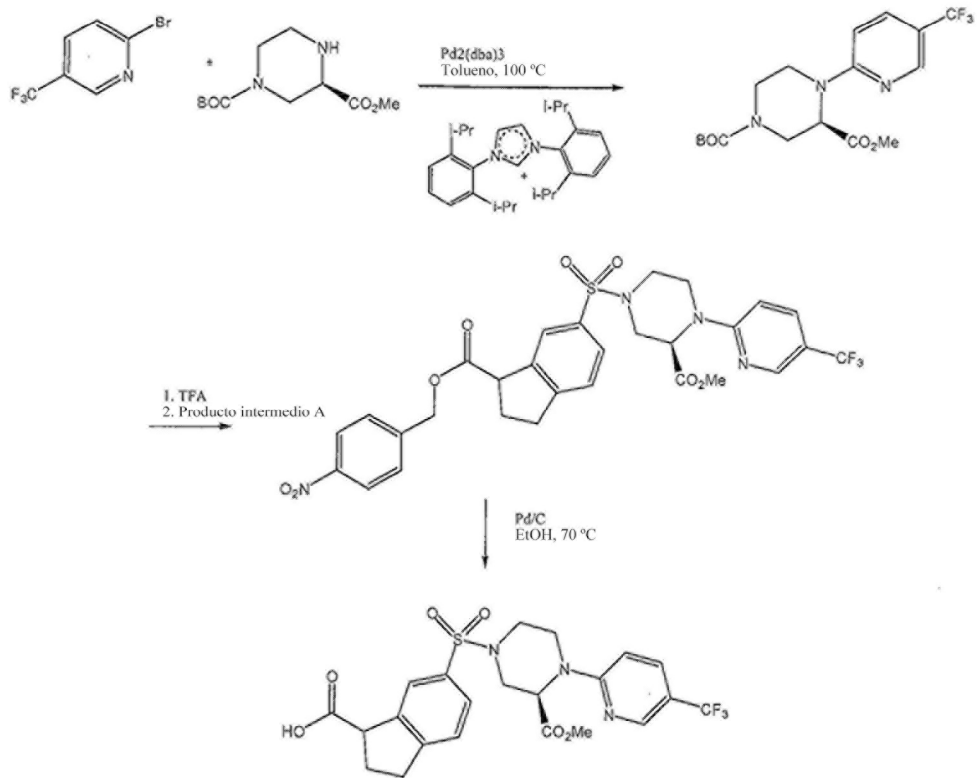
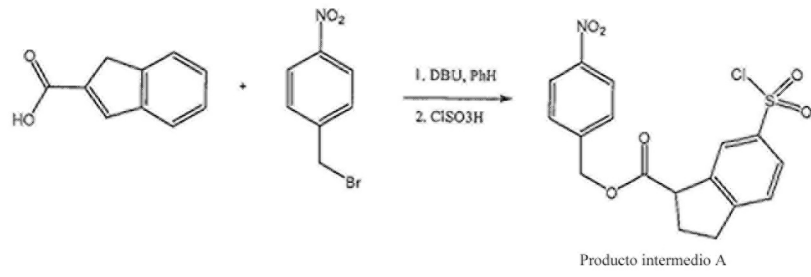
1. HCl c., 1,4-dioxano
2. DDQ, CH₂Cl₂
3. bromoacetato de metilo
Cs₂CO₃, CH₃CN
4. LiOH, THF, MeOH



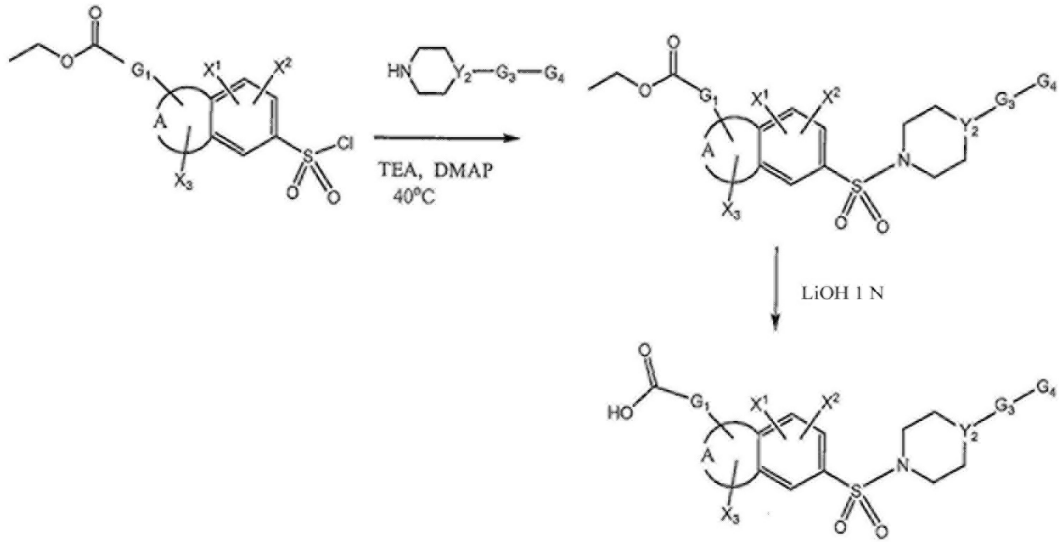
5

Los compuestos en el Esquema IV muestran una sulfonamida sustituida en la posición 6 del indol. El acceso a los 6-sulfonamida-5-bromoindoles empieza con la clorosulfonilación de 1-(5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona, seguido por la formación de sulfonamida con la piperazina o piperidina apropiada. Entonces se retira el grupo protector de acetilo con HCl conc. en 1,4-dioxano, seguido por oxidación con DDQ dando el grupo de cabeza de indol deseado. Se *N*-alquiló el indol con bromoacetato de metilo, seguido por hidrólisis del éster con hidróxido de litio. A su vez, se puede acceder a los 6-sulfonamida-indoles por hidrogenación de la funcionalidad de 5-bromo antes de la etapa de hidrólisis usando hidrogenación catalítica con 10 % de Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno.

Esquema V

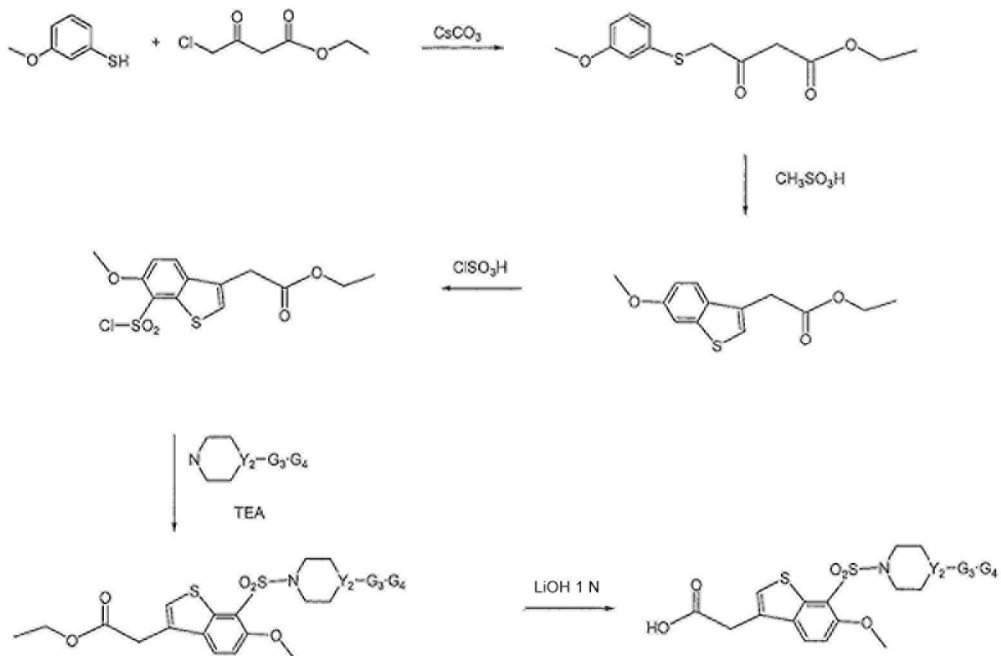


Esquema VI



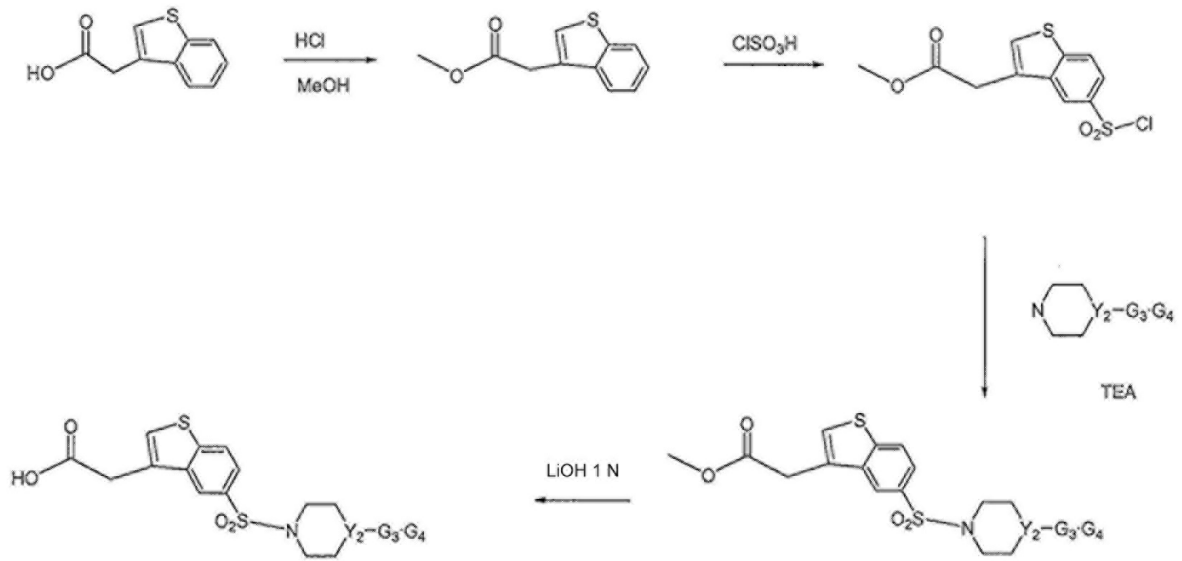
El Esquema VI representa un procedimiento general para acoplar restos de G_2 - G_4 a realizaciones intermedias de la presente invención y un procedimiento general para escindir hidrolíticamente productos intermedios protegidos con ácido para producir realizaciones de la presente invención.

5 **Esquema VII**



El Esquema VII representa un procedimiento general de preparación de realizaciones de 6-metoxi benzotiofeno de la presente invención.

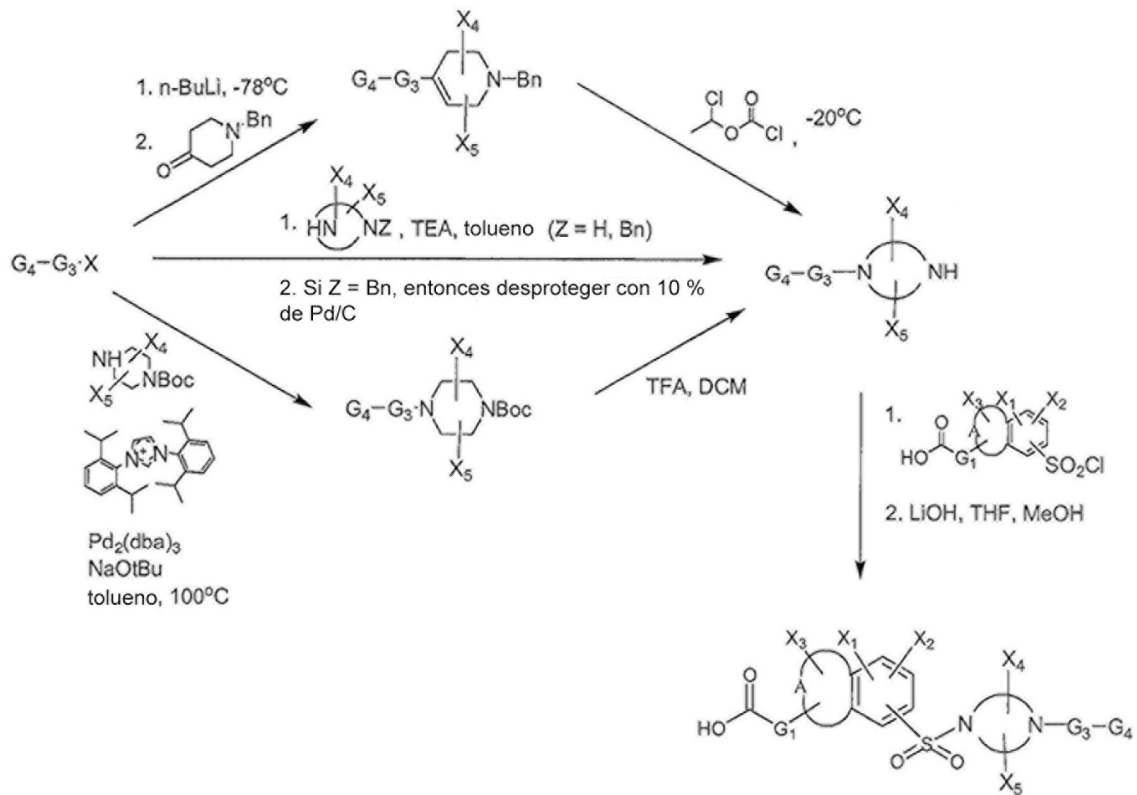
Esquema VIII



El Esquema VIII representa un procedimiento general de preparación de realizaciones de benzotieno de la presente invención. Varios esquemas presentan un procedimiento general de preparación de un enlace sulfonamida usando un electrófilo de sulfonilo y un nucleófilo de nitrógeno. De esta forma, puede introducirse de una forma modular una amplia variedad de grupos de G_2 - G_3 - G_4 .

5

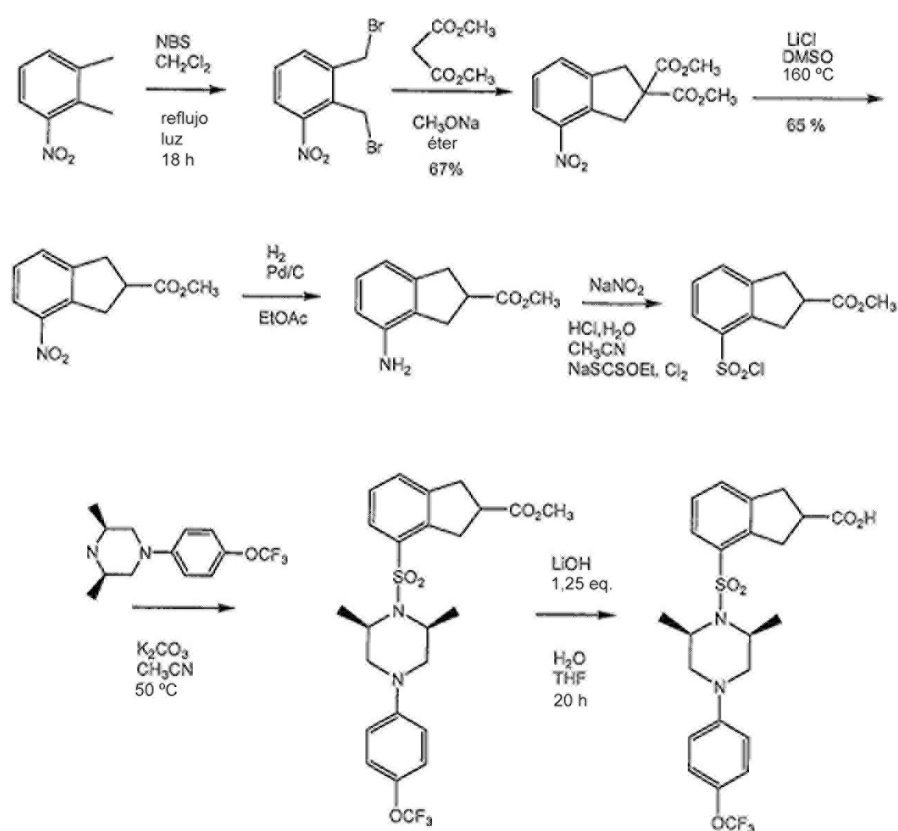
Esquema IX



El Esquema IX resume la síntesis de diversos restos de G_2 - G_3 - G_4 a partir del acoplamiento de grupos aril G_4 halogenados con la piperazina o piperidina apropiada. Se indujo la formación de sulfonamida mediante reacción con los grupos de cabeza de éster de ácido indano-carboxílico clorosulfonilados (véase el Esquema I). Finalmente, se llevó a cabo hidrólisis básica del éster resto usando hidróxido de litio.

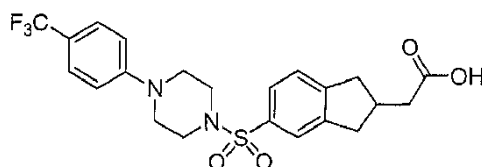
10

Esquema X



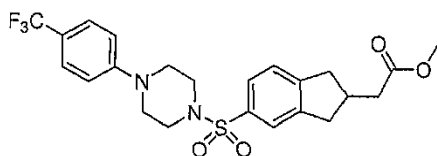
La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1



Ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indan-2-il}-acético

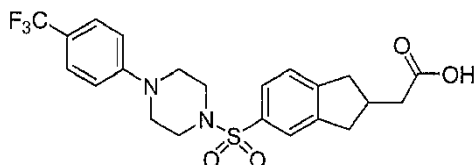
Etapa 1



Éster metílico de ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indan-2-il}-acético: se añadió éster metílico de ácido indanil-2-acético (1,0 g, 5,26 mmoles) a una disolución con agitación de ácido clorosulfónico (5 ml) a 0 °C. La disolución se agitó a 0 °C durante 0,5 h, a continuación a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución resultante se vertió lentamente sobre hielo y se extrajo con dietil éter (3 X 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron proporcionando una mezcla de éster metílico de ácido 5-clorosulfonyl-indano-2-acético y éster metílico de ácido 4-clorosulfonyl-indano-2-acético (1,38 g, 4,78 mmoles, 91 %). Se llevó la mezcla de cloruros de sulfonyl a la siguiente etapa sin más purificación. Se disolvió la mezcla de cloruros de sulfonyl (370 mg, 1,28 mmoles) en THF seco (10 ml). A esta disolución se añadió 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (315 mg, 1,37 mmoles), trietilamina (600 µl, 4,3 mmoles) y DMAP (cantidad catalítica). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para separar los regioisómeros (25 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando éster metílico de ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indan-2-il}-acético (118 mg, 19 %) y éster metílico de ácido {4-[4-(4-

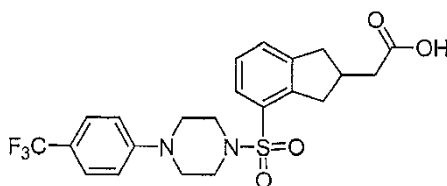
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético (40 mg, 6 %) como aceites incoloros claros. Éster metílico de ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 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).

5 **Etapa 2**



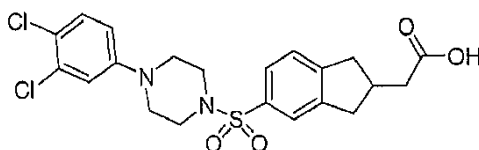
10 **Ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético:** se disolvió éster metílico de ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético (118 mg, 0,245 mmoles) en THF (10 ml). A esta disolución se añadió LiOH 1 M (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF indicó que la reacción estaba completa. Entonces se inactivó la mezcla de reacción con Dowex 50WX4-50 hasta neutralidad y a continuación se filtró proporcionando ácido {5-[4-(4-trifluorometilfenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético puro (112 mg, 98 %) como un sólido blanco. El producto se puede purificar adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/MeOH/AcOH 95:5:0,1). RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 468,8 (M+1)⁺.

EJEMPLO 2



20 **Ácido {4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético:** se sintetizó el compuesto ácido {4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético según el procedimiento del Ejemplo 1 usando el éster metílico de ácido {4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético del Ejemplo 1, Etapa 1. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 468,8 (M+1)⁺.

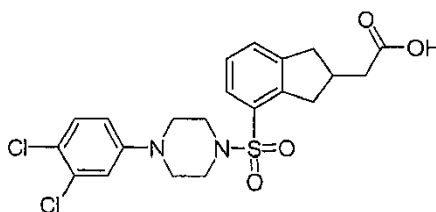
EJEMPLO 3



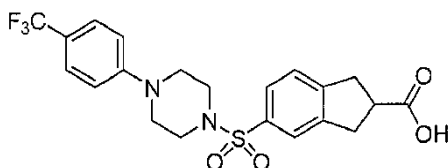
25 **Ácido {5-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético:** se sintetizó el compuesto ácido {5-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético según el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3,4-(diclorofenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,60 (s, 1H), 7,56 (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); CL-EM: 468,8 (M+1)⁺.

30

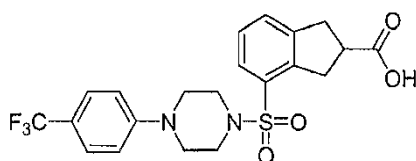
EJEMPLO 4



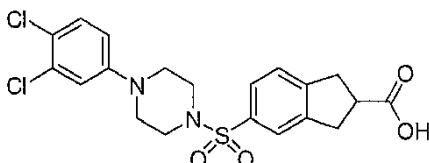
35 **Ácido {4-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético:** se sintetizó el compuesto ácido {4-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-il)-acético según el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3,4-(diclorofenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,59 (d, 1H), 7,52 (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); CL-EM:

468,9 (M+1)⁺.**EJEMPLO 5**

5 **Ácido 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, 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).

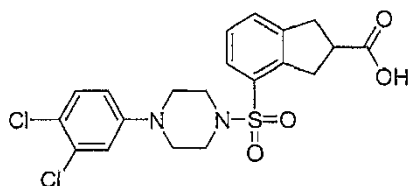
EJEMPLO 6

10 **Ácido 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) 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); CL-EM: 455,0 (M+1)⁺.

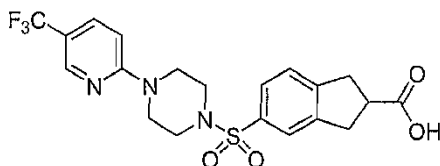
EJEMPLO 7

15 **Ácido 5-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 5-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y 3,4-(diclorofenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) 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).

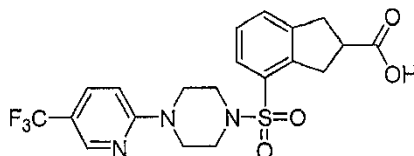
20

EJEMPLO 8

25 **Ácido 4-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y 3,4-(diclorofenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) 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); CL-EM: 454,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 9

Ácido 5-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 5-[4-(3,4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y 1-[5-(trifluorometil)-pirid-2-il]-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 455,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 10

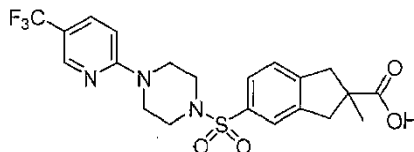
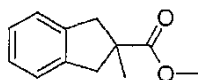
Ácido 4-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y 1-[5-(trifluorometil)-pirid-2-il]-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 456,0 (M+1)⁺.

EJEMPLO 11

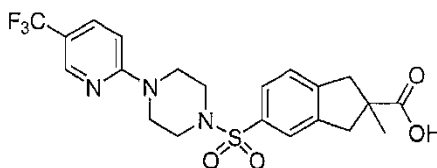
Se obtuvo este enantiómero individual del Ejemplo 10 por separación por HPLC quiral (chiralpak ADH 0,46 x 15 cm Hex/IPA 94:6 (v/v) con 0,1 % de TFA, caudal 1 ml/min) del racemato.

EJEMPLO 12

Se obtuvo este enantiómero individual del Ejemplo 10 por separación por HPLC quiral (chiralpak ADH 0,46 x 15 cm Hex/IPA 94:6 (v/v) con 0,1 % de TFA, caudal 1 ml/min) del racemato.

EJEMPLO 13**Ácido 2-metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico**Etapa 1

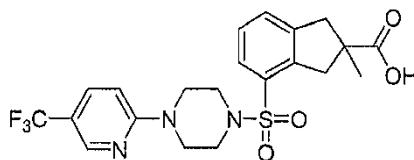
Éster metílico de ácido 2-metil-indano-2-carboxílico: se disolvió éster metílico de ácido indano-2-carboxílico (550 mg, 3,125 mmoles) en THF (20 ml). A -78 °C se añadió LiHMDS (disolución 1 M en THF, 3,75 ml) a la mezcla de reacción. La disolución se agitó durante 15 min a -78 °C, se calentó hasta 0 °C durante 15 min y a continuación -78 °C durante 15 min adicionales. Entonces se añadió yoduro de metilo (250 µl, 4,01 mmoles) en la mezcla de reacción seguido por agitación a -78 °C durante 15 min, temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se extinguió con cloruro de amonio saturado. Entonces, la disolución se diluyó con dietil éter y se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Entonces, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice proporcionando éster metílico de ácido 2-metil-indano-2-carboxílico (52 mg, 9 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (m, 4H), 3,72 (t, 3H), 3,48 (d, 2H), 2,81 (d, 2H), 1,36 (s, 3H).

Etapa 2

Ácido 2-metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 2-metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el

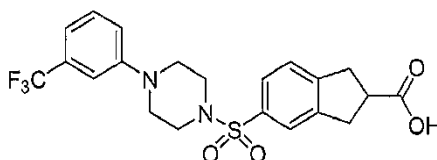
procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando 1-[5-(trifluorometil)-pirid-2-il]-piperazina y éster metílico de ácido 2-metil-indano-2-carboxílico proporcionando ácido 2-metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,30 (s, 1H), 7,70 (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); CL-EM: 470,5 (M+1)⁺.

5

EJEMPLO 14

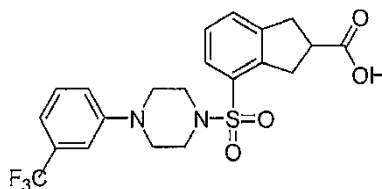
Ácido 2-metil-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 2-metil-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,32 (s, 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); CL-EM: 470,0 (M+1)⁺.

10

EJEMPLO 15

Ácido 5-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 5-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) 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).

15

EJEMPLO 16

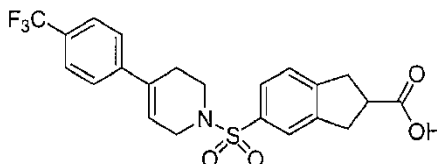
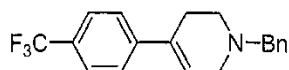
Ácido 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) 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).

20

25

EJEMPLO 17

Ácido 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico

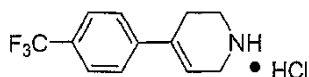
Etapa 1

30

1-Bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina: se añadió gota a gota 4-yodobenzotrifluoruro (2,97 g, 10,92 mmoles) en THF (50 ml) durante 0,5 h a una disolución de n-BuLi (7,5 ml, 1,6 M, 12 mmoles) en THF (50 ml) a

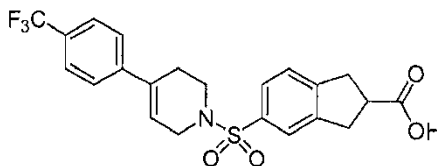
-78 °C. La mezcla de reacción se agitó 0,5 h adicionales, tras la cuales se añadió N-bencil-4-piperidona (2,13 g, 11,69 mmoles) en THF (10 ml) durante 10 minutos. La agitación continuó durante 0,5 h a -78 °C, seguido por temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la reacción con cloruro de amonio saturado y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con THF y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite marrón. El producto en bruto se disolvió entonces en HCl conc. (30 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) y se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (20 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando 1-bencil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (981 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); CL-EM: 318,4 (M+1)⁺.

Etapa 2



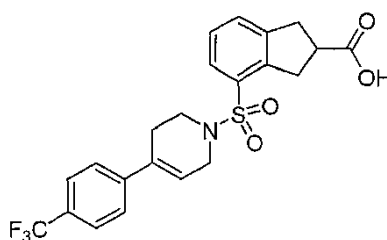
4-(4-Trifluorometil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (HCl): se disolvió 1-bencil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina en THF (10 ml). La reacción se enfrió a -20 °C y se añadió cloroformiato de 1-cloroetil (0,5 ml) en THF (2 ml). La reacción se agitó a -10 °C durante 3 h y a continuación se concentró. Se añadió MeOH (10 ml) a la mezcla en bruto y se sometió a reflujo durante 2 h. Se retiró el disolvente proporcionando 4-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (HCl) que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa 3



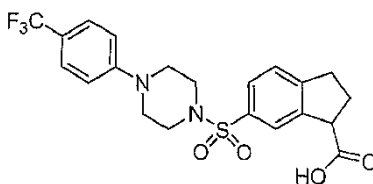
Ácido 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y 4-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 451,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 18



Ácido 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 17. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 451,9 (M+1)⁺.

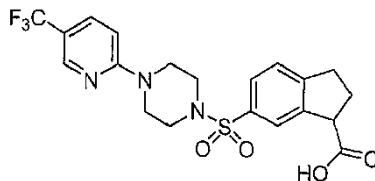
EJEMPLO 19



Ácido 6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1

usando éster metílico de ácido indano-1-carboxílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 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); CL-EM: 454,9 (M+1) $^+$.

EJEMPLO 20

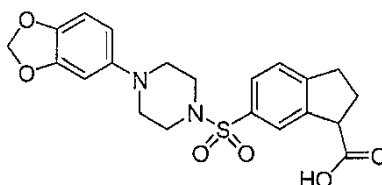


5

Ácido 6-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 6-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-1-carboxílico y 1-[5-(trifluorometil)-pirid-2-il]-piperazina. RMN ^1H (400 MHz, 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), 3,40-2,94 (m, 1H), 2,48 (m, 2H).

10

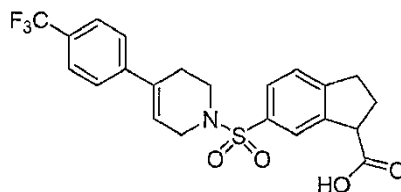
EJEMPLO 21



Ácido 6-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-piperazin-1-sulfonil)-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-piperazin-1-sulfonil)-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando 1-(3,4-metilendioxibencil)piperazina y éster metílico de ácido indano-1-carboxílico. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-D_4$) 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), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 5H), 2,58-2,55 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 2H); CL-EM.

15

EJEMPLO 22

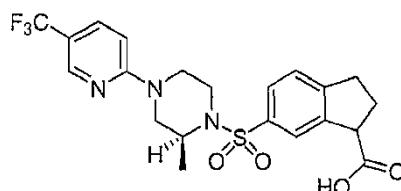


20

Ácido 6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 17 usando éster metílico de ácido indano-1-carboxílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 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); CL-EM: 451,9 (M+1) $^+$.

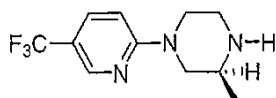
25

EJEMPLO 23



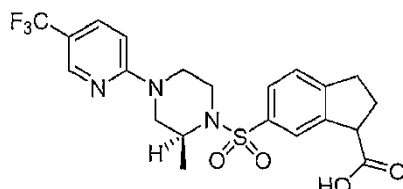
Ácido 6-[2-(S)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico

Etapa 1



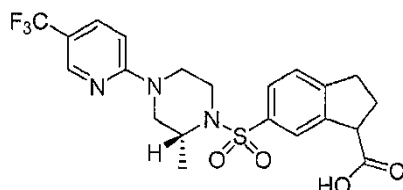
3-(S)-Metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina: se agitaron 2-bromo-5-trifluorometil-piridina (1,06 g, 4,69 mmoles), (S)-2-metilpiperazina (1,03 g, 10,28 mmoles) y trietilamina (1,5 ml, 10,76 mmoles) en tolueno (10 ml) a 110 °C durante 26 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice automatizada (gradiente del eluyente 0-20 % de MeOH/diclorometano) proporcionando 3-(S)-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (926 mg, 81 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, 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).

Etapa 2



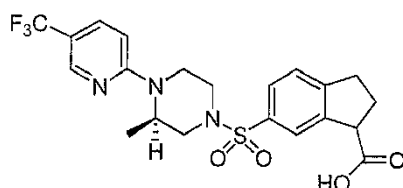
Ácido 6-[2-(S)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[2-(S)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando 3-(S)-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y éster metílico de ácido indano-1-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 5,89 Hz), 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); CL-EM: 470,1 (M+1)⁺.

EJEMPLO 24



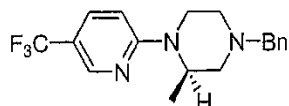
Ácido 6-[2-(R)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[2-(R)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 23 usando 3-(R)-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y éster metílico de ácido indano-1-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 470,0 (M+1)⁺.

EJEMPLO 25



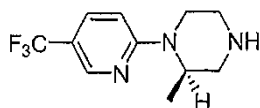
Ácido 6-[3-(R)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico

Etapa 1



4-Bencil-2-(R)-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina: se sintetizó el compuesto 4-bencil-2-(R)-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina según el procedimiento resumido en el Ejemplo 23 (Etapa 1) usando 1-bencil-3-(R)-metil-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-D₄) 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); CL-EM: 336,1 (M+1)⁺.

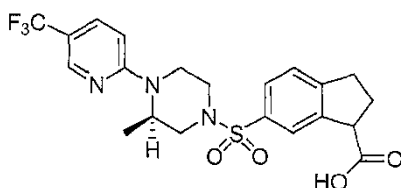
Etapa 2



5

2-(R)-Metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina: se agitó una disolución de 4-bencil-2-(R)-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (175 mg, 0,522 mmoles) y 10 % de Pd/C (cat) en etanol (5 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 3 d. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente: 0-20 % de MeOH en diclorometano) proporcionando el producto deseado (117 mg, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-D₄) δ 8,39 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,39-7,28 (m, 5H), 6,58 (d, 1H), 4,49 (s a, 1H), 4,10 (d a, 1H), 3,62 (d a, 1H), 3,47 (d a, 1H), 3,24 (t a, 1H), 2,95 (d a, 1H), 2,77 (d a, 1H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,25 (d, 3H); CL-EM: 246,1 (M+1)⁺.

Etapa 3



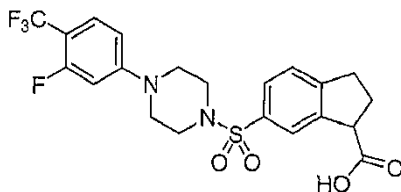
10

15

Ácido 6-[3-(R)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[3-(R)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando 2-(R)-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y éster metílico de ácido indano-1-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, 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 (d a, 1H), 4,14 (t a, 1H), 3,79 (d a, 1H), 3,61 (d a, 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); CL-EM: 470,0 (M+1)⁺.

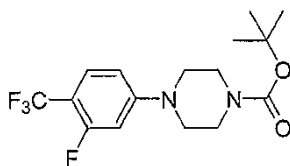
EJEMPLO 26

Ácido 6-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico



20

Etapa 1

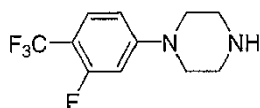


25

30

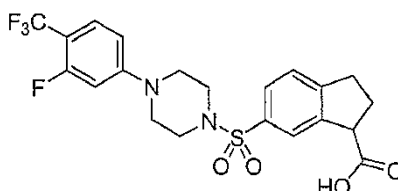
Éster terc-butílico de ácido 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico: se disolvieron *terc*-butil-1-piperazin-carboxilato (740 mg, 3,05 mmoles) y 4-bromo-2-fluoro-1-trifluorometil-benceno (530 mg, 2,85 mmoles) en tolueno anhidro (6 ml, desgasificado). En un vial separado equipado con septo se dispusieron tri(dibencilidenaetona)dipaladio (0) (152 mg, 0,17 mmoles), cloruro de 1,3-bis(2,6-di-*i*-propilfenil)imidazolío (283 mg, 0,67 mmoles) y *t*-butóxido de sodio (400 mg, 4,2 mmoles). Este vial «catalítico» se equipó con una varilla de agitación magnética y se lavó con nitrógeno seco. A continuación, se transfirió la disolución de reactante al vial «catalítico» y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de este periodo, la mezcla se combinó con 20 ml de hexano/EtOAc (2:1) y se pasó a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado resultante y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-20 % de EtOAc/hexano) dando 853 mg (86 %) de éster *terc*-butílico de ácido 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico como un residuo amarillo. RMN ¹H (400 MHz, 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).

Etapa 2



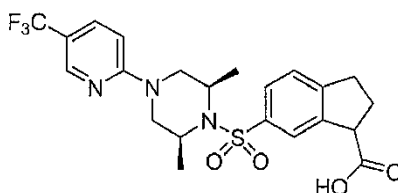
5 **4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina:** se agitó éster *terc*-butílico de ácido 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (853 mg, 2,45 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (5 ml, 25 % v/v) durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con 25 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 10 ml) y salmuera. Se secó la fase de CH₂Cl₂ resultante sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando la amina en bruto. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (gradiente del eluyente 0-10 % de MeOH en diclorometano) proporcionando 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (473 mg, 78 %). El producto se usó directamente en la Etapa 3.

Etapa 3



10 **Ácido 6-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y éster metílico de ácido indano-1-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, 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, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H); CL-EM: 472,9 (M+1)⁺.

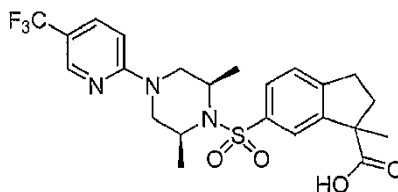
15 **EJEMPLO 27**



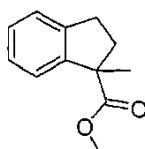
20 **Ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 23 usando cis-2,6-dimetilpiperazina. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 484,0 (M+1)⁺.

EJEMPLO 28

Ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-1-metil-indano-1-carboxílico

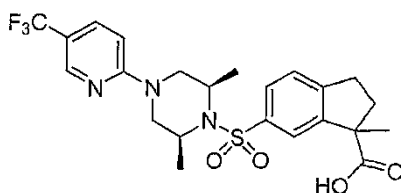


25 **Etapa 1**



30 **Éster metílico de ácido 1-metil-indano-1-carboxílico:** se preparó el compuesto éster metílico de ácido 1-metil-indano-1-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 13 usando éster metílico de ácido indano-1-carboxílico (67 %). RMN ¹H (400 MHz, 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).

Etapa 2

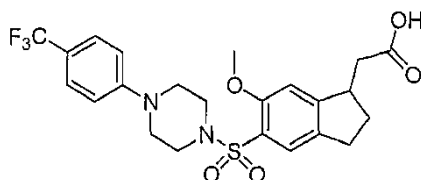


5

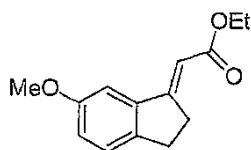
Ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-1-metil-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-1-metil-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 27 usando éster metílico de ácido 1-metil-indano-1-carboxílico y 2,6-dimetil-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 498,1 (M+1)⁺.

EJEMPLO 29

Ácido {6-metoxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indan-1-il}-acético



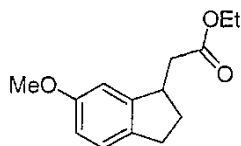
10

Etapa 1

15

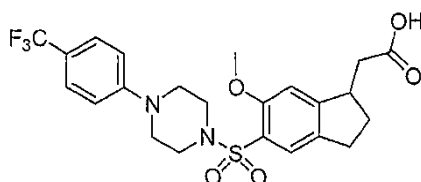
Éster etílico de ácido (6-metoxi-indan-1-iliden)-acético: se disolvieron 6-metoxi-indan-1-ona (5,02 g, 30,95 mmoles) y fosfonoacetato de trietilo (15,5 ml, 78,13 mmoles) en THF (20 ml) y se añadió lentamente a una mezcla de EtOH (850 µl) y NaH (dispersión al 60 % en aceite, 2,5 g). La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla en bruto se diluyó con dietil éter y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5:1 de hexanos en acetato de etilo) proporcionando éster etílico de ácido (6-metoxi-indan-1-iliden)-acético (3,18 g, 47 %) como una mezcla (~1:1) de isómeros E/Z. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla (~1:1) de isómeros E/Z 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 (cuart, 2H), 4,22 (cuart, 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).

20

Etapa 2

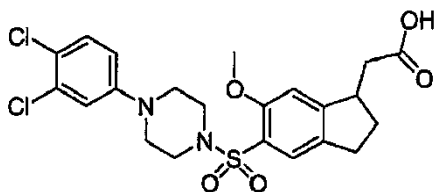
25

Éster etílico de ácido (6-metoxi-indan-1-il)-acético: se disolvió éster etílico de ácido (6-metoxi-indan-1-iliden)-acético (3,18 g, 14,5 mmoles) en MeOH (30 ml). Se añadió una cantidad catalítica de 10 % de Pd/C y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 2 h. Se filtró la mezcla reacción a través de Celite proporcionando éster etílico de ácido (6-metoxi-indan-1-il)-acético puro (2,98 g, 94 %) como un aceite transparente. CL-EM: 235,0 (M+1)⁺.

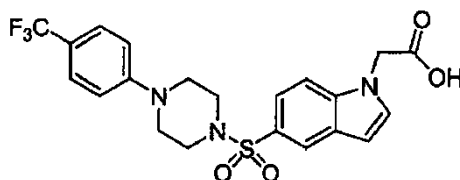
Etapa 3

30

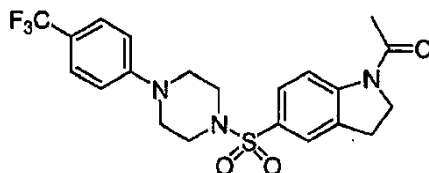
Ácido {6-metoxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-1-il}-acético: se sintetizó el compuesto ácido {6-metoxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-1-il}-acético según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster etílico de ácido (6-metoxi-indan-1-il)-acético. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 498,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 30

Ácido {5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-6-metoxi-indan-1-il}-acético: se sintetizó ácido {5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-6-metoxi-indan-1-il}-acético según el procedimiento resumido en el Ejemplo 29 usando 3,4-diclorofenil-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM: 498,8 (M+1)⁺.

EJEMPLO 31 *

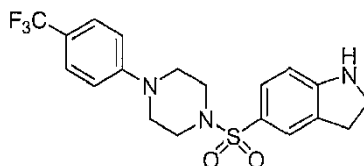
Ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético

Etapa 1

1-{5-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-indol-1-il}-etanona: se sintetizó el compuesto 1-{5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-indol-1-il}-etanona según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando 1-acetil-indolina (89 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43(d1H), 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); CL-EM: 454,0 (M+1)⁺.

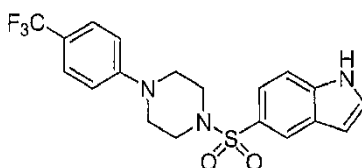
Etapa 2

* (no según la invención)



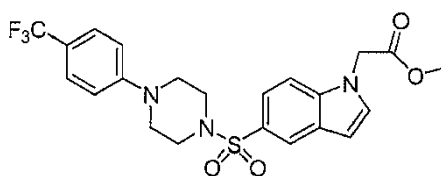
5-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol: se sometió a reflujo 1-{5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-indol-1-il}-etanona en 1,4-dioxano (5 ml) y HCl concentrado (2,5 ml) durante 2 h. Entonces, se diluyó la reacción con diclorometano y se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró proporcionando 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol (1,03 g, 75 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapa 3



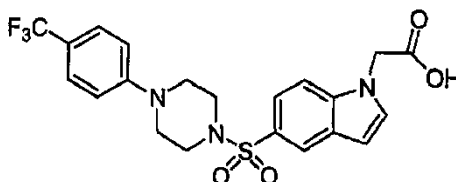
5 **5-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-1H-indol:** se disolvió 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol (180 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se añadió DDQ (100 mg, 0,44 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (45 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-1H-indol (70 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, 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).

Etapa 4



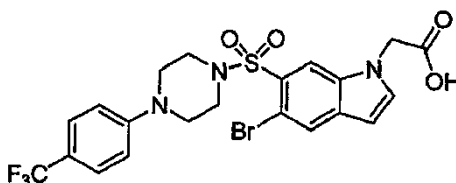
10 **Éster metílico de ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético:** se agitaron 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-1H-indol (60 mg, 0,15 mmoles), bromoacetato de metilo (16 µl, 0,18 mmoles) y carbonato de cesio (95 mg, 0,29 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) durante la noche a 70 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando éster metílico de ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético (99 %) como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, 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).

Etapa 5



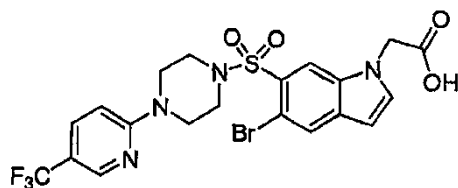
20 **Ácido (5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il)-acético:** se hidrolizó el compuesto éster metílico de ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 (99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08(d, 1H) 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).

EJEMPLO 32 *



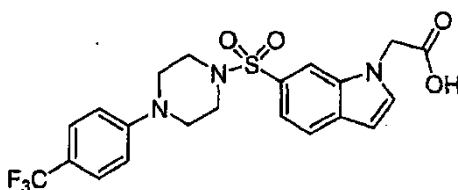
25 **Ácido {5-bromo-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético:** se sintetizó ácido {5-bromo-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético según el procedimiento resumido en el Ejemplo 31 usando 1-(5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona como material de partida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

EJEMPLO 33 *



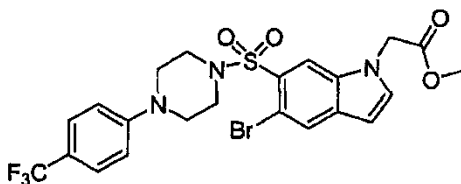
5 **Ácido {5-bromo-6-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético:** se sintetizó ácido {5-bromo-6-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético según el procedimiento resumido en el Ejemplo 31 usando 1-(5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona y 1-[5-(trifluorometil)-pirid-2-il]piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24(s, 1H) 8,07 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 4H), 3,34-3,32 (m, 4H).

EJEMPLO 34 *



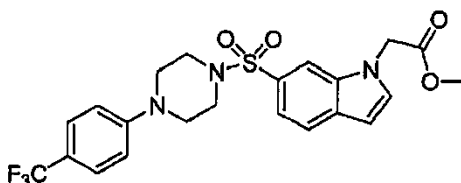
Ácido {6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético

10 Etapa 1



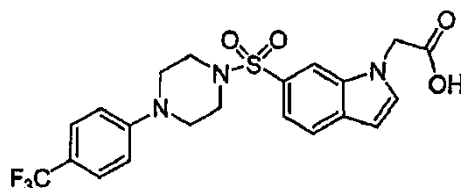
15 **Éster metílico de ácido {5-bromo-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético:** se sintetizó el compuesto éster metílico de ácido {5-bromo-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético según el procedimiento resumido en el Ejemplo 31 usando 1-(5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona como material de partida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13(s, 1H) 7,98 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 4,11 (dd, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,32 (m, 4H).

Etapa 2



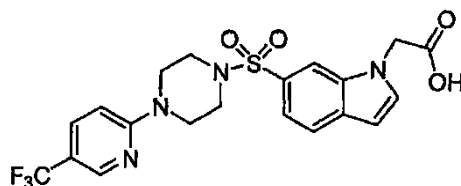
20 **Éster metílico de ácido {6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético:** se agitaron éster metílico de ácido {5-bromo-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético (135 mg, 0,24 mmoles), trietilamina (40 µl, 0,29 mmoles) y 10 % de Pd/carbono (cat) bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que desapareció todo el material de partida. Entonces se filtró la reacción a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (60 % de hexanos en acetato de etilo) proporcionando éster metílico de ácido {6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético (96 mg, 83 %) como un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapa 3



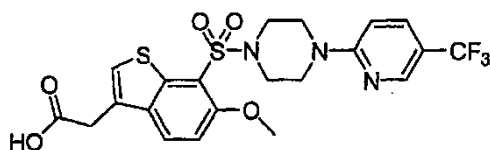
5 **Ácido {6-[4-(4-(trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético:** se hidrolizó éster metílico de ácido {6-[4-(4-(trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético según el procedimiento en el Ejemplo 1 (87 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93(d, 1H) 7,82 (d, 1H), 7,67 (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).

EJEMPLO 35 *

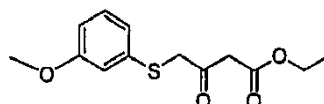


10 **Ácido {6-[4-(5-(trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético:** se sintetizó el compuesto ácido {6-[4-(5-(trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indol-1-il}-acético según el procedimiento resumido en el Ejemplo 34 usando 1-[5-(trifluorometil)-pirid-2-il] piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); CL-EM: 468,9 (M+1)⁺.

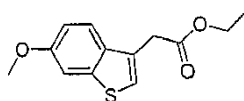
EJEMPLO 36 *



15 **Ácido {6-metoxi-7-[4-(5-(trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético**

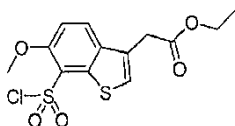
Etapa 1

20 **Éster etílico de ácido 4-(3-metoxi-fenilsulfanil)-3-oxo-butírico:** se añadió lentamente una disolución de 4-cloroacetoacetato de etilo (8,75 g, 71,2 mmoles) en 20 ml de acetonitrilo a una mezcla de 3-metoxibencenotiol (9,69 g, 71,2 mmoles) y carbonato de cesio (46,4 g, 14,2 mmoles) en acetonitrilo (200 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró a través de un lecho de Celite. La evaporación del filtrado dio un aceite que solidificó dejándolo estar. El residuo se disolvió en EtOAc, y la disolución se lavó secuencialmente con H₂O, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de disolvente proporcionó 14,0 g del éster deseado. RMN ¹H (400 MHz, 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).

Etapa 2

30 **Éster etílico de ácido (6-metoxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético:** se añadió lentamente el compuesto de la Etapa 1 (7,0 g, 26,0 mmoles) a ácido metanosulfónico (100 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante 20 minutos y se añadió gota a gota en hielo (250 g). Se extrajo dos veces la mezcla acuosa con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, NaHCO₃ saturado, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3:7 de EtOAc / hexano) dando 4,33 g del compuesto deseado.

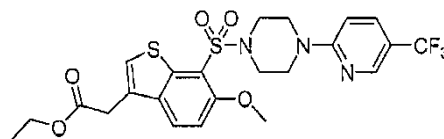
Etapa 3



5

Éster etílico de ácido (7-clorosulfonil-6-metoxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético: a una disolución del compuesto de la Etapa 2 (1,0 g, 4,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió ácido clorosulfónico (0,56 ml, 8,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó a vacío el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc. La disolución se lavó con Na_2CO_3 , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación de disolvente proporcionó 50 mg del compuesto deseado. RMN ^1H (400 MHz, 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).

Etapa 4



10

15

Éster etílico de ácido {6-metoxi-7-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético: a una disolución del compuesto de la Etapa 3 (50 mg, 0,14 mmoles) en THF (2 ml) se añadió 1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]piperazina (32 mg, 0,14 mmoles), seguido por trietilamina (39 μl , 0,28 mmoles). La disolución de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y los residuos se purificaron por cromatografía en gel de sílice proporcionando 22 mg del compuesto deseado.

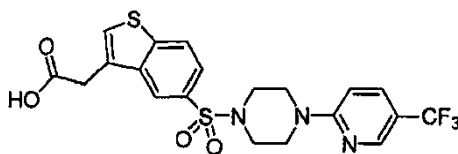
Etapa 5

20

25

Ácido {6-metoxi-7-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético: se disolvió el compuesto de la Etapa 4 (22 mg, 0,041 mmoles) en 2 ml de THF/MeOH (3:1), seguido por la adición de LiOH 1 N (5,0 eqv). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se evaporó disolvente orgánico bajo N_2 y los residuos se diluyeron con agua (2 ml). Las fases acuosas se repartieron con éter (2 ml). Después de retirar las fases orgánicas, las fases acuosas se neutralizaron por HCl 1N (5,0 eqv) y a continuación se extrajeron con acetato de etilo (5 ml). Las fases orgánicas se lavaron con H_2O , salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución se concentró a vacío proporcionando ácido {6-metoxi-7-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazine-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

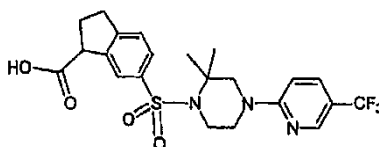
EJEMPLO 37 *



30

Ácido {5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético: sSe preparó el compuesto de ácido {5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético según el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 36 usando éster metílico de ácido benzo[b]tiofen-3-il-acético. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

EJEMPLO 38

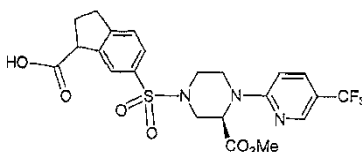


35

Ácido 6-[2,2-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 6-[2,2-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 26 usando 2,2-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazina. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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, 2H), 1,39 (s, 6H). ESEM (M+H):

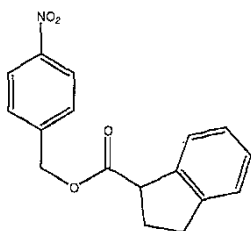
484,1.

EJEMPLO 39



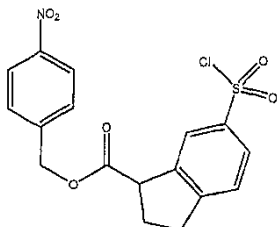
5 **Éster metílico de ácido (R)-4-(3-carboxi-indano-5-sulfonil)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico**

Etapa 1



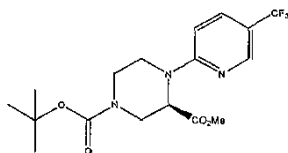
10 **Éster 4-nitro-bencílico de ácido indano-1-carboxílico:** a una disolución de ácido 3H-indeno-1-carboxílico (2,0 g, 13,3 mmoles) en etanol (35 ml) se añadió 10 % de Pd/C (200 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El residuo se combinó con bromuro de *p*-nitrobencilo (5,8 g, 26,8 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,4 ml, 16,0 mmoles) en 65 ml de benceno, y se agitó a 50 °C durante 20 horas. Después de este periodo, la mezcla heterogénea se filtró por gravedad y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se combinó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 N (2 x 25 ml) y NaHCO₃ sat. (2 x 25 ml), y la disolución de CH₂Cl₂ resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida en sílice (0-10 % de EtOAc/hexano) dando 3,61 g (95 %) del producto intermedio.

Etapa 2



20 **Éster 4-nitro-bencílico de ácido 6-clorosulfonil-indano-1-carboxílico:** a una disolución de éster 4-nitro-bencílico de ácido indano-1-carboxílico (2,3 g, 8,1 mmoles) en CHCl₃ anhidro (13 ml) a -20 °C se añadió ácido clorosulfónico (2,8 g, 24,0 mmoles) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se combinó la mezcla de reacción con agua con hielo y la fase resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La fase de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (0-30 % de EtOAc/Hex) dando 0,84 g (27 %) de éster 4-nitro-bencílico de ácido 6-clorosulfonil-indano-1-carboxílico.

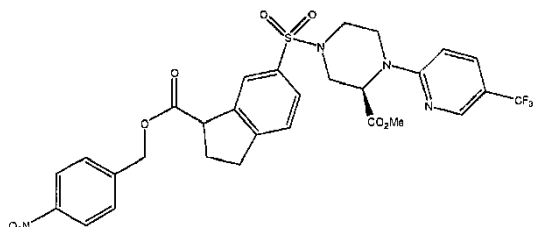
Etapa 3



30 **Éster 3-metílico de éster 1-*terc*-butílico de ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1,3-dicarboxílico:** se disolvieron éster 1-*terc*-butílico de ácido 3-metil-piperazin-1,3-dicarboxílico (120 mg, 0,49 mmoles) y 2-bromo-5-trifluorometil-piridina (133 mg, 0,59 mmoles) en 2,0 ml de tolueno anhidro (desgasificado). En un vial separado equipado con septo se dispusieron tri(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (22 mg, 0,024 mmoles), cloruro de 1,3-bis(2,6-di-*i*-propilfenil)imidazolío (42 mg, 0,1 mmoles) y *t*-butóxido de sodio (57 mg, 0,59 mmoles). Este vial «catalítico» se equipó con una barra de agitación magnética y se lavó con nitrógeno seco. A continuación, se

transfirió la disolución de reactante al vial «catalítico» y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. Después de este periodo, la mezcla se combinó con 20 ml de hexano/EtOAc (2:1) y se pasó a través de una almohadilla de Celite. El filtrado resultante se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (0-20 % de EtOAc/hexano) dando 110 mg (58 %) de éster 3-metilico de éster 1-*terc*-butílico de ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1,3-dicarboxílico.

Etapa 4

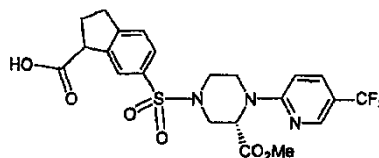


Éster metílico de ácido 4-[3-(4-nitro-benciloxicarbonil)-indano-5-sulfonyl]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico: se combinó éster 3-metilico de éster 1-*terc*-butílico de ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1,3-dicarboxílico (110 mg, 0,28 mmoles) con 2,0 ml de 25 % de TFA/ CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 10 ml) y salmuera. La fase de CH₂Cl₂ resultante se secó sobre NaSO₄ anhidro y se evaporó a vacío dando la amina en bruto. La amina en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (0-10 % de MeOH/ CH₂Cl₂) dando 77 mg (94 %) de éster metílico de ácido (R)-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico como un residuo amarillo. Este material se combinó con el éster 4-nitro-bencilico de ácido 6-clorosulfonyl-indano-1-carboxílico de la Etapa 2 (102 mg, 0,27 mmoles) y trietilamina (46 µl, 0,33 mmoles) en 2,0 ml de THF anhidro, y se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de este periodo, la mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo resultante se combinó con 30 ml de benceno. Se filtró la mezcla heterogénea resultante con lavados de benceno. Entonces, se evaporó a vacío el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (0-30 % de EtOAc/hexano) dando éster metílico de ácido 4-[3-(4-nitro-benciloxicarbonil)-indano-5-sulfonyl]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico.

Etapa 5

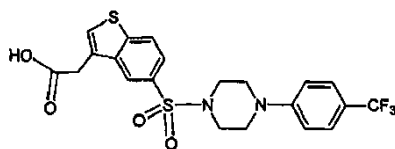
Éster metílico de ácido (R)-4-(3-carboxi-indano-5-sulfonyl)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico: se combinó el éster metílico de ácido 4-[3-(4-nitro-benciloxicarbonil)-indano-5-sulfonyl]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico (87 mg, 0,14 mmoles) obtenido de la Etapa 4 con 10 % de Pd/C (75 mg), ciclohexadieno (260 µl, 2,8 mmoles) y 2,0 ml de etanol dentro de un vial con tapa de teflón de 8 ml. Esta mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h y a continuación se pasó a través de un tapón de Celite (con lavados de MeOH). Se evaporó a vacío el filtrado resultante, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (0-10 % de MeOH/CH₂Cl₂) dando éster metílico de ácido (R)-4-(3-carboxi-indano-5-sulfonyl)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, 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). ESEM (M+H): 514,0

EJEMPLO 40



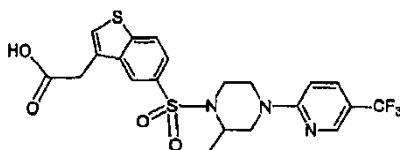
Éster metílico de ácido (S)-4-(3-carboxi-indano-5-sulfonyl)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico: se preparó el compuesto de éster metílico de ácido (S)-4-(3-carboxi-indano-5-sulfonyl)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-carboxílico según el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 39. RMN ¹H (400 MHz, 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). ESEM (M+H): 514,0

EJEMPLO 41 *



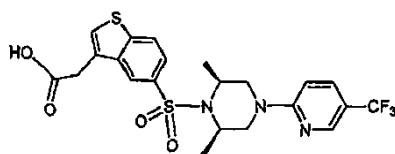
5 **Ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético:** se preparó el compuesto ácido {5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 37 usando 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 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).

EJEMPLO 42 *



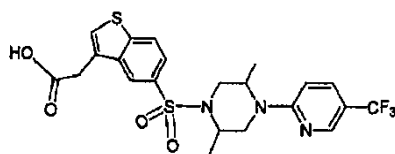
10 **Ácido {5-[2-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético:** se preparó el compuesto ácido {5-[2-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 37 usando 3-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 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).

EJEMPLO 43 *



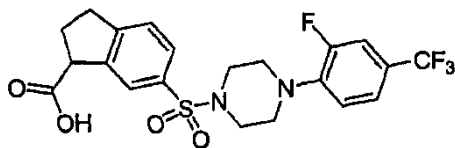
15 **Ácido {5-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético:** se preparó el compuesto ácido {5-[2,6-dimetil-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 37 usando cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 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).

EJEMPLO 44 *



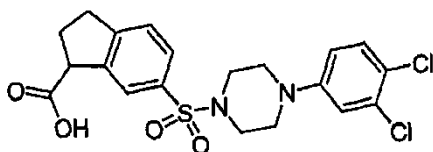
25 **Ácido {5-[2,5-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético:** se preparó el compuesto ácido {5-[2,5-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 37 usando 2,5-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 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).

EJEMPLO 45



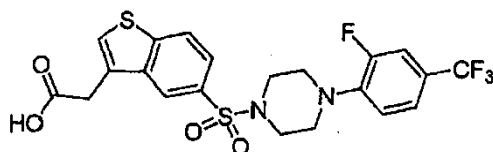
30 **Ácido 6-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (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); CL-EM 472,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 46

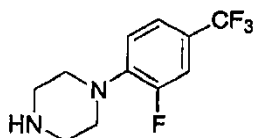


5 **Ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34-7,29 (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); CL-EM 455,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 47 *



10 **Ácido {5-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético**

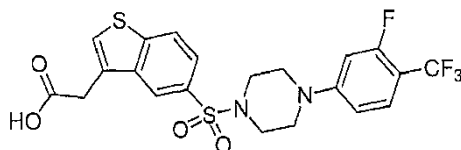
Etapa 1

15 **1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina:** se sintetiza el compuesto 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina según el procedimiento resumido en el Ejemplo 26, etapas 1 y 2, usando 1-piperazin-carboxilato de *t*-butilo y 1-bromo-2-fluoro-4-trifluorometil-benceno.

Etapa 2

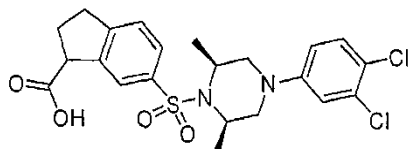
20 **Ácido {5-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético:** se sintetizó el compuesto ácido {5-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético según el procedimiento en el Ejemplo 37 usando la 1-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-piperazina obtenida en la Etapa 1 anterior. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 502,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 48 *



25 **Ácido {5-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético:** se sintetizó el compuesto ácido {5-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético según el procedimiento descrito en el Ejemplo 47. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 502,5 (M+1)⁺.

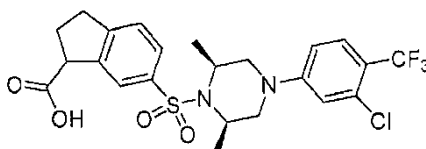
EJEMPLO 49



30 **Ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el

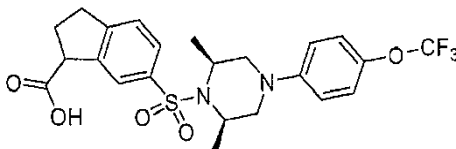
compuesto ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-2,6-cis-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2,6-cis-dimetil-piperazina y 4-bromo-1,2-dicloro-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 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); CL-EM 483,4 (M+1)⁺.

EJEMPLO 50



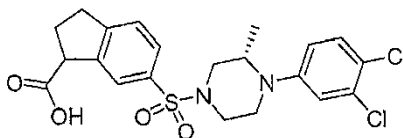
Ácido 6-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2,6-cis-dimetil-piperazina y 4-bromo-2-cloro-1-trifluorometil-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 516,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 51



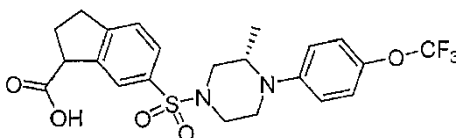
Ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[2,6-cis-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando cis-2,6-dimetil-piperazina y 1-bromo-4-trifluorometoxi-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 498,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 52



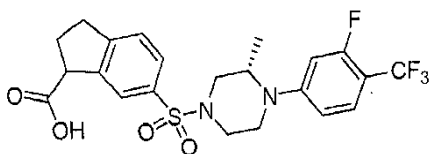
Ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-3-(S)-metil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-3-(S)-metil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico ácido según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando éster *tert*-butílico de ácido 3-(S)-metil-piperazin-1-carboxílico y 4-bromo-1,2-dicloro-benceno. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM 469,4 (M+1)⁺.

EJEMPLO 53



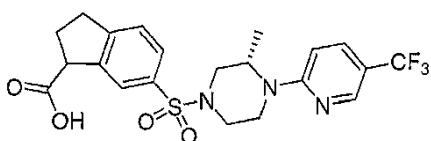
Ácido 6-[3-(S)-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[3-(S)-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando éster *tert*-butílico de ácido 3-(S)-metil-piperazin-1-carboxílico y 1-bromo-4-trifluorometoxi-benceno. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM 484,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 54



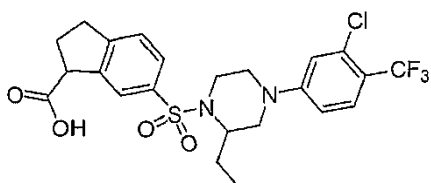
5 **Ácido 6-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-(S)-Metil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-(S)-Metil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando éster *terc*-butílico de ácido 3-(S)-metil-piperazin-1-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 486,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 55



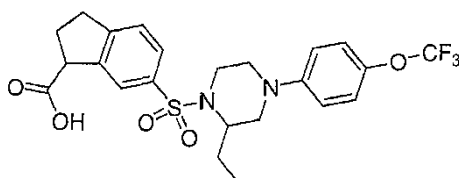
10 **Ácido 6-[3-(S)-metil-4-(5-trifluorometil-fenil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[3-(S)-metil-4-(5-trifluorometil-fenil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando éster *terc*-butílico de ácido 3-(S)-metil-piperazin-1-carboxílico y 2-bromo-5-trifluorometil-piridina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 469,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 56



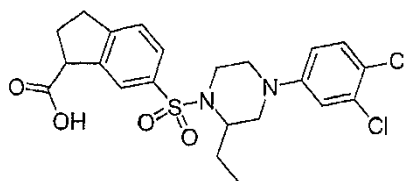
20 **Ácido 6-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-2-etil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-2-etil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2-etil-piperazina y 4-bromo-2-cloro-1-trifluorometil-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 516,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 57



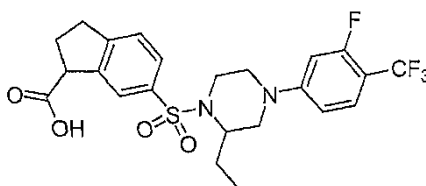
30 **Ácido 6-[2-etil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[2-etil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2-etil-piperazina y 1-bromo-4-trifluorometoxi-benceno. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM 498,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 58



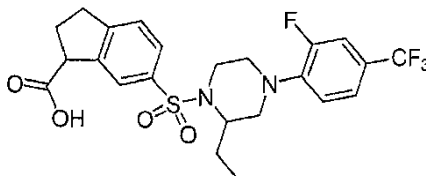
5 **Ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-2-etil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-2-etil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2-etil-piperazina y 4-bromo-1,2-dicloro-benceno. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM 483,4 (M+1)⁺.

EJEMPLO 59



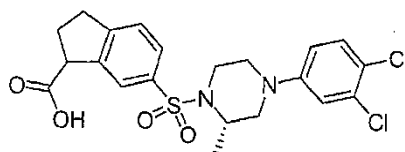
10 **Ácido 6-[2-etil-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[2-etil-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2-etil-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 500,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 60



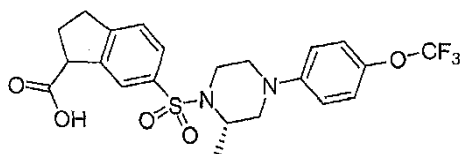
20 **Ácido 6-[2-etil-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[2-etil-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2-etil-piperazina y 1-bromo-2-fluoro-4-trifluorometil-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 500,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 61



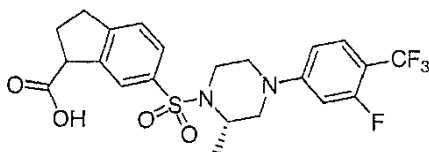
25 **Ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-(S)-metil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3,4-dicloro-fenil)-(S)-metil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2-(S)-metil-piperazina y 4-bromo-1, 2-dicloro-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 469,4 (M+1)⁺.

EJEMPLO 62



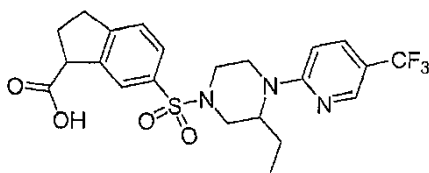
5 **Ácido 6-[2-(S)-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[2-(S)-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2-(S)-metilpiperazina y 1-bromo-4-trifluorometoxi-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 484,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 63



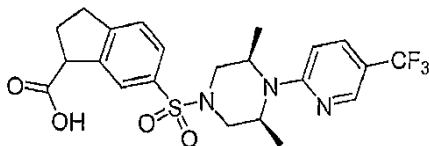
10 **Ácido 6-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2-(S)-metil-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 486,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 64



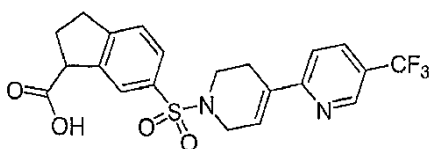
20 **Ácido 6-[3-etil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[3-etil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando éster *terc*-butílico de ácido 3-etil-piperazin-1-carboxílico y 2-bromo-5-trifluorometil-piridina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 483,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 65



25 **Ácido 6-[cis-3,5-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[cis-3,5-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando éster *terc*-butílico de ácido 3,5-cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico y 2-bromo-5-trifluorometil-piridina. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM 483,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 66



Ácido 6-(5-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[2,4]bipiridinil-1-sulfonil)-indano-1-carboxílicoEtapa 1

5 Se purgó una disolución de 2-yodo-5-trifluorometilpiridina (2,2 g, 8,0 mmoles) y ácido piridil-4-borónico (1,0 g, 8,8 mmoles) en MeOH (8 ml) y tolueno (30 ml) con nitrógeno durante 5 min, seguido por la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,2 g) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (4 ml). Entonces se calentó a reflujo la mezcla durante 7 h. Después de enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se retiraron los sólidos por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera. Se concentró a vacío la disolución orgánica y se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto deseado (0,4 g) como un polvo amarillo claro.

Etapa 2

10 A una disolución del compuesto de la Etapa 1 (0,23 g, 1,1 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió bromuro de bencilo (0,2 g, 1,2 mmoles). Entonces se calentó la mezcla a 95 °C durante 8 h. Después de enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente éter (500 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. Se retiró por filtración un producto cristalino amarillo claro y se secó dando el compuesto deseado (0,2 g).

Etapa 3

15 A una disolución del producto de la Etapa 2 (0,2 g) en MeOH (10 ml) a -52 °C se añadió NaBH₄ (0,1 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se concentró a vacío la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en éter (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el disolvente dando el compuesto deseado (150 mg) como un sólido amarillo.

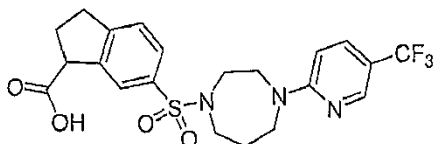
Etapa 4

20 A una disolución del producto de la Etapa 3 (150 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -52 °C se añadió cloroformiato de etilo (0,3 g) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min. Se concentró a vacío la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y trietilamina (0,5 ml), y se añadió 2-(5-clorosulfonil-2-metilfenil)acetato de metilo (0,3 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna proporcionando el compuesto deseado (100 mg) como un sólido blanco.

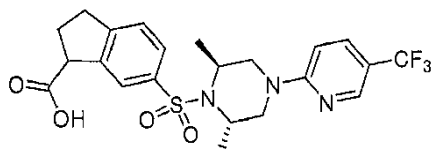
Etapa 5

30 A una disolución del producto de la Etapa 4 (100 mg) en THF a 0 °C se añadió una disolución 2 M de NaOH (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que se consumió todo el material de partida. Se concentró a vacío la mezcla de reacción. El residuo se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. Se secó la disolución orgánica sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró a vacío dando el compuesto del título (60 mg). RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM 452,5 (M+1)⁺.

35

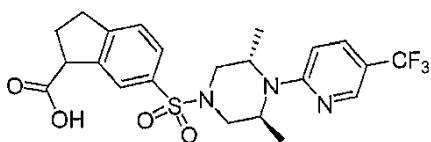
EJEMPLO 67

40 **Ácido 6-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,4]diazepano-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,4]diazepano-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando [1,4]diazepano y 2-bromo-5-trifluorometil-piridina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 469,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 68

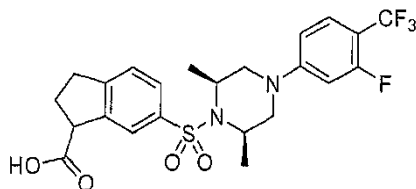
5 **Ácido 6-[trans-2,6-(S,S)-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[trans-2,6-(S,S)-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1 y 3, usando 2,6-(S,S)-dimetil-piperazina y 2-bromo-5-trifluorometil-piridina. RMN ¹H (mezcla de diaestereómeros ~1:1, 400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 483,8 (M+1)⁺.

EJEMPLO 69



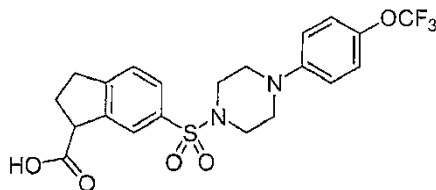
10 **Ácido 6-[trans-3,5-(S,S)dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[trans-3,5-(S,S)dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando éster *tert*-butílico de ácido 3,5-(S,S)-dimetil-piperazin-1-carboxílico y 2-bromo-5-trifluorometilpiridina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃O) 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); CL-EM 483,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 70



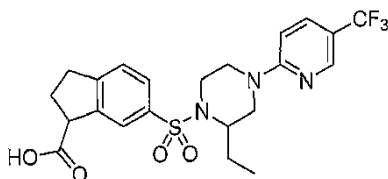
20 **Ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 63 usando 3,5-cis-dimetil-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, 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).

EJEMPLO 71



25 **Ácido 6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 26 usando 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); CL-EM 471,5 (M+1)⁺.

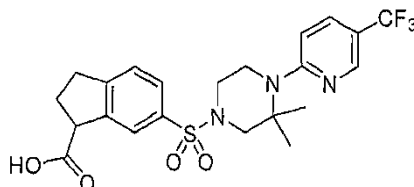
EJEMPLO 72



35 **Ácido 6-[2-etil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 6-[2-etil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 26, Etapa 1 (usando 2-etil-piperazina y 2-cloro-5-trifluorometil-piridina) y Etapa 3 (usando 3-etil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); CL-EM 484,0(M+1)⁺.

EJEMPLO 73

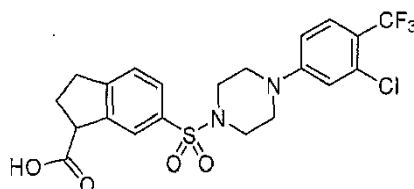


5

Ácido 6-[3,3-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[3,3-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 26 usando 2,2-dimetil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (s a, 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); CL-EM 483,9 (M+1)⁺.

10

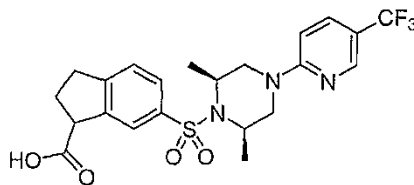
EJEMPLO 74



Ácido 6-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 6-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 26 usando 1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); CL-EM 489,5 (M+1)⁺.

15

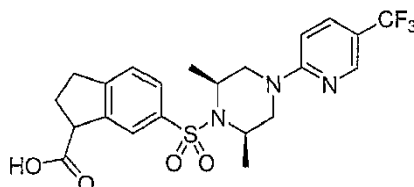
EJEMPLO 75



20

Enantiómero individual de ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico: se obtuvo este enantiómero individual de ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico por separación por HPLC quiral (chiralcel OD-H 0,46 x 15 cm Hex/IPA 96:4 (v/v) con 0,1 % de TFA, caudal 1 ml/min) del racemato. CL-EM 482,1 (M-1)⁻.

EJEMPLO 76

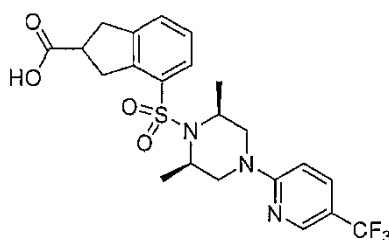


25

Enantiómero individual de ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico: se obtuvo este enantiómero individual de ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-1-carboxílico por separación por HPLC quiral (chiralcel OD-H 0,46 x 15 cm Hex/IPA 96:4 (v/v) con 0,1 % de TFA, caudal 1 ml/min) del racemato. CL-EM 482,0 (M-1)⁻.

30

EJEMPLO 77



Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico

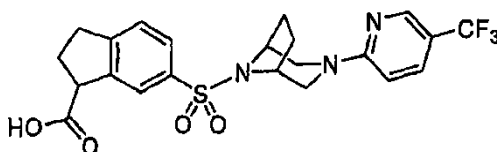
Etapa 1

5 **cis-3,5-Dimetil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina:** se sintetizó el compuesto cis-3,5-dimetil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando cis-2,6-dimetil-piperazina.

Etapa 2

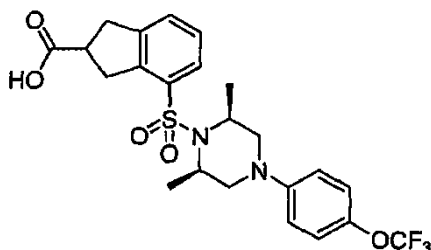
10 **Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 79 usando 4-clorosulfonil-2-carboxilato de metilo y cis-3,5-dimetil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina obtenido de la Etapa 1 anterior. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); CL-EM 483,8 (M+1)⁺.

EJEMPLO 78 *



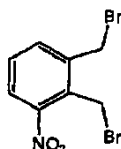
15 **Ácido 4-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 4-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 26 usando éster *tert*-butílico de ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico y 2-cloro-5-trifluorometil-piridina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 482,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 79



Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico

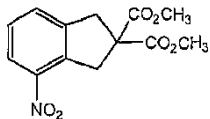
25 Etapa 1



30 **1,2-Bis(bromometil)-3-nitrobenzene:** se cargó un matraz de 1 litro con 1,2-dimetil-3-nitrobenzene (20 g, 0,13 moles), N-bromosuccinimida (50 g, 0,28 moles), azobis(isobutironitrilo) (5 g, 3,0 mmoles) y 200 ml de diclorometano. Ésta se irradió con una lámpara de inundación de 120 vatios para afectar el suave reflujo bajo nitrógeno durante 18 horas. Entonces se enfrió la mezcla y se retiró por filtración la succinimida precipitada. El

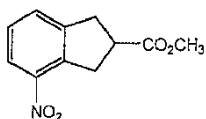
filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (5 %-50 % de CH_2Cl_2 en hexanos) dando 2,6 g de sólido blanco (64 %).

Etapa 2



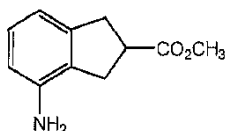
- 5 **4-Nitroindano-2,2-dicarboxilato de dimetilo:** a una disolución con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente, a 5,0 ml de metanol en 15,0 ml de éter se añadió 60 % de hidruro de sodio (,84 g, 0,021 moles) en porciones pequeñas. Después de completarse la adición, se agitó la disolución casi clara e incolora durante 5 minutos. A ella se añadieron entonces 1,3 g de malonato de dimetilo, dando una disolución incolora ligeramente turbia. A ésta se añadió rápidamente una suspensión de 3,1 g de 1,2-bis(bromometil)3-nitrobenceno, que inmediatamente dio un precipitado suspenso en una disolución verde oscura. Ésta se retiró por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó sobre sílice (20 %-100 % CH_2Cl_2 en hexanos) dando 1,93 g de sólido blanquecino (67 %).

Etapa 3



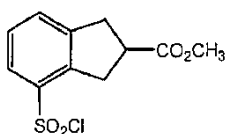
- 15 **4-Nitroindano-2-carboxilato de metilo:** se calentó a 160 °C una mezcla de 4-nitroindano-2,2-dicarboxilato de dimetilo (4,84 g, ,0167 moles), cloruro de litio (0,84 g, 0,0198 moles), 1,1 ml de agua y 18 ml de sulfóxido de dimetilo bajo nitrógeno durante dos horas. Entonces se dejó enfriar y se retiró el sulfóxido de dimetilo bajo alto vacío. El residuo se purificó sobre sílice (10 %-100 % de CH_2Cl_2 en hexanos) dando 2,5 g de sólido blanco (65 %).

Etapa 4



- 20 **4-Aminoindano-2-carboxilato de metilo:** se agitó una mezcla de 4-nitroindano-2-carboxilato de metilo (2,4 g, 0,11 moles) y 10 % de paladio sobre carbono (1,1 g, 0,01 moles) en acetato de etilo (15 ml) bajo 55 PSI de hidrógeno durante 1 hora. Entonces se filtró y el filtrado se concentró dando 2,07 g de sólido blanco (100 %).

Etapa 5

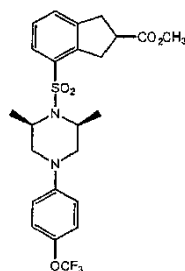


- 25 **4-Clorosulfonil-indano-2-carboxilato de metilo:** se enfrió una mezcla de 4-aminoindano-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 0,013 moles), 12,5 ml de acetonitrilo y 12,5 ml de H_2O a -5 °C en un baño de sal con hielo. A ésta se añadieron 2,6 ml de HCl concentrado (0,014 moles). A ésta se añadió gota a gota durante 20 minutos una disolución de 1,0 g de nitrito de sodio (0,021 moles) en 5 ml de agua. Después de completarse la adición, se agitó la disolución durante 20 minutos. Entonces se transfirió a un embudo de adición de encamisado enfriado con agua con hielo. La disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada bajo nitrógeno a 55 °C de 4,2 g de tioxantato de potasio (0,026 moles) en 20 ml de H_2O . A medida que tuvo lugar la adición, subió a la parte superior una capa oscura de la disolución de iones de diazonio que no se añadió. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 55 °C durante 30 minutos, entonces se dejó enfriar y se extrajo con 40 ml de acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se concentró. El residuo se cargó sobre 80 ml de gel de sílice que se cargó en suspensión en hexanos. Éste se eluyó con 100 ml de hexanos, a continuación 1 %-50 % de CH_2Cl_2 en hexanos en fracciones de 50 ml dando 1,3 g de aceite de color ámbar (33 %).

- 30 Se agitó vigorosamente una mezcla de 3,6 g del compuesto anterior en 30 ml de CCl_4 y 10 ml de H_2O y se enfrió hasta 3 °C. Se burbujeó gas cloro a través a una tasa tal que la temperatura permaneciera por debajo de 10 °C. Después de que se completara la conversión, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron dando 4,0 g de aceite amarillo (100 %).

40

Etapa 6



5 **Éster 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-metilico:** se calentó una mezcla de 4-clorosulfonil-indano-2-carboxilato de metilo (2,13 g, 0,0078 moles) obtenido en la Etapa 6, cis-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidina (3,0 g, 0,0109 moles) obtenida del Ejemplo 51, 20 ml de acetonitrilo y 3,0 g de K₂CO₃ (0,0217 moles) a 60 °C bajo nitrógeno con agitación durante 20 horas. Entonces se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (5 %-50 % de EtOAc en hexanos) dando 2,64 g de aceite amarillo viscoso (66 %).

Etapa 7

10 **Ácido 4-[cis-2,6-Dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** a una disolución de éster 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-metilico (2,64 g, 0,0052 moles) en la cantidad mínima de THF (aprox. 15 ml) se añadió una disolución de 0,14 g de LiOH (0,0057 moles) en la cantidad mínima de agua (aprox. 2,5 ml). Esta se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El examen por HPLC mostró que la reacción estaba el 85 % completa, por lo que se añadieron 0,020 g de LiOH adicionales (0,125 eq. total) y la agitación continuó durante 3 horas. Entonces se concentró para retirar el THF y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se trató con 0,54 ml de HCl conc. Entonces se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró dando 2,38 g de sólido amorfo amarillo (93 %).

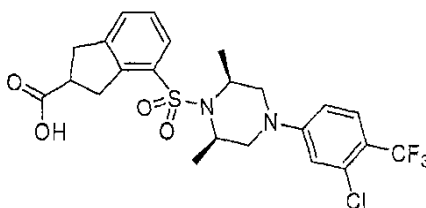
EJEMPLO 80

20 Se obtuvo un enantiómero individual del Ejemplo 79 por separación por HPLC quiral (chiralpak ASH 0,46 x 15 cm Hex/IPA 94:6 (v/v) con 0,1 % de TFA, caudal 1 ml/min) del racemato. CL-EM 497,1 (M-1):

EJEMPLO 81

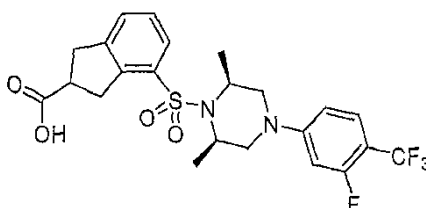
Se obtuvo un enantiómero individual del Ejemplo 79 por separación por HPLC quiral (chiralpak ASH 0,46 x 15 cm Hex/IPA 94:6 (v/v) con 0,1 % de TFA, caudal 1 ml/min) del racemato. CL-EM 497,1 (M-1):

EJEMPLO 82

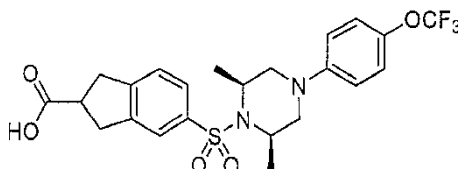


25 **Ácido 4-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico acoplado el 4-clorosulfonil-2-carboxilato de metilo obtenido del Ejemplo 79, Etapa 5, y 1-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-cis-3,5-dimetil-piperazina usada en el Ejemplo 50. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 517,0 (M+1)⁺.

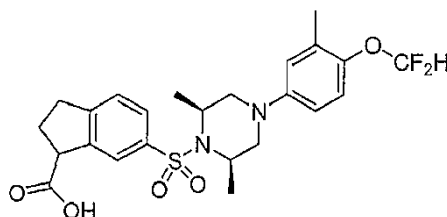
EJEMPLO 83



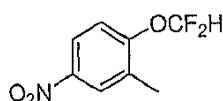
Ácido 4-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico de un modo similar a como se describe en el Ejemplo 82. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 500,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 84

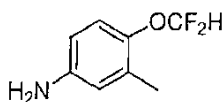
Ácido 5-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 5-[2,6-cis-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y cis-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina (preparada por el procedimiento resumido en el Ejemplo 26, Etapa 1, usando 2,6-cis-dimetil piperazina y 1-bromo-4-trifluorometoxi-benceno). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 499,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 85

Ácido 6-[4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico

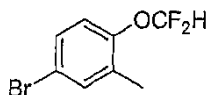
Etapa 1

1-Difluorometoxi-2-metil-4-nitrobenceno: a una disolución de 2-metil-4-nitrofenol (14 g, 91,50 mmoles) en dimetilformamida (120 ml) y agua (25 ml) se añadió Cs₂CO₃ (41,8 g, 128,22 mmoles) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (32 g, 209,84 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y posteriormente durante 3 horas adicionales a 100 °C. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de la adición de 100 ml de H₂O. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (4X 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2X 150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 16 g (86 %) de 1-(difluorometoxi)-2-metil-4-nitrobenceno.

Etapa 2

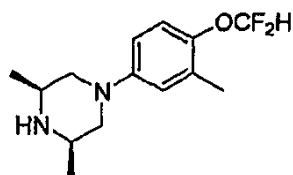
4-Amino-1-difluorometoxi-2-metil-benceno: a una disolución de 1-(difluorometoxi)-2-metil-4-nitrobenceno (10 g, 48,28 mmoles) en etanol (150 ml) y agua (150 ml) se añadió polvo de hierro (12 g, 214,29 mmoles). Se añadió gota a gota con agitación ácido acético (cantidad cat.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se retiraron por filtración los sólidos. Se retiraron a vacío los volátiles y la disolución acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío proporcionando 8 g (95 %) de 4-amino-1-difluorometoxi-2-metil-benceno.

Etapa 3



4-Bromo-1-difluorometoxi-2-metil-benceno: a una disolución con agitación de 4-amino-1-difluorometoxi-2-metil-benceno (5 g, 28,90 mmoles) en HBr (20 ml) y agua (20 ml) a 0 °C se añadió una disolución de nitrito de sodio (2,07 g, 30,00 mmoles) en H₂O (10 ml) gota a gota durante un periodo de 20 minutos. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Entonces se añadió bromuro de cobre (I) (4 g, 27,87 mmoles) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (1 X 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron proporcionando 2,5 g (37 %) de 4-bromo-1-(difluorometoxi)-2-metilbenceno.

Etapa 4

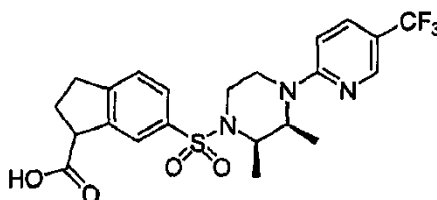


1-(4-Difluorometoxi-3-metil-fenil)-cis-3,5-dimetil-piperazina: a 4-bromo-1-(difluorometoxi)-2-metilbenceno (2,36 g, 10,00 mmoles) en tolueno (50 ml) se añadió cis-2,6-dimetilpiperazina (5 g, 58,14 mmoles), Pd(OAc)₂ (120 mg, 0,53 mmoles), BINAP (380 mg, 0,61 mmoles) y t-BuOK (2,2 g, 19,64 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a 80 °C. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con H₂O (2 X 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) dando 1,1 g (41 %) de 1-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)-3,5-dimetilpiperazina.

Etapa 5

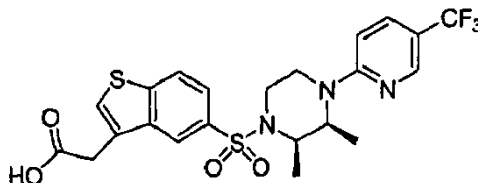
Ácido 6-[4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 6-[4-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 usando éster metílico de ácido indano-1-carboxílico. RMN ¹H (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).

EJEMPLO 86



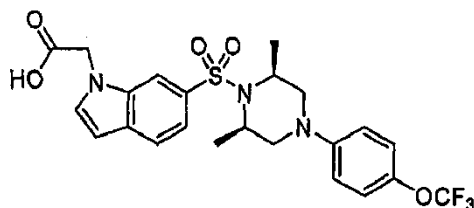
Ácido 6-[2,3-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 6-[2,3-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico según el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 23. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 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).

EJEMPLO 87 *



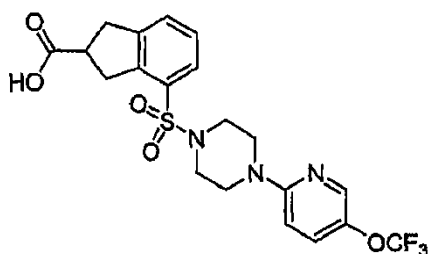
Ácido {5-[2,3-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético: se preparó el compuesto ácido {5-[2,3-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético según el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 37. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 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).

EJEMPLO 88 *



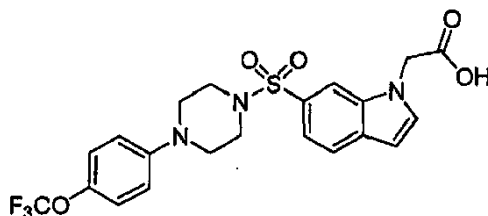
5 **Ácido {6-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético:** se sintetizó el compuesto ácido {6-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético según el procedimiento resumido en el Ejemplo 34 usando la cis-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina del Ejemplo 51. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM 512,6 (M+1)⁺.

EJEMPLO 89



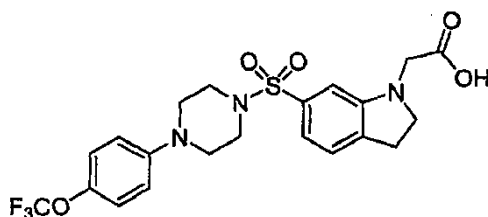
10 **Ácido 4-[4-(5-trifluorometoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico.** Se preparó el compuesto ácido 4-[4-(5-trifluorometoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 79 usando 1-(5-trifluorometoxi-piridin-2-il)-piperazina. RMN ¹H (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).

EJEMPLO 90*



15 **Ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético.** Se preparó éster metílico de ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético a partir de 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina siguiendo los procedimientos resumidos en el Ejemplo 34. Se agitó una mezcla de éster metílico de ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético (45 mg, 0,09 mmoles), LiOH 1 M (2 ml), tetrahydrofurano (6 ml) y metanol (2 ml) a ta durante 3 h. La reacción se vertió en HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron dando ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético: RMN ¹H (400 MHz, 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); EM (ESI): 483,7 (M+H).

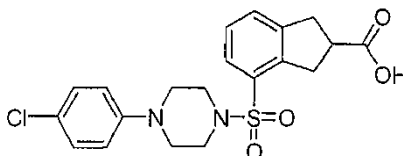
EJEMPLO 91*



25 **Ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-indol-1-il}-acético.** Se añadió trietilsilano (0,13 ml, 0,77 mmoles) a una disolución de éster metílico de ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indol-1-il}-acético (82 mg, 0,16 mmoles) y ácido trifluoroacético (4 ml) a ta. Después de 1 h, se añadió más

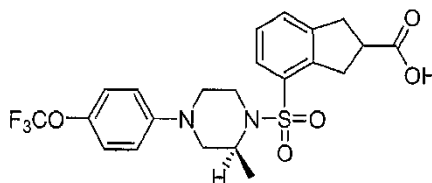
trietilsilano (0,2 ml, 1,2 mmoles). Después de 4 h adicionales, la reacción se vertió en NaOH 1,2 M (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (4:1→3:2; hexanos:acetato de etilo) dando éster metílico de ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-indol-1-il}-acético: EM (ESI): 500,1 (M+H). Se hidrolizó éster metílico de ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-indol-1-il}-acético siguiendo el procedimiento resumido en el Ejemplo 1, Etapa 2, dando ácido {6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-2,3-dihidro-indol-1-il}-acético: RMN ¹H (400 MHz, 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); EM (ESI): 486,1 (M+H).

EJEMPLO 92



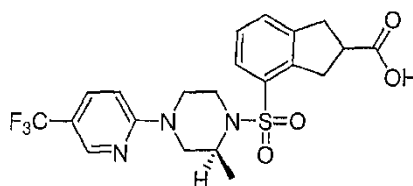
Ácido 4-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. Se preparó el compuesto ácido 4-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico a partir de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina y éster metílico de ácido 4-clorosulfonil-indano-2-carboxílico siguiendo el procedimiento resumido en el Ejemplo 79. RMN ¹H (400 MHz, 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); EM (ESI): 420,9 (M+H).

EJEMPLO 93



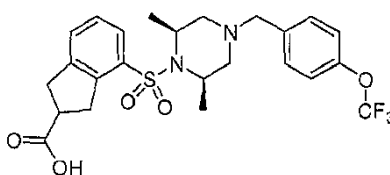
Ácido 4-[2-(S)-metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. Se preparó el compuesto ácido 4-[2-(S)-Metil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico a partir de 3-(S)-metil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina y éster metílico de ácido 4-clorosulfonil-indano-2-carboxílico siguiendo el procedimiento resumido en el Ejemplo 79. RMN ¹H (400 MHz, 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); EM (ESI): 485,3 (M+H).

EJEMPLO 94



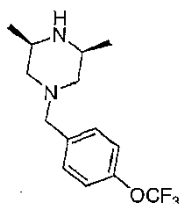
Ácido 4-[2-(S)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. Se preparó el compuesto ácido 4-[2-(S)-metil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico a partir de 3-(S)-metil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y éster metílico de ácido 4-clorosulfonil-indano-2-carboxílico siguiendo el procedimiento resumido en el Ejemplo 79. RMN ¹H (400 MHz, 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); EM (ESI): 470,0 (M+H).

EJEMPLO 95



Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico

Etapa 1

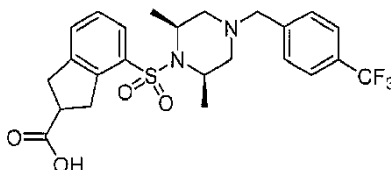


cis-3,5-Dimetil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazina: a una disolución de 4-(trifluorometoxi)-benzaldehído (776 μ l, 4,38 mmoles) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió cis-2,6-dimetil piperazina (1,0 g, 8,77 mmoles). Después de 1 hora se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,45 g, 8,77 mmoles) a la mezcla. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. Se concentró la reacción a vacío, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con HCl 1 N (2 X 50 ml). Entonces se neutralizó la fase acuosa con NaOH y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando cis-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazina (1,01 g, 80 %). RMN ^1H (400 MHz, 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); CL-EM 289,5 (M+1) $^+$.

Etapa 2

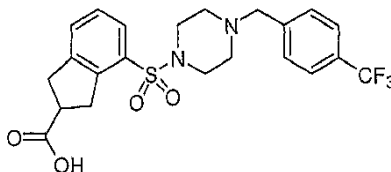
Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxil-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 79 usando cis-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazina. RMN ^1H (400 MHz, 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); CL-EM 497,5 (M+1) $^+$.

EJEMPLO 96



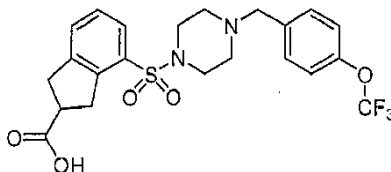
Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 95, usando 4-(trifluorometil)-benzaldehído. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78-7,62 (m, 5H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,21-2,15 (m, 2H), 3,52-3,36 (m, 5H), 3,34-3,22 (m, 4H), 1,52 (d, 6H); CL-EM 497,5 (M+1) $^+$.

EJEMPLO 97



Ácido 4-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 95, usando piperazina y 4-(trifluorometil)-benzaldehído. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82-7,73 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 5H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 6H); CL-EM 469,5 (M+1) $^+$.

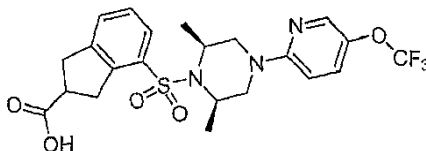
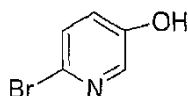
EJEMPLO 98



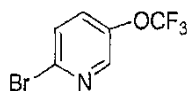
Ácido 4-[4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 95,

usando piperazina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70-7,60 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 5H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 6H); CL-EM 484,9 (M+1)⁺.

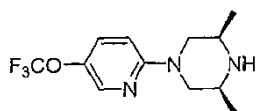
EJEMPLO 99

5 **Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico**Etapa 1

10 **2-Bromo-piridin-5-ol:** a una disolución de ácido 6-bromopiridin-3-ilborónico (9,5 g, 43,48 mmoles) en THF (180 ml) se añadió oxidol (8,8 g, 98,35 mmoles) gota a gota con agitación a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota ácido acético (5,6 g, 93,33 mmoles) con agitación a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se precipitó después de la adición de NaHSO₃ y NaHCO₃. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se concentró dando 7 g (88 %) de 2-bromo-piridin-5-ol.

Etapa 2

15 **2-Bromo-5-trifluorometoxi-piridina:** en un tubo cerrado de 50 ml se dispuso 6-bromopiridin-3-ol (2,5 g, 14,37 mmoles), perclorometano (6,6 g, 42,86 mmoles) y pentafluoruro de antimonio (101 g, 465,44 mmoles). La disolución resultante se calentó a 150 °C durante 8 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se neutralizó con KOH saturado. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2) y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se concentró proporcionando 0,1 g (2,9 %) de 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina.

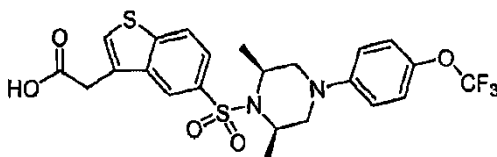
Etapa 3

25 **cis-3,5-Dimetil-1-(5-trifluorometoxi-piridin-2-il)-piperazina:** se sintetizó el compuesto cis-3,5-dimetil-1-(5-trifluorometoxi-piridin-2-il)-piperazina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina y cis-2,6-dimetilpiperazina.

Etapa 4

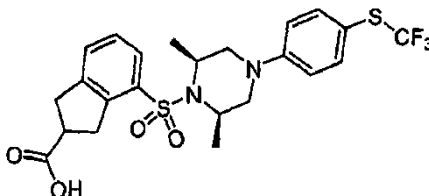
30 **Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 79. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 500,5 (M+1)⁺.

EJEMPLO 100 *



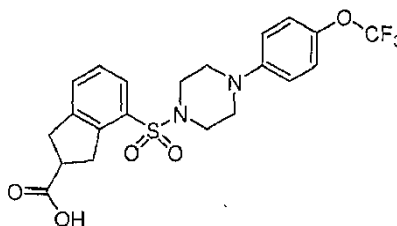
Ácido {5-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético: se sintetizó el compuesto ácido {5-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-benzo[b]tiofen-3-il}-acético según el procedimiento en el Ejemplo 47, usando cis-2,6-dimetilpiperazina y 1-bromo-4-trifluorometoxibenceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 528,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 101



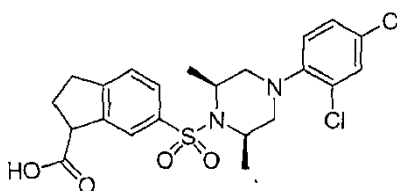
Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 26, usando cis-2,6-dimetilpiperazina y 1-bromo-4-(trifluorometilsulfanil)-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,41-3,22 (m, 3H), 2,91 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 1,45 (d, 6H); CL-EM 514,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 102



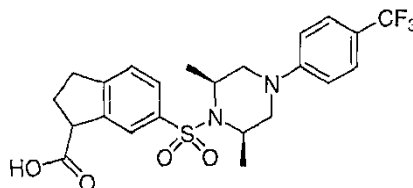
Ácido 4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto 4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico ácido según el procedimiento en el Ejemplo 26 usando 1-bromo-4-(trifluorometoxi)-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (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); CL-EM 470,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 103



Ácido 6-[4-(2,4-dicloro-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 6-[4-(2,4-dicloro-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 26. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

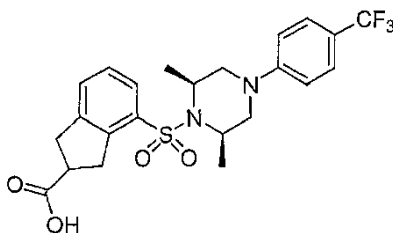
EJEMPLO 104



Ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 6-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-1-carboxílico siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 26. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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

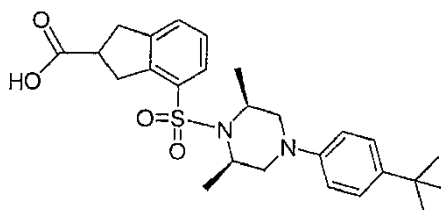
(m, 2H), 1,44 (d, 6H).

EJEMPLO 105



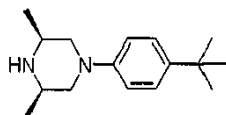
5 **Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se preparó el compuesto ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 79. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 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).

EJEMPLO 106



10 **Ácido 4-[4-(4-terc-butil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico**

Etapa 1

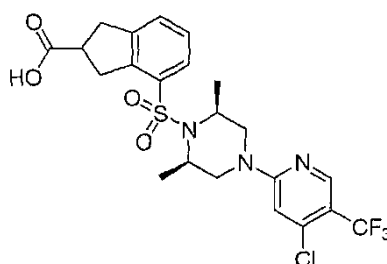


15 **1-(4-terc-Butil-fenil)-cis-3,5-dimetil-piperazina:** a una disolución de cis-2,6-dimetilpiperazina (1 g, 8,7 mmoles) en tolueno (35 ml) se añadió 4-(terc-butil)bromobenceno (1,86 g, 8,7 mmoles), seguido por BINAP (0,81 g, 1,3 mmoles) y *t*-BuONa (1,5 g, 15,6 mmoles) en una porción cada uno. La mezcla resultante se desgasificó dos veces. A la mezcla se añadió Pd₂(dba)₃ (0,79 g, 0,87 mmoles) en una porción y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml), se lavó con agua (1x 100 ml) y salmuera (1x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % de MeOH en diclorometano) proporcionando 0,8 g de 1-(4-terc-butil-fenil)-cis-3,5-dimetil-piperazina. RMN ¹H (400 MHz, 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, a), 1,29 (s, 9H), 1,13 (d, 6H).

Etapa 2

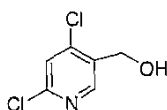
25 **Ácido 4-[4-(4-terc-butil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se sintetizó el compuesto ácido 4-[4-(4-terc-butil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 79 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y la 1-(4-terc-butil-fenil)-cis-3,5-dimetil-piperazina obtenida de la Etapa 1 anterior. RMN ¹H (400 MHz, 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).

EJEMPLO 107



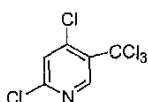
Ácido 4-[4-(4-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico

Etapa 1



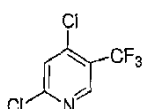
- 5 **(4,6-Dicloro-piridin-3-il)-metanol:** a hidruro de litio y aluminio (2,4 g, 64 mmoles) y cloruro de aluminio (17 g, 128 mmoles) en Et₂O (200 ml) a 0 °C se añadió una disolución de 4,6-dicloronicotinato de metilo (13,1 g, 64 mmoles) en Et₂O (100 ml) gota a gota con agitación. La disolución resultante se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de H₂O/hielo. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (2 X 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío proporcionando 4,5 g (43 %) de
- 10 (4,6-dicloropiridin-3-il)metanol.

Etapa 2



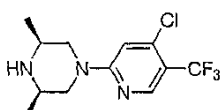
- 15 **2,4-Dicloro-5-triclorometil-piridina:** a una disolución de (4,6-dicloropiridin-3-il)metanol (7 g, 39 mmoles) en CCl₄ (200 ml) se añadió dicloruro de sulfurilo (120 ml) gota a gota con agitación. La disolución resultante se calentó a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla y el pH se ajustó a pH 8 mediante la adición de NaHCO₃ (2 N). La disolución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 1,2 g (12 %) de 2,4-dicloro-5-(triclorometil)piridina.

Etapa 3



- 20 **2,4-Dicloro-5-trifluorometil-piridina:** se calentó un tubo cerrado de 100 ml purgado con nitrógeno que contenía 2,4-dicloro-5-(triclorometil)-piridina (0,9 g, 3,00 mmoles) y SbF₅ (7 g, 30,00 mmoles) a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extinguió por la adición de 50 g de H₂O/hielo después de enfriarse. Se ajustó el pH a pH=8 mediante la adición de NaHCO₃. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío dando 0,5 g (62 %) de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)-piridina.
- 25

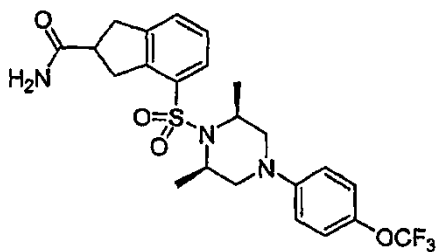
Etapa 4



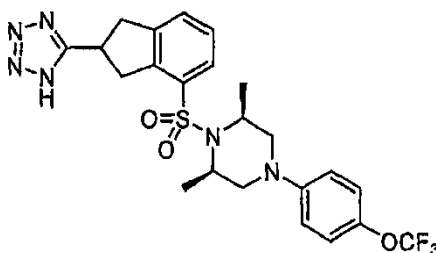
- 30 **1-(4-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-cis-3,5-dimetil-piperazina:** se añadieron 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (800 mg, 3,70 mmoles), 2,6-dimetilpiperazina (800 mg, 7,14 mmoles) y K₂CO₃ (1,0 g, 7,25 mmoles) a dimetilformamida (15 ml). La disolución resultante se calentó durante 2 h a 140 °C. Entonces se inactivó la mezcla de reacción por la adición de 50 ml de agua con hielo y se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Se concentró el disolvente y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice dando 0,2 g (18 %) de 1-(4-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-cis-3,5-dimetilpiperazina.

- 35 Etapa 5

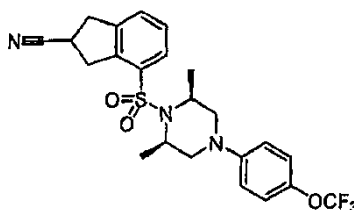
Ácido 4-[4-(4-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se preparó el compuesto ácido 4-[4-(4-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 79 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,86 (s, 1H) 4,22 (m, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,17 (dd, 2H), 1,36 (d, 6H).

EJEMPLO 108 *

Amida de ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. Se añadió cloruro de tionilo (42 µl, 0,577 mmoles) a ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxifenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico (250 mg, 0,502 mmoles) en THF (4 ml) a 50 C durante 1 h y a continuación se concentró. Entonces, la mezcla en bruto se disolvió en THF (4 ml) y se añadió hidróxido de amonio (300 µl). La disolución marrón turbia se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. Entonces se concentró la disolución y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % de MeOH en diclorometano) proporcionando amida de ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico (190 mg, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm. 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). CL-EM: 498,7 (M+1)⁺.

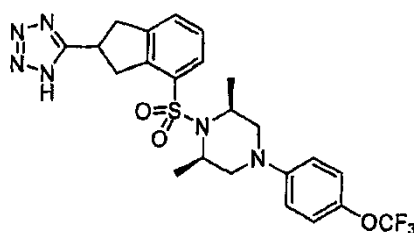
EJEMPLO 109 *

cis-2,6-Dimetil-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-indano-4-sulfonil]-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina

Etapa 1

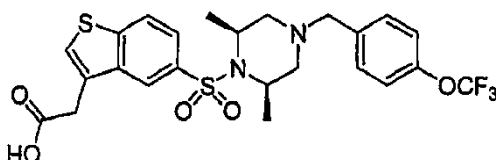
4-[cis-2,6-Dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carbonitrilo. Se añadieron trietilamina (200 µl, 1,4349 mmoles) y oxicluro de fósforo (74 µl, 0,7939 mmoles) a una disolución de amida de ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico (254 mg, 0,5105 mmoles) en dicloroetano (3 ml). La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, entonces se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de EtOAc en hexanos) proporcionando 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carbonitrilo (23 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 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). CL-EM: 480,0 (M+1)⁺.

Etapa 2



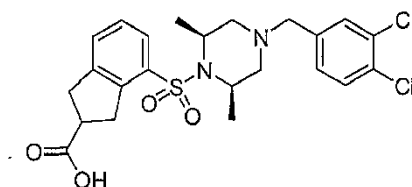
cis-2,6-Dimetil-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-indano-4-sulfonyl]-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina: a una disolución de 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carbonitrilo (23 mg, 0,0440 mmoles) en tolueno (1 ml) se añadió óxido de dibutilestaño (13 mg, 0,0281 mmoles) y azidotrimetilsilano (5 μ l, 0,0377 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 20 h, tras lo cual se añadió una cantidad adicional de óxido de dibutilestaño (13 mg, 0,0281 mmoles) y azidotrimetilsilano (25 μ l, 0,1884 mmoles) y se agitó a 105 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y entonces se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en diclorometano) proporcionando cis-2,6-dimetil-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-indano-4-sulfonyl]-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina (14 mg, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 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). CL-EM: 523,11 (M+1)⁺.

EJEMPLO 110 *



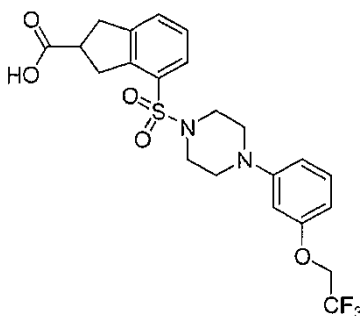
Ácido {5-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]tiofen-3-il)-acético: se sintetizó el compuesto ácido {5-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonyl]-benzo[b]tiofen-3-il)-acético según el procedimiento en el Ejemplo 37 usando éster metílico de ácido (5-clorosulfonyl-benzo[b]tiofen-3-il)-acético y cis-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazina del Ejemplo 95, Etapa 1. RMN ¹H (400 MHz, 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); CL-EM 542,9 (M+1)⁺.

EJEMPLO 111

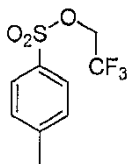


Ácido 4-[3(3,4-dicloro-bencil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico: se sintetizó el compuesto ácido 4-[3(3,4-dicloro-bencil)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 95 usando 3,4-dicloro-benzaldehído. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); CL-EM 499,8 (M+1)⁺.

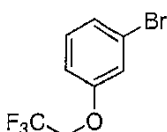
EJEMPLO 112



Ácido 4-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico

Etapa 1

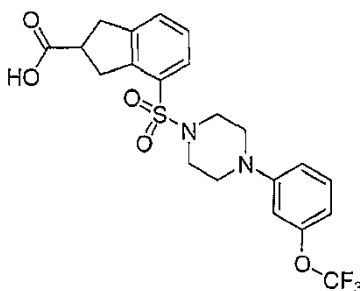
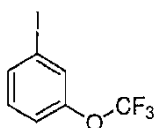
5 **Éster trifluorometílico de ácido tolueno-4-sulfónico:** a una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (5 g, 50,00 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (9,4 g, 49,21 mmoles). Se añadió trietilamina (15 g, 148,51 mmoles) y la disolución resultante se agitó durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y la disolución resultante se extrajo con cloruro de metileno (2 X 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío proporcionando 10 g (78,7 %) de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo.

Etapa 2

10 **1-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno:** a una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3 g, 11,81 mmoles) en dimetilformamida (20 ml) se añadió 3-bromofenol (1 g, 5,78 mmoles) y NaOH (500 mg, 12,50 mmoles). La disolución resultante se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de H_2O (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:20 EtOAc/éter de petróleo) proporcionando 1,1 g (31 %) de 1-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno.

Etapa 3

20 **Ácido 4-{4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-piperazin-1-sulfonil}-indano-2-carboxílico.** Se preparó el compuesto ácido 4-{4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-piperazin-1-sulfonil}-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 26 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico. RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,47 (dd, 1H), 4,45 (q, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,21 (m, 8H).

EJEMPLO 113Etapa 1

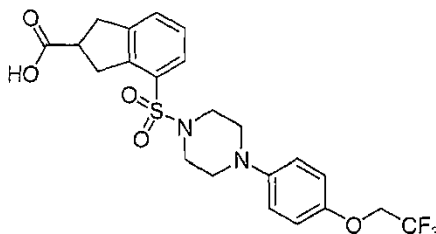
25 **1-Yodo-3-(trifluorometoxi)benceno:** a 3-(trifluorometoxi)benzenamina (17,7 g, 100,00 mmoles) se añadió una disolución de NaNO_2 (7,4 g, 115,62 mmoles) en H_2O (80 ml). Se añadió gota a gota con agitación H_2SO_4 (25 g, 250,00 mmoles) a -5 °C. La disolución resultante se mantuvo a -5 °C durante 15 minutos. A esta disolución se añadió una disolución de KI (20 g, 120,48 mmoles) en H_2O (60 ml) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (2 X 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 4,0 g (14 %) de 1-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno.

Etapa 2

Ácido 4-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. Se preparó el compuesto ácido 4-[4-

(3-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 26 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,61 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,24 (m, 8H).

EJEMPLO 114

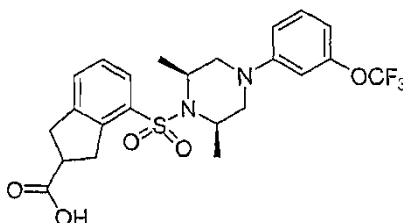


5

Ácido 4-[4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico: se preparó el compuesto 4 ácido -[4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico según el procedimiento resumido en el Ejemplo 112 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y 1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-piperazina. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,61 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (m, 4H) 4,41 (q, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 4H).

10

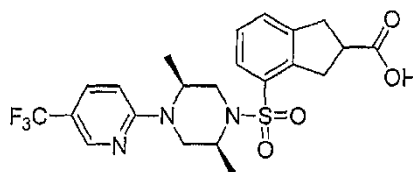
EJEMPLO 115



Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(3-trifluorometoxifenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. Se preparó el compuesto del título según el procedimiento resumido en el Ejemplo 113 usando éster metílico de ácido indano-2-carboxílico y cis-3,5-dimetil-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperazina. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,71 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,81 (dd, 1H), 2,73 (dd, 2H), 1,48 (dd, 6H).

15

EJEMPLO 116



Ácido 4-[2S,5S-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico

20

Etapa 1

2S,5S-Dimetil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina: se calentaron 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (330 mg, 1,8 mmoles), dibromhidrato de 2S,5S-dimetil-piperazina (1,0 g, 3,6 mmoles), carbonato de potasio (2,0 g, 14 mmoles) y DMF (8 ml) a 100 °C bajo nitrógeno durante 9,5 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite con diclorometano, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:0→4:1; diclorometano:metanol) dando 2S,5S-dimetil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina: EM (ESI): 259,8 (M+H).

25

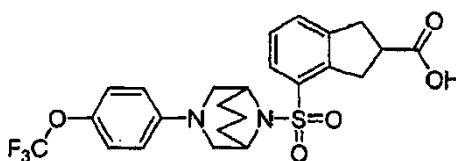
Etapa 2

Éster metílico de ácido 4-[2S,5S-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2(R,S)-carboxílico: se añadió una disolución de éster metílico de ácido 4-clorosulfonil-indano-2(R,S)-carboxílico (250 mg, 0,91 mmoles) y THF (2 ml) a una disolución de 2S,5S-dimetil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (150 mg, 0,58 mmoles), trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmoles) y THF (8 ml) a hasta temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se añadió gel de sílice, y se concentró a vacío la mezcla. La purificación por cromatografía en gel de sílice (99:1→9:1; CH₂Cl₂:metanol) dio éster metílico de ácido 4-[2S,5S-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2(R,S)-carboxílico: EM (ESI): 498,5 (M+H).

35

Etapa 3

5 **Ácido 4-[2S,5S-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se agitó una mezcla de éster metílico de ácido 4-[2S,5S-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico (97 mg, 0,19 mmoles), LiOH 1 N (2 ml), tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (2 ml) a hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se vertió en HCl 1 N (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío dando ácido 4-[2S,5S-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2(R,S)-carboxílico: RMN ¹H (400 MHz, 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 (td ap, 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); EM (ESI): 484,4 (M+H).

EJEMPLO 117 ***Ácido 4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-sulfonil]-indano-2-carboxílico**Etapa 1

15 **Clorhidrato de ácido *cis*-1-bencil-piperidin-2,6-dicarboxílico:** se calentó una mezcla de éster dimetílico de ácido *cis*-1-bencil-piperidin-2,6-dicarboxílico (2,33 g, 8 mmoles) y HCl 6 N (28 ml) a 115 °C durante 14 h. La disolución resultante se enfrió a 0 °C y se agitó durante 2 h. Se filtró el precipitado blanco y se secó dando clorhidrato de ácido *cis*-1-bencil-piperidin-2,6-dicarboxílico: EM (ESI): 264,5 (M+H).

Etapa 2

20 **9-Bencil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-diona:** se añadió 1,1-carbonildiimidazol (CDI; 1,2 g, 7,4 mmoles) a una mezcla de clorhidrato de ácido *cis*-1-bencil-piperidin-2,6-dicarboxílico (1,0 g, 3,34 mmoles) y dioxano (10 ml) a ta bajo N₂. La mezcla se calentó a 100 °C. Después de 15 min, se añadió una disolución de 4-trifluorometoxianilina (600 mg, 3,39 mmoles) y dioxano (2 ml). Después de 2 h adicionales, se añadieron CDI (500 mg, 3,08 mmoles) (precaución: desprendimiento de CO₂). Después de 1 h adicional, se dejó que la reacción se enfriara hasta ta, se concentró, se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y se lavó con HCl 0,5 N (100 ml × 2). El extracto orgánico se secó, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:0→4:1; hexanos:acetato de etilo) dando 9-bencil-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-diona: EM (ESI): 405,4 (M+H).

Etapa 3

30 **3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-diona:** se agitó vigorosamente una mezcla de 9-bencil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-diona (120 mg, 0,3 mmoles), 10 % de Pd/C (20 mg, 0,02 mmoles Pd), acetato de etilo (8 ml) y etanol (2 ml) bajo una atmósfera de H₂. Después de 2 h, se añadió más etanol (2 ml). Después de 16 h adicionales, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró dando 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-diona: EM (ESI): 315,4 (M+H).

Etapa 4

35 **3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano:** se calentó una disolución de 3-(4-trifluorometoxifenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-diona (80 mg, 0,25 mmoles) y THF (4 ml) a 70 °C bajo N₂. Se añadió gota a gota una disolución de BH₃·SMe₂ (2 M en THF, 0,4 ml, 0,8 mmoles). Después de 40 min, se añadió gota a gota HCl 6 N (1,0 ml) (Precaución: desprendimiento de H₂). Después de 30 min adicionales, la reacción se vertió en NaOH 1N (8 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron dando 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano: EM (ESI): 287,5 (M+H).

Etapa 5

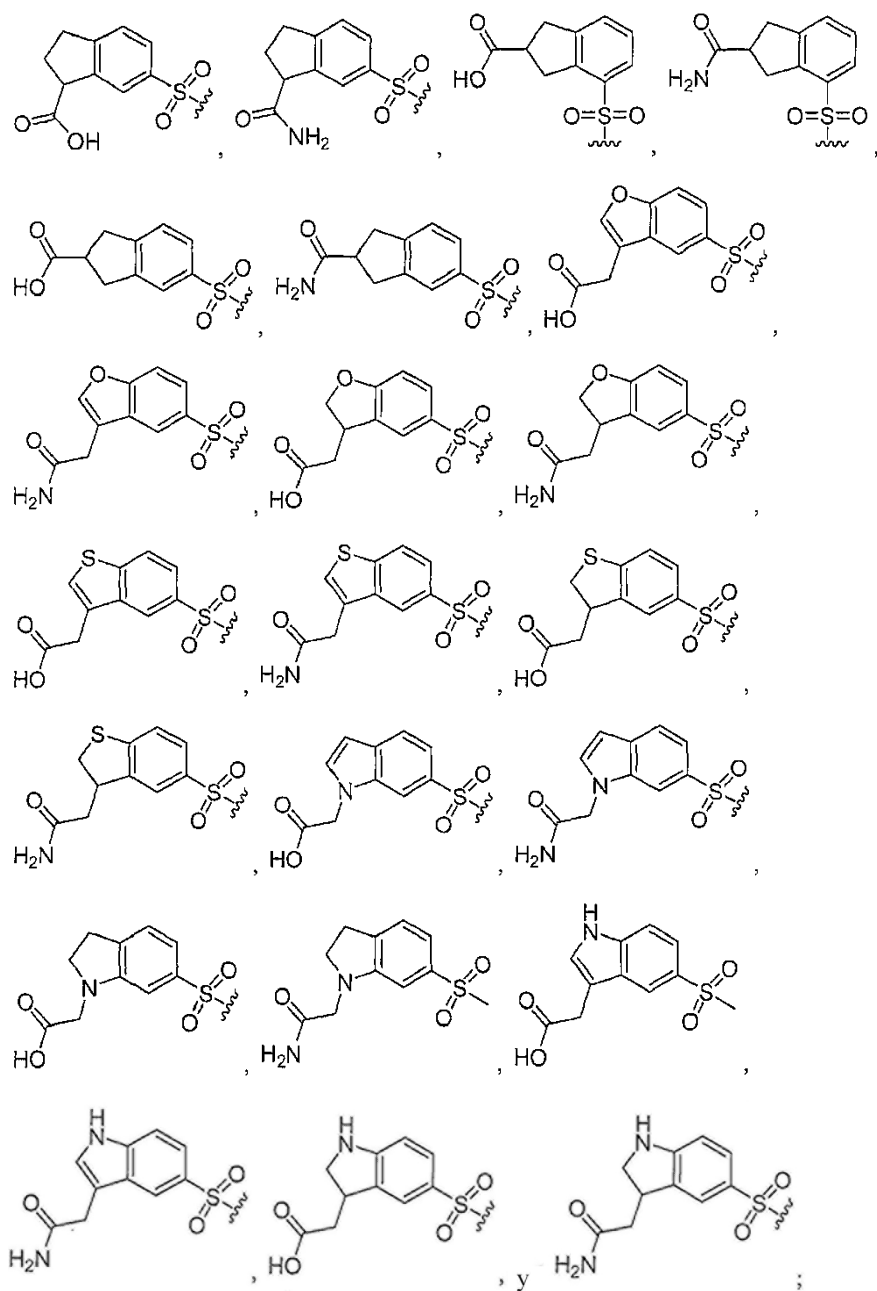
45 **Éster metílico de ácido 4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se calentaron una mezcla de 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano (60 mg, 0,21 mmoles), éster metílico de ácido 4-clorosulfonil-indano-2(R,S)-carboxílico (120 mg, 0,44 mmoles), carbonato de potasio (200 mg, 1,4 mmoles) y acetonitrilo (3 ml) a 50 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (9:1→4:1; hexanos:acetato de etilo) dando éster metílico de ácido 4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-sulfonil]-indano-2-carboxílico: EM (ESI): 525,5 (M+H).

Etapa 6

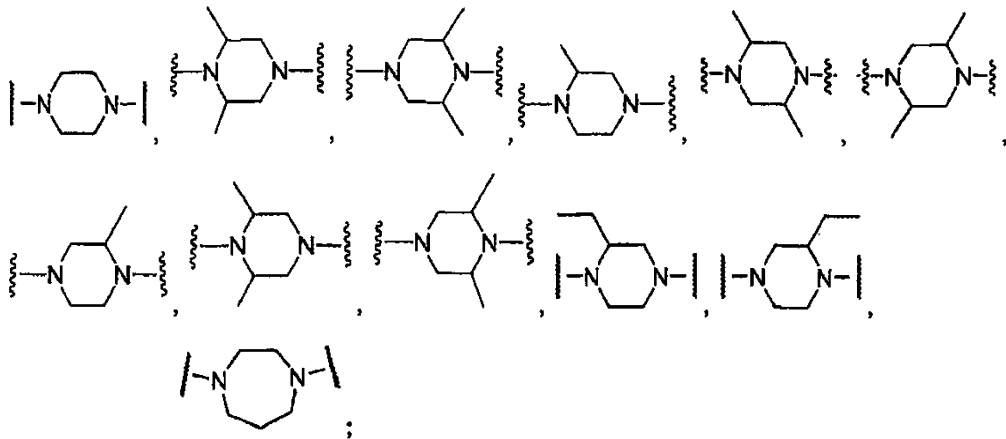
5 **Ácido 4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-sulfonil]-indano-2-carboxílico:** se agitó una mezcla de éster metílico de ácido 4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-sulfonil]-indano-2-carboxílico (13 mg, 0,025 mmoles), LiOH 1 N (2 ml), tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (2 ml) a ta durante 3 h. La reacción se vertió en HCl 1 N (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron dando ácido 4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-sulfonil]-indano-2-carboxílico: RMN ¹H (400 MHz, 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); EM (ESI): 511,4 (M+H).

10 Se pueden prepararse compuestos adicionales usando los procedimientos descritos anteriormente. Se espera que estos compuestos cuando se produzcan tengan actividad similar a la de aquellos que se han preparado en los ejemplos anteriormente. Tales compuestos tienen la estructura A-B-C-D, en la que:

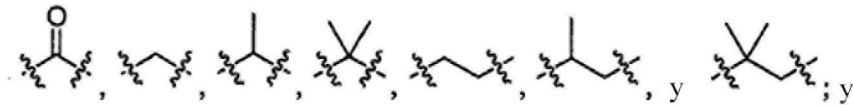
A está seleccionado del grupo que consiste en



B está seleccionado del grupo que consiste en

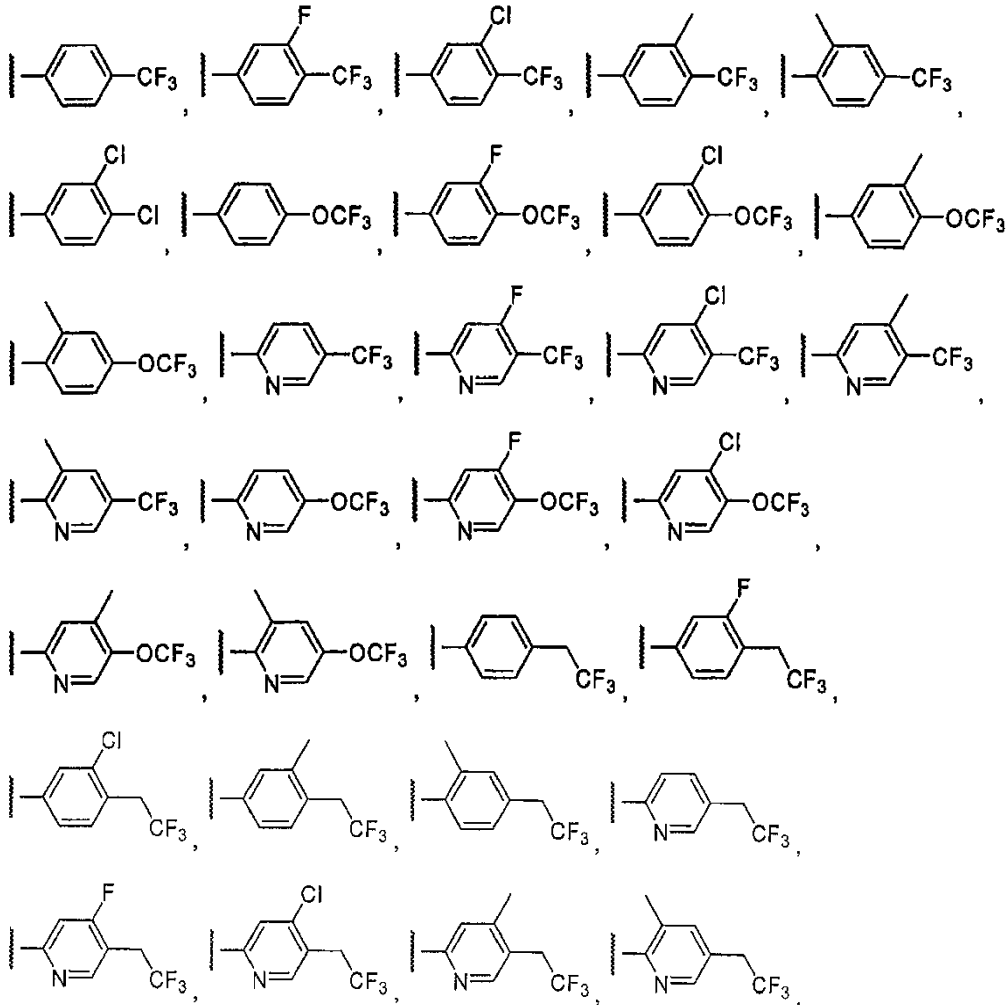


C está seleccionado del grupo que consiste en

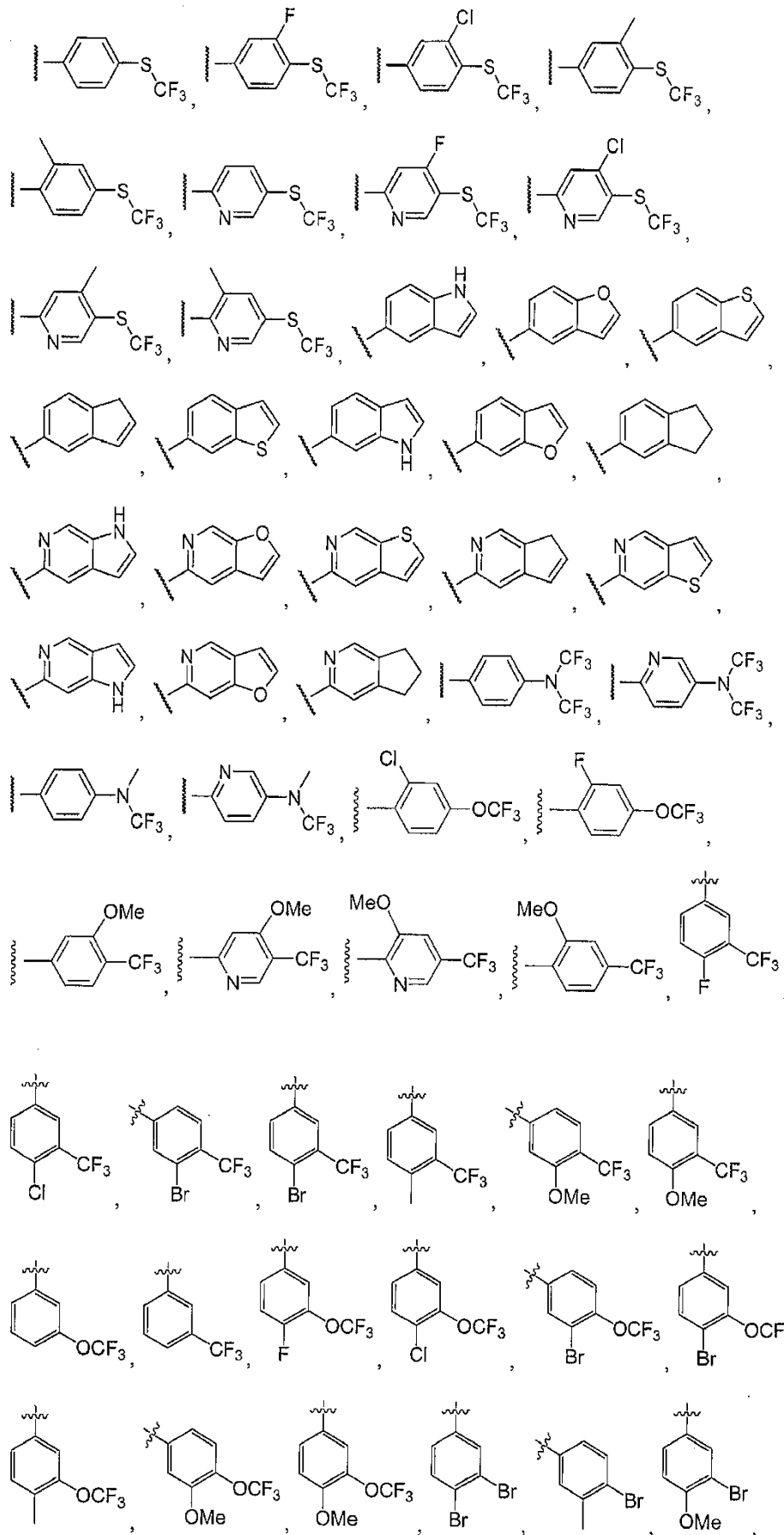


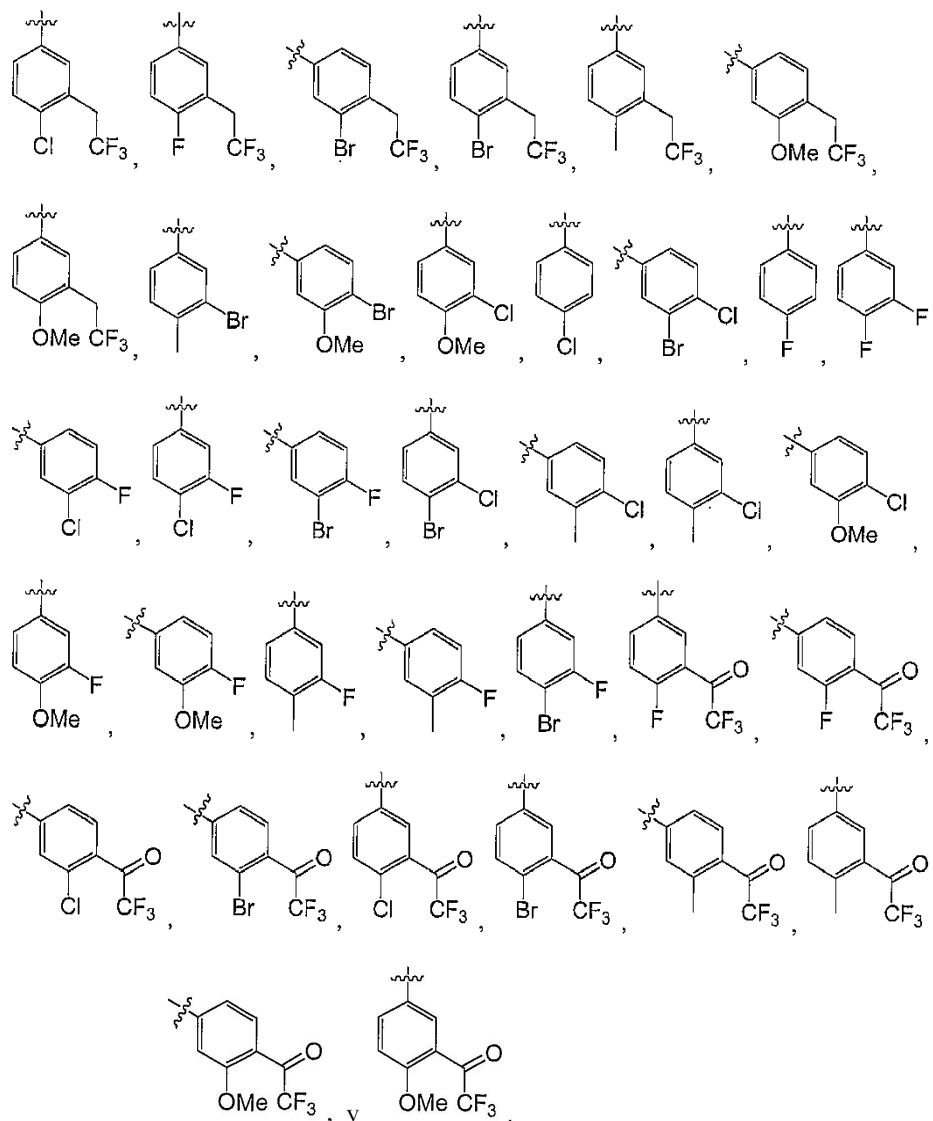
5

D está seleccionado del grupo que consiste en



10





Se ha mostrado que los compuestos en los Ejemplos 1-117 son moduladores de PPAR usando los siguientes ensayos. Se predice que otros compuestos enumerados anteriormente, algunos de los cuales todavía no se han preparado y/o probado, también tienen actividad en estos ensayos.

10 **Ensayo de actividad biológica *in vitro***

Se pueden cribar compuestos para potencia funcional en ensayos de transfección transitoria en células CV-1 para su capacidad para activar los subtipos de PPAR (ensayo de transactivación). Se utilizó un sistema de receptores quiméricos previamente establecido para permitir la comparación de la actividad transcripcional relativa de los subtipos de receptor sobre el mismo elemento de respuesta sintético y para prevenir que la activación de receptores endógenos complicara la interpretación de resultados. Véanse, por ejemplo, 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 for peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. Se fusionan cada uno de los dominios de unión de ligando para PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta murinos y humanos con el dominio de unión de ADN del factor de transcripción de levadura GAL4. Se transfectaron transitoriamente células CV-1 con vectores de expresión para la quimera de PPAR respectiva junto con una construcción indicadora que contenía cuatro o cinco copias del sitio de unión de ADN de GAL4 que conduce la expresión de luciferasa. Después de 8-16 h, las células se vuelven a sembrar en placas de ensayo multipocillo y se cambia el medio a medio DME libre de rojo fenol complementado con 5 % de suero de ternera deslipidado. 4 horas después de la siembra, se trataron las células con cualquier compuesto o 1 % de DMSO durante 20-24 horas. Entonces se ensayó la actividad de luciferasa con Britelite (Perkin Elmer) siguiendo el protocolo del fabricante y se midió con cualquiera de Perkin Elmer Viewlux o Molecular Devices Acquest (véase, por ejemplo, Kliewer, S. A., y col. *Cell* 1995, 83, 813-819). Se usó rosiglitazona como control positivo en el ensayo de PPAR δ . Se usó Wy-14643 y GW7647 como control positivo en el ensayo de PPAR δ . Se usó GW501516 como control positivo en el ensayo de PPAR δ .

Se ensayaron los compuestos de los Ejemplos 1-117 para medir su actividad biológica con respecto a sus valores de CE₅₀ para modular PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta como se expone en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividad biológica

| Ejemplo N.º | PPAR alfa A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM | PPAR delta A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM | PPAR gamma A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM |
|-------------|--|---|---|
| 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 |
| 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 |

ES 2 682 282 T3

| Ejemplo N.º | PPAR alfa A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM | PPAR delta A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM | PPAR gamma A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM |
|-------------|--|---|---|
| 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 |
| 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 |

ES 2 682 282 T3

| Ejemplo N.º | PPAR alfa A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM | PPAR delta A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM | PPAR gamma A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM |
|-------------|--|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Ejemplo N.º | PPAR alfa A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM | PPAR delta A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM | PPAR gamma A > 100 µM B = 5-100 µM C = <5 µM |
|---------------------------|--|---|---|
| 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 |
| 113 | B | C | B |
| 114 | B | B | B |
| 115 | A | C | B |
| 116 | B | C | B |
| 117* | B | C | B |
| * (para comparación solo) | | | |

Ensayo *in vivo***Evaluación de la eficacia farmacológica de un compuesto de la invención en un modelo de obesidad inducida por la dieta (DIO) en ratones**

- 5 El modelo DIO en ratones presenta varias características que son un sello distintivo del síndrome metabólico en seres humanos. El síndrome metabólico en seres humanos se caracteriza por obesidad abdominal, triglicéridos

altos, glucemia en ayunas alterada e hiperinsulinemia. En el modelo DIO, se alimentan ratones con dieta cetógena (HFD, Research diet D12492, Research Diet, NJ) (58 % de manteca) durante todo el periodo del estudio. En comparación con los animales alimentados con pienso normal (NC, Harlan-Tekland #8604, WI), los ratones alimentados con HF desarrollan varias características del síndrome metabólico tales como hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hiperglucemia leve, ya a las dos semanas, con esta dieta. Los análisis de la masa corporal demuestran que los ratones también desarrollan un llamativo aumento en la obesidad visceral en las semanas 3-4 de alimentación con HF. Este modelo se usó para evaluar los efectos farmacológicos de un compuesto de la invención seleccionado del grupo que consiste en los Ejemplos 1-117 (denominados para los fines de este estudio el "Compuesto (I)") en mitigar varias características del síndrome metabólico inducido por HFD en roedores.

Se alimentaron a voluntad ratones C57B1/6j (n = 5) con ya fuera dieta HFD (58 % de grasa) o NC (5 %) durante 3 semanas antes del comienzo del experimento, y durante todo el transcurso del experimento (45 días). Empezando en el Día 1, los ratones se administraron BID con ya fuera el Compuesto (I) + vehículo, vehículo solo, o GW501516, un modulador de PPAP δ conocido en desarrollo clínico por Glaxo-Wellcome, durante todo el periodo del estudio. Se evaluaron los animales para aumento de peso corporal, consumo de alimentos, triglicérido (TG), niveles de insulina y de glucosa en condiciones en ayunas y postprandiales (PP). Se pesaron los animales dos veces a la semana por la mañana para determinar el aumento de peso corporal. Se separó plasma o suero de sangre completa (Sarstedt) y se ensayaron los niveles de TG con un kit de TG (Thermo Electron Corporation, TX). Se ensayaron los niveles de insulina en plasma usando el inmunoensayo de ELISA de insulina de ratón ultrasensible (American Laboratory Products Company). Se midieron colesterol total, HDLc y LDLc para evaluar la eficacia farmacológica en diversos momentos de tiempo durante el estudio y se midieron las transaminasas en suero para evaluar cualquier posible toxicidad del compuesto. Estas mediciones se realizaron con un analizador químico en Labcorp of America, NC. La eficacia farmacológica del compuesto en el estudio de búsqueda de dosis se resume en la Tabla 2:

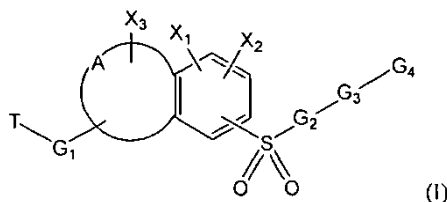
Tabla 2.

| Grupo | Dieta | Dosis, mg/kg | Compuesto o vehículo | % de cambio en peso corporal (d0 frente a d40) | TG (mg/dl) | Insulina (ng/ml) |
|-------|-------|--------------|----------------------|--|--------------|------------------|
| 1 | NC | - | Vehículo | 13,1 | 156 \pm 33 | 0,6 \pm 0,2 |
| 2 | NC | 4,5 | Compuesto (I) | 7,6 | 129 \pm 17 | 0,3 \pm 0,1 |
| 3 | HFD | - | Vehículo | 30,2 | 301 \pm 40 | 1,4 \pm 0,4 |
| 4 | HFD | 1,5 | Compuesto (I) | 13,8 | 264 \pm 25 | 1,4 \pm 0,2 |
| 5 | HFD | 3,0 | Compuesto (I) | 9,7 | 177 \pm 33 | 0,9 \pm 0,3 |
| 6 | HFD | 4,5 | Compuesto (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 |

El compuesto (I) redujo la salida de glucosa hepática en una prueba de tolerancia a la glucosa (IPGTT) realizada usando un bolo de glucosa (2 mg/kg) en ratones que ayunaron durante la noche y demostraron sensibilidad mejorada a la insulina con respecto al grupo de vehículo de HFD en la prueba de tolerancia a la insulina (IPITT) realizada con insulina a 1 U/Kg. El compuesto no tuvo efecto sobre los niveles de glucosa en ayunas o PP, pero mostró reducción significativa en el aumento de peso corporal, obesidad visceral, niveles de triglicéridos y de insulina inducidos por HFD. Además, los presentes inventores observaron una inversión significativa de la resistencia a la insulina inducida por HFD en los ratones tratados con el compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (I)



o una sal del mismo, en la que;

5 A es una cadena de hidrocarburo saturada o insaturada que tiene 3 átomos, que forman un anillo de cinco miembros;

T está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)OH, -C(O)NH₂ y tetrazol;

G₁ es -(CR¹R²)_n-;

Z es O, S o NR;

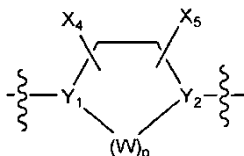
10 n es 0 o 1;

r y s son independientemente 0 o 1;

R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y perhaloalquilo C₁₋₆ o juntos pueden formar un cicloalquilo;

15 X₁, X₂ y X₃ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, halógeno, perhaloalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano y NH₂;

G₂ tiene la estructura:



Y₁ y Y₂ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en N y C-X₆;

p es 1, 2 o 3;

20 W está seleccionado del grupo que consiste en -CX₄X₅- y N-X₇;

X₄ y X₅ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, perhaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano, NH₂ y CO₂R;

R está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ e hidrógeno;

25 X₆ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, halógeno, perhaloalquilo C₁₋₆ y NH₂, o nulo cuando forma un doble enlace con un átomo adyacente del anillo;

X₇ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxilo, y perhaloalquilo C₁₋₆, o nulo cuando forma un doble enlace con Y₂;

G₃ está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, un doble enlace, -(CR³R⁴)_m-, carbonilo y -(CR³R⁴)_mCR³=CR⁴-;

30 m es 0, 1 o 2;

R³ y R⁴ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, perhaloalquilo C₁₋₆, ciano y nitro;

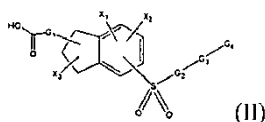
35 G₄ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloheteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido y -N=(CR⁵R⁶); en el que dichos grupos

opcionalmente sustituidos están opcionalmente individualmente o doblemente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, perhaloalcoxi C₁₋₆ o mono- o di-haloalcoxi;

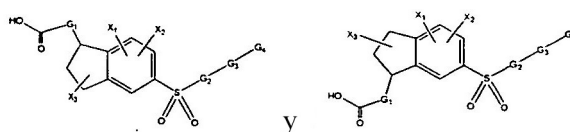
y

5 R⁵ y R⁶ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloheteroalquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural (II):

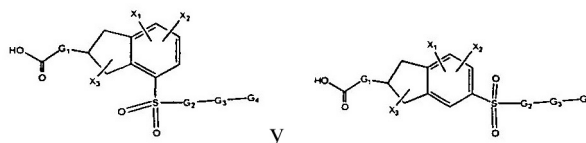


3. Un compuesto según la reivindicación 2 que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



10

4. Un compuesto según la reivindicación 2 que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



15

5. El compuesto según la reivindicación 2, en el que G₃ es un enlace.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que:

p es 2;

W es CX₄X₅; y

Y₁ es N.

20

7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que G₄ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto según la reivindicación 6, en el que Y₂ es N.

9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que G₄ está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

25

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que G₄ es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que G₄ está individualmente o doblemente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, o perhaloalcoxi C₁₋₆ o mono- o di-haloalcoxi.

30

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 u 8, en el que R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y propilo, o juntos pueden formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

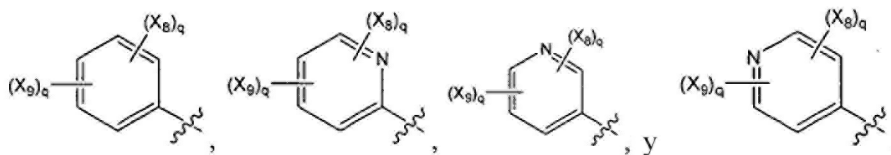
13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R¹ y R² son hidrógeno.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 u 8, en el que X₁, X₂ y X₃ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo y halógeno.

35

15. Un compuesto según la reivindicación 14, en el que X₁, X₂ y X₃ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en el que al menos uno de X_4 y X_5 no es hidrógeno.
17. El compuesto según la reivindicación 16, en el que dicho al menos uno de X_4 y X_5 es alquilo C_{1-6} .
18. El compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho al menos uno de X_4 y X_5 es metilo.
19. El compuesto según la reivindicación 18, en el que un X_4 y un X_5 son metilo.
- 5 20. El compuesto según la reivindicación 19, en el que X_4 y X_5 son metilo y están unidos al anillo de piperazina en las posiciones 2 y 6.
21. El compuesto según la reivindicación 19, en el que X_4 y X_5 son metilo y están unidos al anillo de piperazina en las posiciones 3 y 5.
- 10 22. El compuesto según la reivindicación 19, en el que X_4 y X_5 son metilo y están unidos al anillo de piperazina en las posiciones 2 y 3.
23. El compuesto según la reivindicación 19, en el que los grupos metilo X_4 y X_5 están orientados en cis entre sí.
24. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que R^1 y R^2 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y propilo, o juntos pueden formar un ciclopropilo.
- 15 25. Un compuesto según la reivindicación 24, en el que R^1 y R^2 son hidrógeno.
26. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X_1 , X_2 y X_3 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .
27. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que G_4 tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



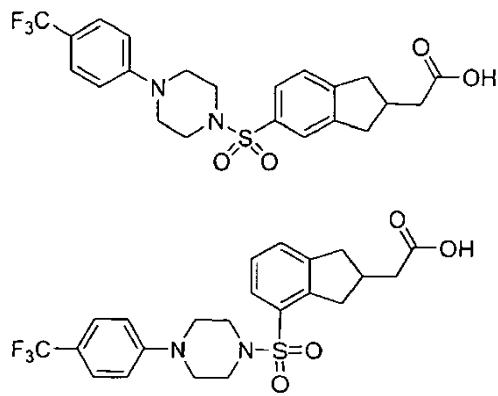
en el que:

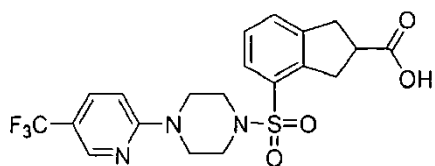
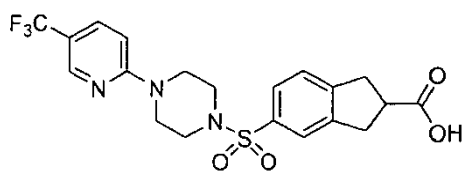
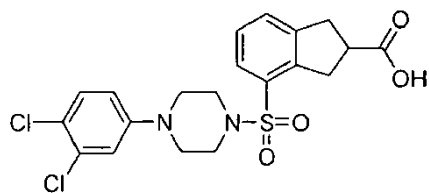
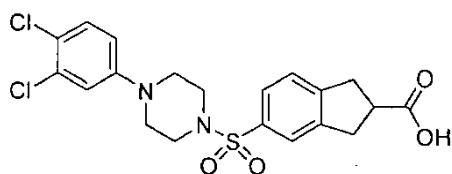
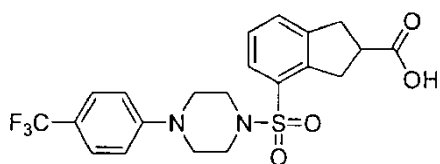
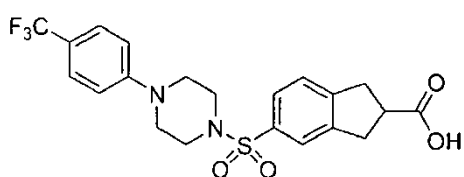
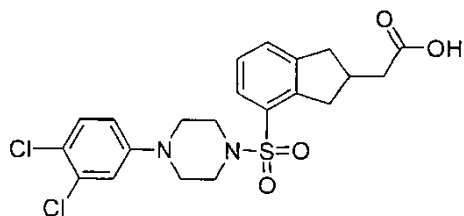
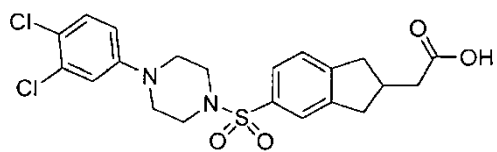
q es 1 a 3;

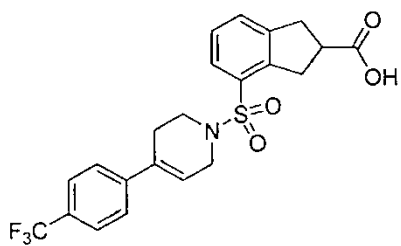
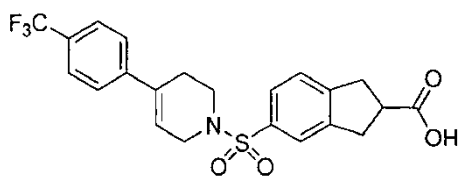
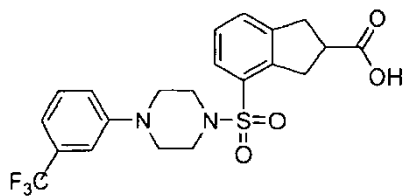
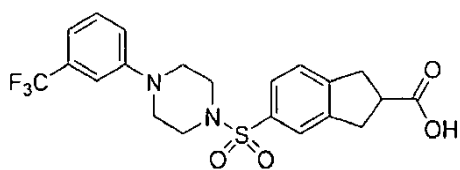
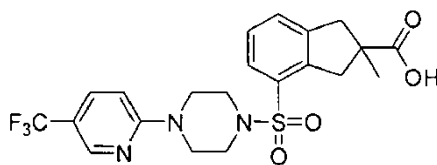
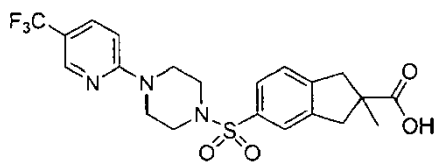
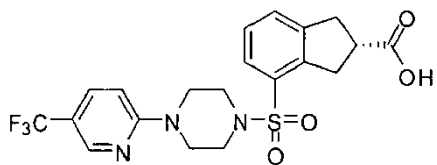
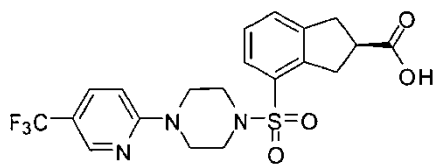
X_8 y X_9 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, perhaloalquilo C_{1-6} , perhaloalcoxi C_{1-6} o mono- o di-haloalcoxi, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, NH_2 y CO_2R ; y

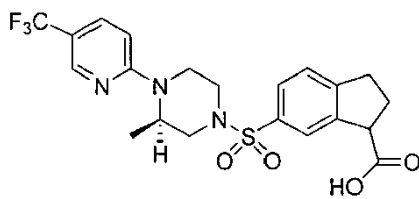
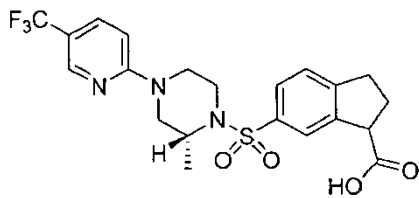
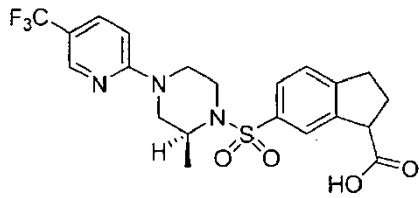
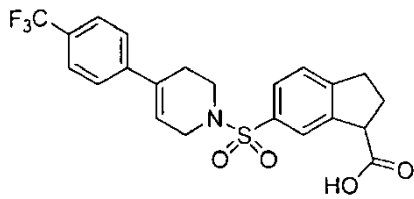
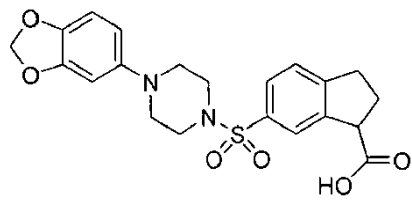
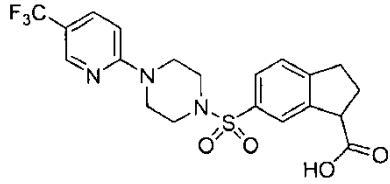
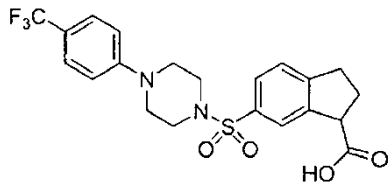
25 R está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} e hidrógeno.

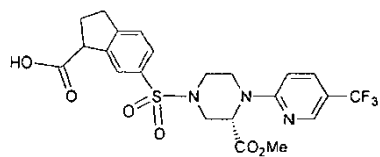
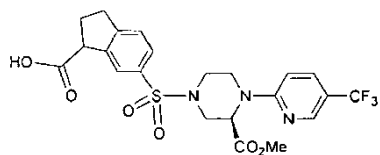
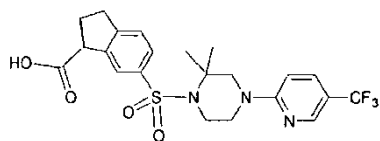
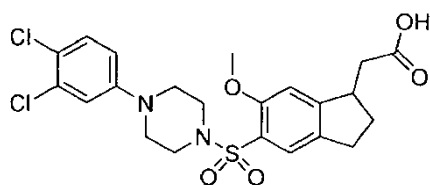
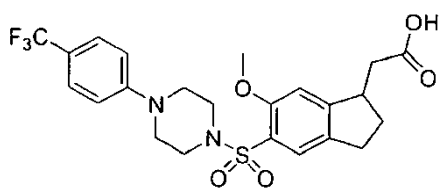
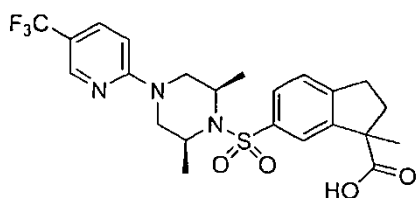
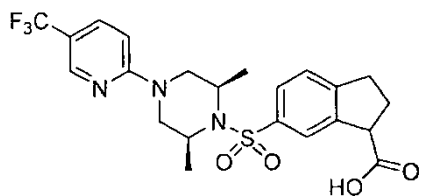
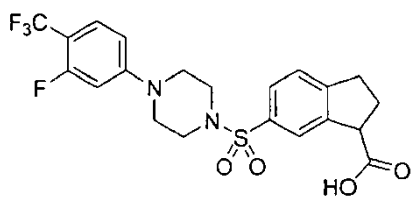
28. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos citados en los Ejemplos 1-30, 38-40, 45, 46, 49-77, 79-86, 89, 92-99, 101-107 y 111-116:

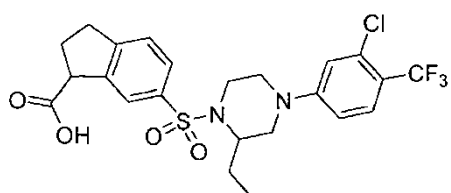
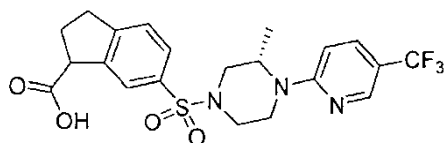
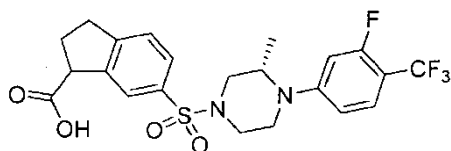
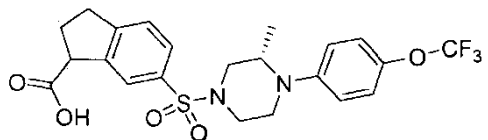
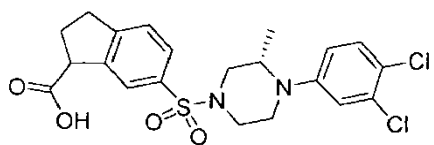
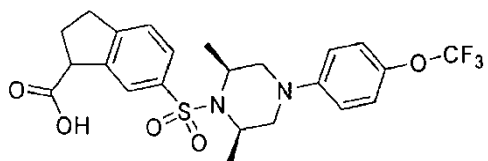
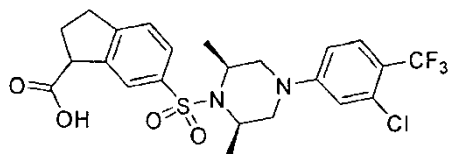
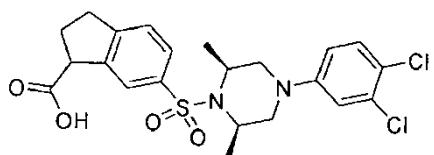
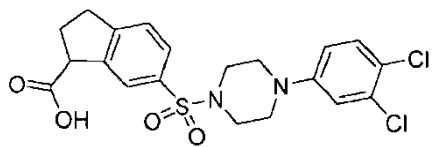
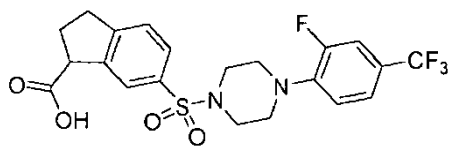


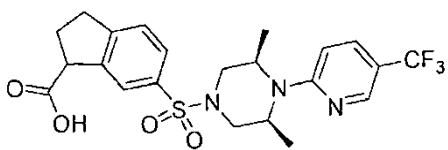
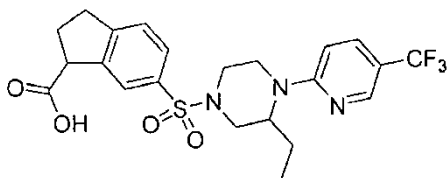
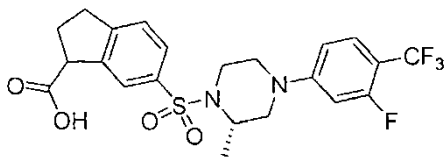
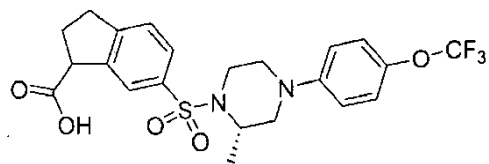
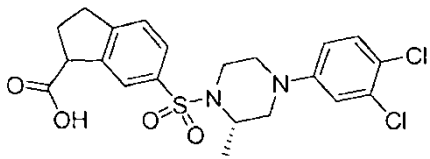
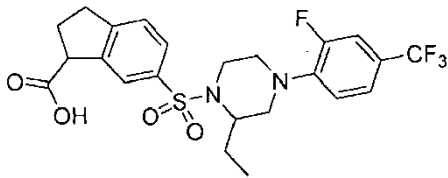
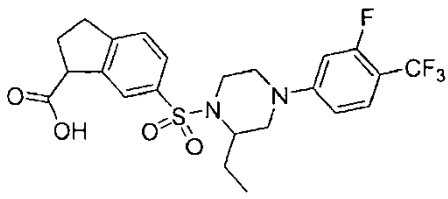
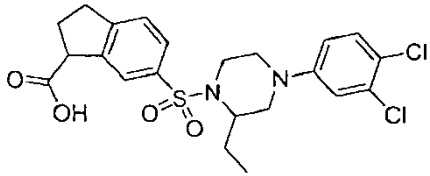
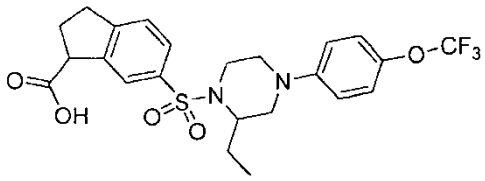


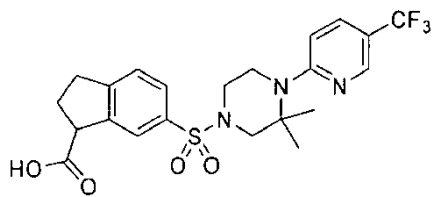
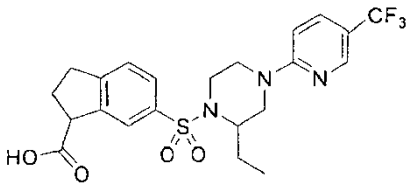
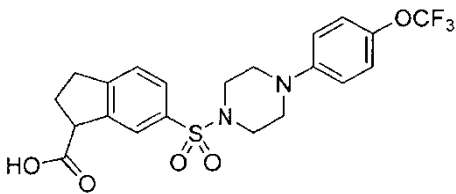
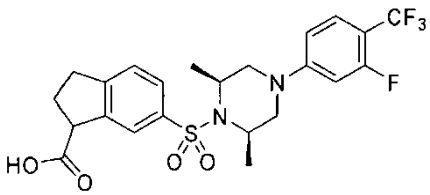
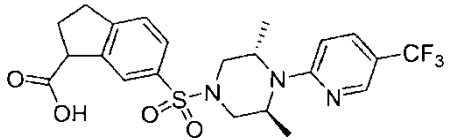
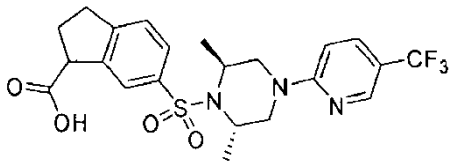
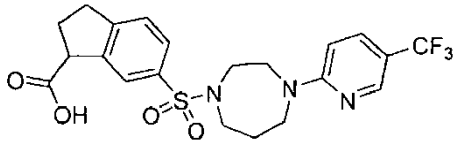
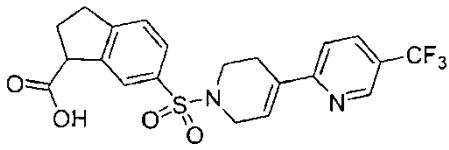


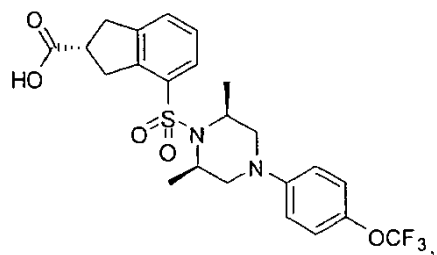
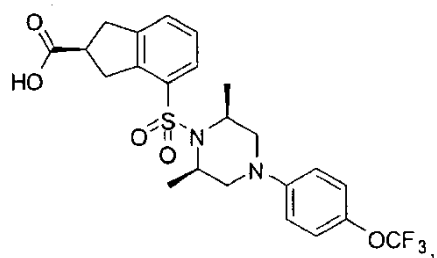
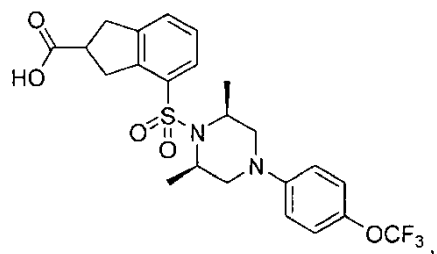
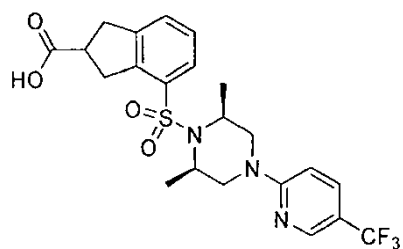
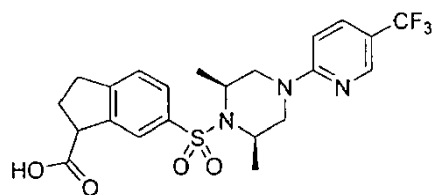
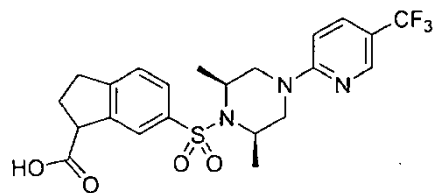
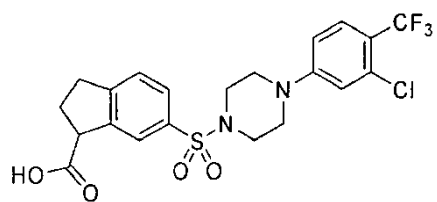


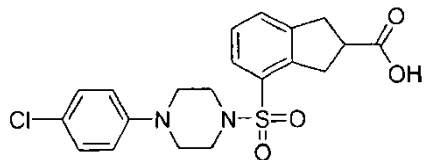
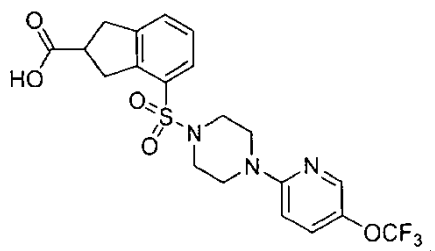
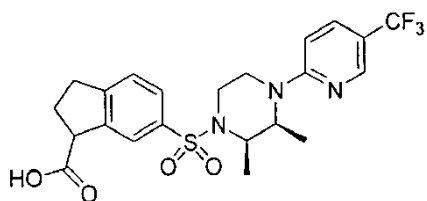
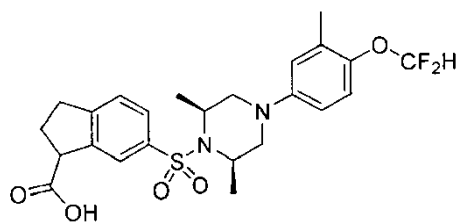
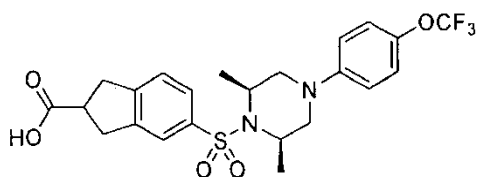
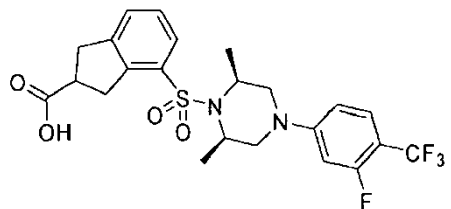
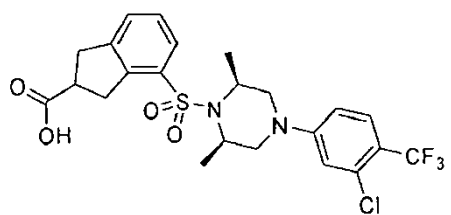


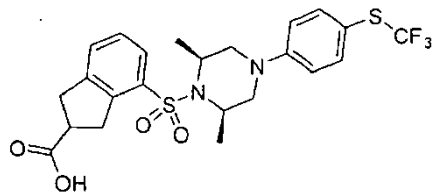
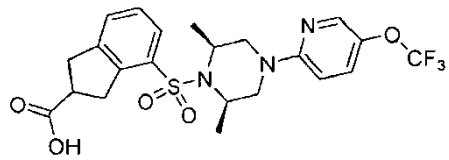
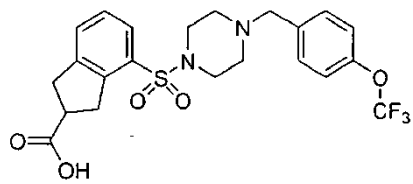
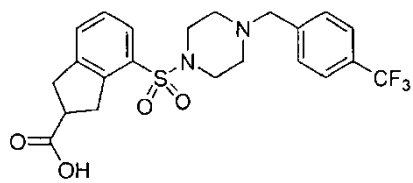
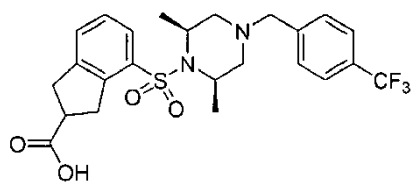
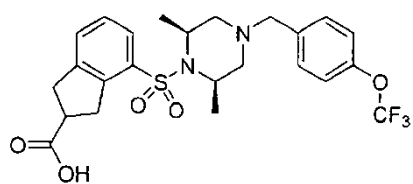
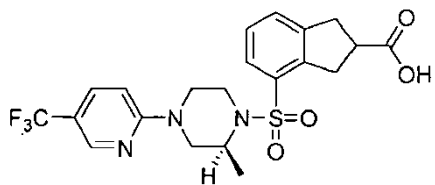
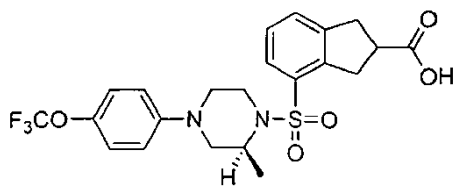


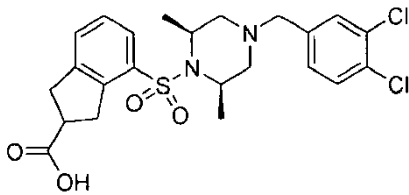
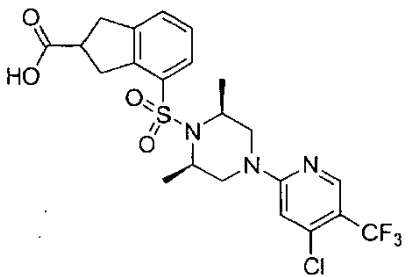
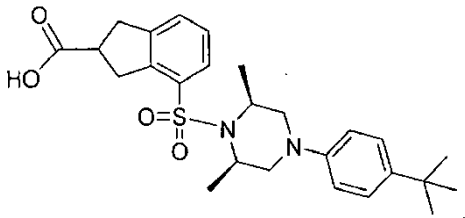
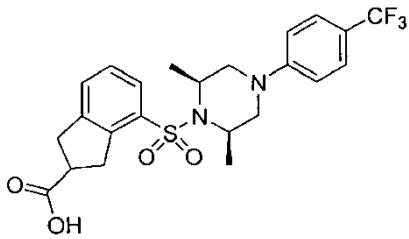
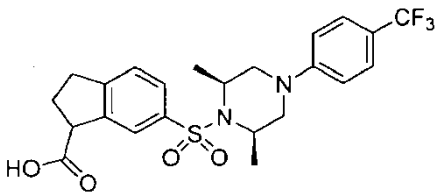
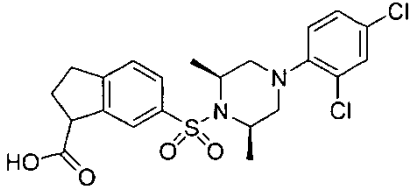
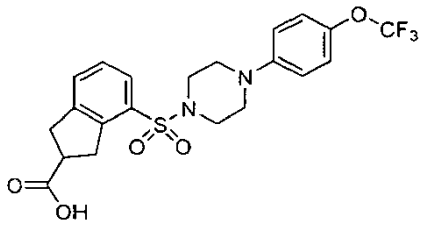


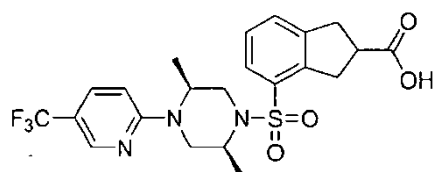
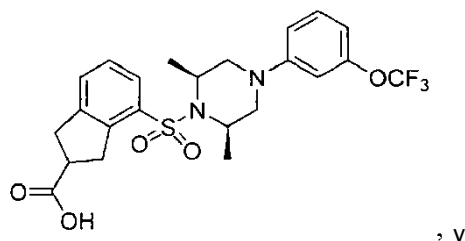
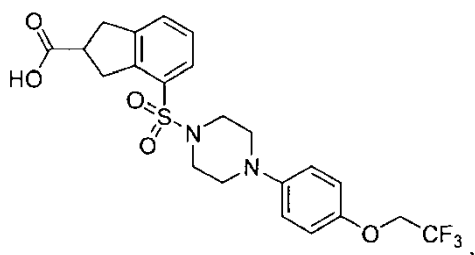
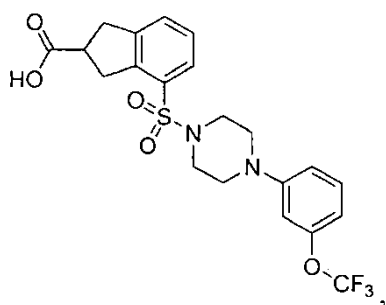
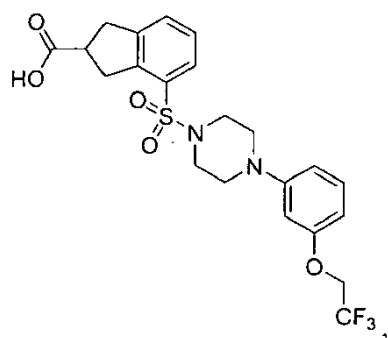












5

29. Una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto según la reivindicación 1; junto con

un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

30. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mejorada por la modulación de una enfermedad o afección mediada por PPAR-delta, en el que dicha enfermedad o afección mediada por PPAR-delta está seleccionada del grupo que consiste en dislipidemia, síndrome metabólico X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo 1, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia, anomalías del crecimiento del pelo, anorexia nerviosa y una enfermedad inflamatoria.

15

31. El compuesto según la reivindicación 30, en el que dicha enfermedad inflamatoria está seleccionada del grupo que consiste en asma, psoriasis, colitis ulcerosa y dermatitis.

32. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para su uso en elevar HDL en un sujeto
33. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2, disminuyendo la resistencia a la insulina o reduciendo la tensión arterial en un paciente en necesidad del mismo.
- 5 34. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para su uso en disminuir LDLc en un paciente en necesidad del mismo.
35. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para su uso en desplazar el tamaño de partículas de LDL de LDL densa pequeña a normal en un paciente en necesidad del mismo.
- 10 36. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para su uso en el tratamiento de enfermedades ateroscleróticas que incluyen enfermedad vascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad de los vasos periféricos en un paciente en necesidad del mismo.
37. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, que incluyen artritis reumatoide, asma, osteoartritis y enfermedad autoinmunitaria en un paciente en necesidad del mismo.
- 15 38. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en obesidad, diabetes, hiperinsulinemia, síndrome metabólico X, síndrome del ovario poliquístico, climaterio, trastornos asociados al estrés oxidativo, respuesta inflamatoria a lesión de tejido, patogénesis de enfisema, lesión de órganos asociada a isquemia, lesión cardíaca inducida por doxorubicina, hepatotoxicidad inducida por fármacos, aterosclerosis y lesión pulmonar hipertóxica.
- 20 39. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxifenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico.
40. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxifenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico.
- 25 41. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxibencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico.
42. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxibencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico
43. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 39.
44. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 40.
- 30 45. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 41.
46. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 42.