



MD/EP 3497085 T2 2021.02.28

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3497085 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 231/42 (2006.01.01)
C07D 285/04 (2006.01.01)
C07C 311/16 (2006.01.01)
C07D 285/135 (2006.01.01)
C07C 311/21 (2006.01.01)
C07D 263/50 (2006.01.01)
C07C 311/51 (2006.01.01)
A61P 3/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2019 0679</p> <p>(22) Data de depozit: 2017.08.07</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17746149.8, 2017.08.07</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3497085, 2019.06.19</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 16183294</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.08.09</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: EP</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2021, 2021.02.28</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 30/2020, 2020.07.22</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 07/2019, 2019.07.31</p>
<p>(71) Solicitant: Dompe farmaceutici S.p.A., IT</p> <p>(72) Inventatori: DE PIZZOL Maria, IT; SIRICO Anna, IT; ZIPPOLI Mara, IT; BIANCHINI Gianluca, IT; BECCARI Andrea, IT; ARAMINI Andrea, IT; LIBERATI Chiara Rossana Maria, IT</p> <p>(73) Titular: Dompe farmaceutici S.p.A., IT</p> <p>(74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia</p>	

(54) Sulfonamide in calitate de agoniști ai GPR40- și GPR120-

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la compuși care acționează ca agoniști ai proteinei G cuplate la receptorul 120 (GPR 120) și/sau 40 (GPR40) având formula (1). Compușii menționați sunt utili în tratamentul bolilor sau tulburărilor modulate de GPR120 și/sau GPR40 ca diabet (în particular diabetul de tip 2), tolerant la

2

glucoza modificat[, rezistentă la insulina, obezitate, tulburări legate de obezitate, sindromul metabolic, dislipidemia, LDL ridicat, trigliceride ridicate, inflamația indusă de obezitate, osteoporoza și tulburările cardiovasculare legate de obezitate.

Revendicări: 17

MD/EP 3497085 T2 2021.02.28

(54) Sulfonamides as gpr40- and gpr120-agonists**(57) Abstract:**

1
The invention relates to compounds acting as agonists of G-protein coupled receptor 120 (GPR120) and/or 40 (GPR40), and having formula (I). Said compounds are useful in the treatment of diseases or disorders modulated by GPR120 and/or GPR40 such as diabetes (particularly type 2 diabetes),

2
impaired oral glucose tolerance, insulin resistance, obesity, obesity related disorders, metabolic syndrome, dyslipidemia, elevated LDL, elevated triglycerides, obesity induced inflammation, osteoporosis and obesity related cardiovascular disorders.

Claims: 17

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Scurtă descriere a invenției**

5 Prezentă invenție se referă la compuși care acționează ca agoniști ai receptorului cuplat cu proteina G 120 (GPR120) și/sau 40 (GPR40), la compoziții farmaceutice care conțin acești compuși și la compoziții pentru utilizarea în tratamentul bolilor sau tulburărilor modulat ede GPRii menționați ca diabet (în mod special diabet de tip 2), toleranță scăzută la glucoză orală, rezistență la insulină, obezitate, tulburări legate de obezitate, sindrom metabolic, dislipidemie, LDL crescut, trigliceride crescute, inflamație indusă de obezitate, osteoporoză și tulburări cardiovasculare legate de obezitate.

Stadiul tehnicii

15 Superfamilia receptorilor cuplați cu proteina G (GPCRi) este alcătuită din receptorii implicați în detectarea unei game largi de chimicale, incluzând nutrienți, hormoni și neurotransmițători. GPR40 și GPR120, cunoscuți de asemenea ca receptorii de acid gras liber 1 și 4 (FFA1-4), sunt ambii activați de acizii grași saturați și nesaturați cu lanțuri medii și lungi derivați din trigliceridele din dietă [Hudson B.D. et al., *Adv Pharmacol* (2011), 62: p. 175-218]. La oameni și rozatoare s-a arătat inițial că GPR40 este exprimat în diferite regiuni ale creierului și în celula beta pancreatică [Briscoe C.P. et al., *J Biol Chem* (2003), 278(13): p. 11303-11] unde activarea GPR40 conduce la nivele crescute de calciu intracelular și consecutiv la secreția de insulină. GPR40 este de asemenea exprimat de celulele enteroendocrine din intestin [Edfalk, S. et al., *Diabet* (2008), 57(9): p. 2280-7; Liou A.P. et al., *Gastroenterology* (2011), 140(3): p. 903-12] unde receptorul este activat de acizii grași, generând eliberarea hormonilor incretină ca peptida-1 similară glucagonului (GLP-1). GPR120 este foarte exprimat în intestin (celula enteroendocrină L din colon și liniile de celula ca STC-1), dar și în plămân, timus, splină, și pancreas [Hirasawa A. et al., *Nat Med* (2005), 11(1): p. 90-4; Taneera J. et al., *Cell Metab* (2012), 16(1): p. 122-34; Tanaka T. et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (2008), 377(4-6): p. 523-7].

20 Ca pentru GPR40, activarea GPR120 pe celulele enteroendocrine contribuie la creșterea nivelului de calciu intracelular cauzând secreția de GLP-1.

30 GLP-1 este o peptidă derivată din intestine secretată din celulele L intestinale după o masă. GLP-1 exercită efecte profunde în reglarea glicemiei, stimulând secreția de insulină dependent de glucoză, exprimarea genei pro-insulină și căile proliferative ale celulelor beta [Drucker D.J., *Cell Metab* (2006), 3(3): p. 153-65]. Secreția de GLP-1 este redusă la pacienții cu diabet de tip 2, și aceasta poate contribui în parte la hiperglicemia observată la acești indivizi [Mannucci E. et al., *Diabet Med* (2000), 17(10): p. 713-9]. Succesul confirmat al GLP-1 pentru a scădea glicemia a condus la aprobarea agonistului receptorului GLP-1 exendin-4 (Byetta) și Liraglutide (Victoza) ca și inhibitorii GLP-1 peptidazei Dipeptidil-peptidaza-4 (DPP-4), pentru tratamentul pacienților cu diabet de tip 2 (T2D).

40 Cel puțin inițial, indivizii afectați de T2D nu au nevoie de tratament cu insulină întrucât celulele beta compensează prin creșterea producției lor de insulină. Pe măsură ce boala progresează, răspunsul compensatoriu nu mai poate produce insulină și nu mai poate menține nivelele normale de glucoză făcând ca pacientul să necesite un tratament farmaceutic.

45 Prezentele tratamente care țintesc fie rezistența la insulină (metformin, tiazolidindionă) sau eliberarea de insulină din celulele beta (sulfoiluree, exanatide) au fost asociate cu riscul de a dezvolta hipoglicemie. De aceea, sunt necesare tratamente bazate pe mecanisme de acțiune dependente de glucoză pentru a induce secreția de insulină din celulele beta.

50 Activarea selectivă a GPR-40 și/sau GPR-120 poate furniza un beneficiu terapeutic potențial pentru a trata T2D și afecțiunile sale asociate cu risc minim de hipoglicemie. GPR120 este de asemenea exprimată în adipocite jucând un rol important în diferențiere și maturare. Nivelele mRNA crescute în timpul diferențierii adipocitelor au fost descrise în modele in vitro de adipogeneză ca și în țesut adipos uman [Gotoh C. et al., *Biochem Biophys Res Commun* (2007), 354(2): p591-7]. S-a arătat că exprimarea GPR120 în țesutul adipos uman a fost semnificativ mai ridicată la indivizii obezi decât la martori, sugerând că exprimarea GPR120 ar putea fi amplificată de acumularea de lipide din dietă. Același studiu a pus în evidență faptul că șoarecii HFD deficienți în GPR120 au dezvoltat obezitate [Ichimura A. et al., *Nature* (2012), 483(7389): p350-4]. Aceste date arată că GPR120 acționează ca un senzor de lipide și suprimarea lipolizei de către un agonist al GPR120 ar scădea concentrarea FFAurilor în sânge, normalizând nivelele de lipide și într-adevăr conducând la îmbunătățirea rezistenței la insulină.

60 Pe baza studiilor clinice, care au corelat masa de grăsime corporală cu o densitate osoasă mai scăzută și cu creșterea riscului de fractură, s-a crezut că lipidele au o acțiune directă asupra

osului. Efectele agoniștilor GPR120/40 au fost de aceea testate ca molecule terapeutice în reglarea metabolismului osos [Cornish J. et al., *Endocrinology* (2008), 149(11): p5688-95].

In fine, s-a arătat că GPR120 pe macrofage poate fi activat de acizii grași omega-3 pentru reprimarea eliberării de citokine inflamatorii. Efectele anti-inflamatorii GPR120 sunt mediate de semnalizarea β -arestinei [Oh D.Y. et al., *Cell* (2010), 142: p687-98]. Experimentele in vivo pe șoareci obezi tratați cu un agonist GPR120 disponibil oral, au demonstrat efectele puternic anti-inflamatoare ale activării GPR120 și în consecință toleranța îmbunătățită la glucoză, hiperinsulinemia scăzută, sensibilitatea crescută la insulină și steatoza hepatică scăzută [Oh D.Y. et al., *Nat Med* (2014), 20: p942-7].

WO2014/073904 dezvăluie un nou compus având activitate de agonist al receptorului GPR40 care promovează secreția insulinei și inhibă creșterea zahărului în sânge după încărcarea cu glucoză și este de aceea util pentru tratamentul diabetului și al complicațiilor acestuia, metoda de preparare a acestuia și compoziția farmaceutică care îl conține ca ingredient activ.

WO2014/209034 dezvăluie noi derivați biariți ca agoniști GPR120, o metodă pentru prepararea acestora, o compoziție farmaceutică care îi conține ca componente active și utilizarea acestora pentru prevenirea sau tratarea diabetului, a complicațiilor diabetului, obezității, ficatului gras non-alcoolic, steatohepatitei, osteoporozei sau inflamației.

US2011184031 dezvăluie un nou compus fenil, mai precis un compus acid aralchilcarboxilic, având o activitate agonistă pentru GPR120 și/sau GPR40. WO2016/057731 se referă la compuși noi care sunt agoniști ai GPR40 pentru tratamentul diferitelor boli, sindromuri și tulburări, inclusiv diabetul mellitus de tip II, obezitate, tulburări legate de obezitate, toleranță scăzută la glucoză, rezistență la insulină, sindrom metabolic, alți factori de risc cardiovascular ca hipertensiune și factori de risc cardiovascular legate de nivelele necontrolate de colesterol și/sau lipide, osteoporoză, inflamație și eczemă.

US20150274672 raportează compuși ca modulatori GPR120 pentru tratamentul și/sau prevenirea diabetului, obezității, hiperlipidemie, inflamației și a tulburărilor înrudite.

ADRIAN et al., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 57, nr. 2 (2009), pag 385-394, dezvăluie generarea de anticorpi cu specificitate largă pentru antibioticele sulfonamidă și dezvoltarea unui test imunosorbent legat de enzimă (ELISA) pentru analiza probelor de lapte.

FINN PAUL W et al., *Helvetica chimica acta*, vol. 88, nr. 7 (2005), pag. 1630-1657, dezvăluie noi derivați de sulfonamide ca inhibitori ai histon deacetilazei.

WO2011/042465 dezvăluie utilizarea sulfonamidelor pentru prevenirea diabetului.

Rezumatul invenției

Scopul prezentei invenții este să furnizeze noi agoniști ai GPR120 și/sau GPR40.

Prezenții inventatori au găsit acum o nouă clasă de benzensulfonamide substituie care acționează ca agoniști ai GPR120 și/sau GPR40.

Acești compuși sunt utili în tratamentul bolilor sau tulburărilor modulate de GPRii menționați.

Definiții

Dacă nu este definit în alt fel, se intenționează ca toți termenii din domeniu, notațiile și altă terminologie științifică utilizate aici să aibă semnificațiile înțelese în mod obișnuit de cei cu experiență în domeniu cărora li se adresează această dezvăluire. În unele cazuri, termenii cu semnificații înțelese în mod obișnuit sunt definite aici pentru claritate și/sau ca referință; astfel, includerea unor astfel de definiții nu ar trebui considerată ca reprezentând o diferență substanțială față de ceea ce este în general înțeles în domeniu.

Termenul "excipient acceptabil din punct de vedere fiziologic" se referă aici la o substanță lipsită de orice efect farmacologic în sine și care nu produce reacții adverse când este administrată unui mamifer, preferabil un om. Excipienți acceptabili din punct de vedere fiziologic sunt binecunoscuți în domeniu și sunt dezvăluiți, de exemplu în *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, ediția a șasea 2009, de exemplu incorporate aici ca referință. Termenul "săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic" se referă aici la acele săruri care posedă eficiența biologică și proprietățile compusului salifiat și care nu produc reacții adverse când sunt administrate unui mamifer, preferabil unui om. Sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic pot fi săruri anorganice sau organice. Exemple de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ dar nu sunt limitate la: carbonat, clorhidrat, bromhidrat, sulfat, sulfat acid, citrat, maleat, fumarat, trifluoroacetat, 2-naftalinsulfonat, și paratoluensulfonat. Alte informații despre sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic pot fi găsite în *Handbook of pharmaceutical salts*, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008, incorporate aici ca referință.

Termenul "halogen" se referă aici la fluor (F), clor (Cl), brom (Br), sau iod (I).

Termenul "C₁-C₆ alchil" se referă aici la o hidrocarbură ramificată sau liniară conținând între 1 și 6 atomi de carbon. Exemple de grupe C₁-C₆ alchil includ dar nu sunt limitate la metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, tert-butil, n-pentil, n-hexil.

5 Termenul "aril" se referă aici la sisteme aromatice mono- și poli-carbociclice, în care inelele carbociclice individuale din sistemele poli-carbociclice pot fi condensate sau legate unul de altul printr-o legătură simplă. Grupe aril adecvate includ, dar nu sunt limitate la fenil, naftil și bifenil.

10 Termenul "heterociclu" se referă aici la un inel monociclic cu 4-, 5-, 6-, 7- sau 8-atomi care este saturat sau nesaturat, și care constă din atomi de carbon și unul sau mai mulți heteroatomi aleși dintre N, O și S, și unde heteroatomii de azot și sulf pot fi în mod opțional oxidați, și heteroatomul azot poate fi în mod opțional cuaternizat. Inelul heterociclic poate fi legat de orice heteroatom sau atom de carbon, cu condiția ca legarea să ducă la crearea unei structuri stabile. Termenul include de asemenea orice sistem biciclic în care oricare din inelele heterociclice de mai sus este condensat cu un aril sau cu un alt heterociclu. Când inelul heterociclic este un inel
15 heterociclic aromatic poate fi definit ca un "inel heteroaromatic".

Termenul "inele heterociclice cu cinci atomi" se referă aici la un inel saturat sau nesaturat având cinci atomi în inel unde 1, 2, 3 sau 4 atomi din inel sunt aleși independent dintre N, O și S. Termenul include de asemenea orice sistem biciclic. Exemple de inele heterociclice cu cinci atomi sunt tienil, furil, pirolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, izotiazolil, izoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, benzimidazol, și similare.

Termenul "inel nesaturat" se referă aici la un inel care este parțial sau total nesaturat. De exemplu, un inel C₆ monociclic nesaturat se referă la ciclohexenă, ciclohexadienă și benzen.

25 Termenul "substituit" se referă aici la mono- sau poli-substituție cu un substituent denumit (sau nedefinit) în măsura în care o astfel de substituție unică sau multiplă este permisă chimic. De exemplu, un carbociclu sau heterociclu substituit cu mai mult de un substituent poate avea mulți substituenți pe același atom din inel în măsura în care este permis chimic. Un atom de sulf din inel dintr-un heterociclu saturat poate fi în general substituit cu una (-S(=O)-) sau două grupe oxo (-SO₂-). Termenii "aproximativ" și "cam" se referă aici la intervalul de eroare
30 experimentală, care poate apărea într-o măsurare.

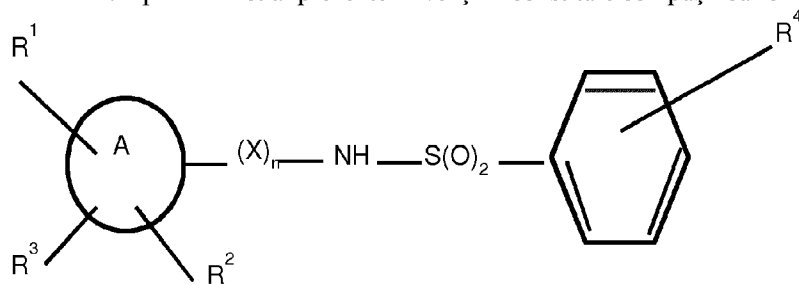
Termenii "conținând", "având", "incluzând" și "conținând" trebuie considerați ca termeni deschiși (și anume semnificând "incluzând, dar nefiind limitați la") și trebuie considerați ca furnizând suport de asemenea pentru termeni ca "constă în esență din", "constând în esență din", "constă din" sau "constând din".

35 Termenii "constă în esență din", "constând în esență din" trebuie considerați ca termeni semi-închiși, însemnând că nici un alt ingredient care afectează material caracteristicile de bază și noi ale invenției nu este inclus (excipienți opționali pot fi astfel incluși).

Termenii "constă din", "constând din" trebuie considerați ca un termen închis.

Descriere detaliată a invenției

40 Un prim obiect al prezentei invenții îl constituie compușii cu formula (I):



(I)

și săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora, în care:

45 A este un rest mono sau di-carbociclic, în mod opțional parțial sau total nesaturat, conținând atomi de carbon și în mod opțional unul sau mai mulți heteroatomi aleși dintre N, S sau O;

R¹, R², R³ sunt alese independent din grupul conținând -H, -halogen, -CF₃, -CN, -CH₂CN, -OMe, -OCF₃, -OH, fenil, -OPh, -OCH₂Ph, -OCH₂OMe, -OCH₂CN-NO₂, -NR'R", C₁-C₆ alchil liniar sau ramificat, -O(CH₂)_p-S(O)₂Me și un heterociclu cu cinci atomi;

unde R' și R" sunt independent -H sau C₁-C₄ alchil;

50 unde fenilul și heterociclu cu cinci atomi este independent nesubstituit sau substituit cu o grupă aleasă din grupul conținând C₁-C₄ alchil liniar sau ramificat, halogen, -OMe și -OH;

p este 1 până la 4;

X este -CH₂ sau -C(O);

n este 0, 1 sau 2;

5 R⁴ este -Y-C(O)OH, în care Y este o hidrocarbură C₄-C₁₈ cu catena liniară, saturată sau nesaturată, preferabil având între 6 și 10 atomi de carbon;

R⁴ este în poziția meta sau para pe inelul aromatic;

unde când A este fenil, n este 0, Y este o hidrocarbură C₄, cel puțin una din R¹, R², R³ menționate nu este hidrogen;

10 unde când A este fenil, n este 0, Y este o hidrocarbură C₄, R¹ și R² sunt hidrogen, R³ nu este Cl în poziția para pe inelul aromatic.

Preferabil A este fenil, naftil, bifenil sau un heterociclu cu cinci atomi având cinci atomi în inel unde 1, 2, 3 sau 4 atomi din inel sunt aleși independent dintre N, O și S.

15 Mai bine, heterociclu cu cinci atomi este ales din grupul conținând tienil, furil, pirolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, izotiazolil, izoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, și benzimidazol, în mod opțional parțial saturat.

20 Conform unui exemplu de realizare preferat, R¹, R², R³ sunt alese independent din grupul conținând -H, -halogen, -CF₃, -OMe, -OH, fenil, -OPh, -OCH₂Ph, -OCH₂OMe, -OCH₂CN, -NO₂, -NH₂, -NMe₂, C₁-C₆ alchil liniar sau ramificat și -O(CH₂)_p-S(O)₂Me.

Intr-un exemplu de realizare conform invenției, n este 0 sau 1.

Intr-un alt exemplu de realizare conform invenției, R⁴ este în poziția meta pe inelul aromatic.

Compuși preferați cu formula (I) conform invenției sunt aleși dintre:

- 25 acid 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (1);
 acid 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil)heptanoic (2);
 acid 7-(3-(N-(4-izopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (3);
 acid 7-(3-(N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (4);
 acid 7-(3-(N-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (5);
 30 acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (6);
 acid 7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (7);
 acid 7-(3-(N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (8);
 acid 7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (9);
 acid 7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (10);
 35 acid 6-{3-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoil]fenil}hexanoic (11);
 acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (12);
 acid 7-(3-(N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (13);
 acid 7-(3-(N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (14);
 acid 7-(3-(N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (15);
 40 acid 7-(3-(N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (16);
 acid 7-(3-(N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (17);
 acid 7-(3-(N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (18);
 acid 7-(3-(N-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (19);
 acid 7-(3-(N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (20);
 45 acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (21);
 acid 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (22);
 acid 7-{3-[(5-hidroxi-naftalin-1-il)sulfamoil]fenil}heptanoic (23);
 acid 7-{3-[(4-fluoro-2,6-dimetilbenzoil)sulfamoil]fenil}heptanoic (24);
 acid 7-{4-[(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil]fenil}heptanoic (25);
 50 acid 7-(3-(N-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (26);
 acid 7-(3-(N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (27);
 acid 7-(3-(N-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (28);
 acid 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (29);
 acid 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (30);
 55 acid 7-(3-(N-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (31);
 acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (32);
 acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (33);
 acid 7-(3-(N-(4-(benziloxi)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (34);
 acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(3(metilsulfonil)propoxi)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (35).

60 Compuși cu formula (I) mai preferați conform invenției sunt aleși dintre:

acid 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (1);

acid 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil)heptanoic (2);
 acid 7-(3-(N-(4-izopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (3);
 acid 7-(3-(N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (4);
 acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (6);
 5 acid 7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (7);
 acid 7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (9);
 acid 7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (10);
 acid 6-{3-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoil]fenil}hexanoic (11);
 acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (33).

10 Așa cum se va arăta în secțiunea experimentală, compușii de mai sus sunt caracterizați prin măsurarea potenței în testul de mobilizare a calciului mediată de receptorii GPR120 și GPR40 și prin evaluarea secreției de GLP-1 în celulele entero endocrine.

Așa cum va fi descris în detaliu în Exemplul 36, prezenții inventatori au găsit că compușii de mai sus 1-35 sunt agoniști puternici ai GRP120 și/sau GPR40. Activitatea agonistică a GPR a tuturor compușilor a fost determinată in vitro prin măsurarea nivelelor de calciu intracelulare în celule CHO-k1 care exprimă în mod stabil GPR120 sau GPR40 uman. Toți produc creșteri dependente de concentrație ale calciului intracelular cu un AC50 între 2 și 18 μM față de GPR120 și o AC50 între 5 și 13 μM față de GPR40 așa cum s-a arătat în Tabelul 1. Aceste răspunsuri la fiecare compus au reflectat activarea GPR120 și GPR40 întrucât nu au fost observate răspunsuri la celulele de tip sălbatic.

20 Mai mult așa cum va fi descris în detaliu în Exemplul 37, toți compușii de mai sus au fost testați in vitro pentru a evalua secreția GLP-1 în linii de celule STC-1 de șobolani și NCI-H716 enteroendocrine umane

Tratamentul cu compuși a asigurat o bună creștere a GLP-1: cele mai bune molecule din serie au fost compusul 9 (creștere de 14.5 și 6.2 ori față de DMSO în STC-1 și respectiv NCI-H716) și compusul 10 care a prezentat o creștere de 4.7 și 2.5 ori față de DMSO în STC-1 și respectiv NCI-H716 (Tabel 1).

Astfel, un al doilea obiect al prezentei invenții sunt compușii de mai sus cu formula (I) pentru utilizarea ca agoniști ai GRP120 și/sau GPR40.

30 În mod corespunzător, un al treilea obiect al prezentei invenții sunt compușii de mai sus pentru utilizarea ca medicamente.

Un al patrulea obiect al prezentei invenții sunt compușii de mai sus pentru utilizarea în prevenirea și/sau tratamentul unei boli sau tulburări modulate de GPR120 și/sau GPR40, preferabil diabet (mai precis diabet de tip 2), toleranță scăzută la glucoză orală, rezistență la insulină, obezitate, tulburări legate de obezitate, sindrom metabolic, dislipidemie, LDL crescut, trigliceride crescute, inflamație indusă de obezitate, osteoporoză și tulburări cardiovasculare legate de obezitate.

Un al cincilea obiect al prezentei invenții sunt compoziții farmaceutice conținând cel puțin unul din compușii menționați mai sus cu formula (I) în combinație cu excipienți acceptabili din punct de vedere fiziologic.

40 Conform unui exemplu de realizare, compoziția farmaceutică menționată conține cel puțin unul din compușii de mai sus cu formula (I) ca singur(e) principiu activ (principii active). Conform unui exemplu de realizare alternativ, compoziția farmaceutică menționată conține cel puțin unul din compușii de mai sus cu formula (I) în asociere cu cel puțin un alt principiu activ. Conform unui exemplu de realizare a invenției preferat, de asemenea în combinație cu exemplele de realizare precedente, compozițiile farmaceutice pot fi pentru administrarea intravenoasă, intraperitoneală, prin inhalare, topică sau orală.

Compușii invenției cu formula (I) sunt formulați în mod convenabil în compoziții farmaceutice utilizând tehnici convenționale și excipienți ca cei descriși în "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, New York, ediția a 18a., 1990.

Un al șaselea obiect al prezentei invenții este o metodă terapeutică pentru prevenirea, reducerea riscului de, ameliorarea și/sau tratamentul bolii sau al tulburării menționate modulate de GPR120 și/sau GPR40, preferabil diabet (în mod special diabet de tip 2), toleranță scăzută la glucoză orală, rezistență la insulină, obezitate, tulburări legate de obezitate, sindrom metabolic, dislipidemie, LDL crescut, trigliceride crescute, inflamație indusă de obezitate, osteoporoză și tulburări cardiovasculare legate de obezitate, constând în administrarea compusului de mai sus cu formula (I) unui subiect care necesită aceasta.

Compușii invenției pot fi administrați ca singure principii active sau în combinație cu alți compuși terapeutic activi.

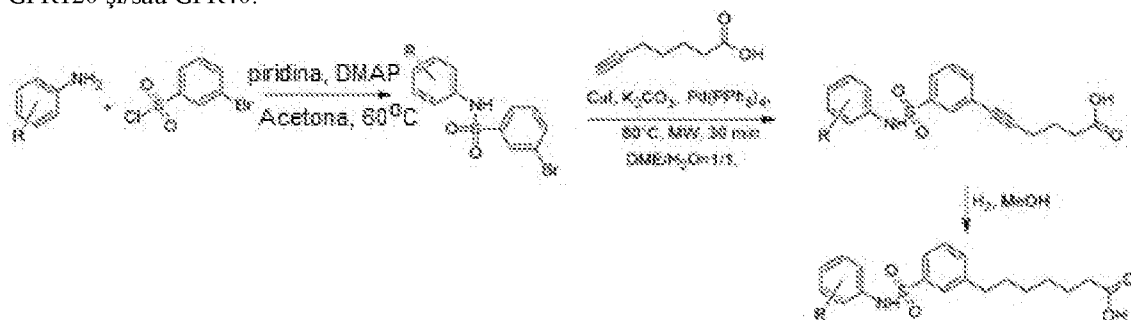
60 Administrarea compușilor invenției poate fi efectuată prin injecție intravenoasă sau intraperitoneală, ca un bolus, în preparate dermatologice (creme, loțiuni, sprayuri și unguente),

prin inhalare dar și oral sub formă de capsule, tablete, siropuri, formulări cu eliberare controlată și similare.

5 Doza medie zilnică depinde de câțiva factori ca severitatea bolii, afecțiunea, vârsta, sexul și greutatea pacientului. Doza va varia în general între 1 și 1500 mg compuși cu formula (I) pe zi în mod opțional divizată în administrări multiple.

Un al șaptelea obiect al prezentei invenții este un compus cu formula (I), în care A este fenil R¹, R² și R³ sunt hidrogen, n este 0, și R⁴ este -(CH₂)₄-C(O)OH pentru utilizarea în prevenirea și/sau tratamentul unei boli sau tulburări modulate de GPR120 și/sau GPR40.

10 Al optulea obiect al prezentei invenții este un compus cu formula (I), în care A este fenil, R¹ și R² sunt hidrogen, R³ este Cl în poziția para pe inelul aromatic, n este 0, și R⁴ este -(CH₂)₄-C(O)OH pentru utilizarea în prevenirea și/sau tratamentul unei boli sau tulburări modulate de GPR120 și/sau GPR40.



15 Preferabil, boala sau tulburarea menționată este aleasă dintre diabet (în mod special diabet de tip 2), toleranță scăzută la glucoză orală, rezistență la insulină, obezitate, tulburări legate de obezitate, sindrom metabolic, dislipidemie, LDL crescut, trigliceride crescute, inflamație indusă de obezitate, osteoporoză și tulburări cardiovasculare legate de obezitate.

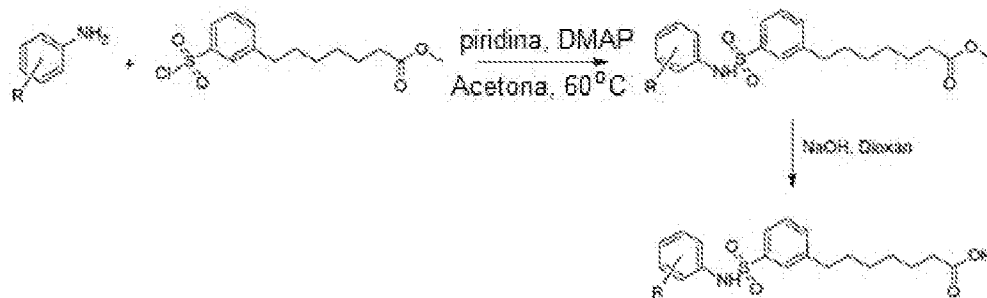
Prezenta invenție va fi ilustrată cu ajutorul următoarelor exemple care nu trebuie văzute ca limitând scopul invenției.

20 EXEMPLE

Sinteza compușilor 1-35

Compușii listați în Tabelul 1 au fost sintetizați urmând procedeele descrise în următoarele scheme și exemple.

25 Schema 1: Procedul A pentru sinteza compușilor



Schema 2: Procedul B pentru sinteza compușilor

Materiale și metode

30 Toți reactivii au fost cumpărați de la Sigma-Aldrich, Fluorochem și Alfa Aesar și au fost utilizați fără purificare suplimentară. Spectre de rezonanță magnetică nucleară (NMR) au fost înregistrate în solventul indicat cu tetrametilsilan (TMS) ca standard intern pe un instrument Bruker Avance3 400 MHz. Deplasările chimice sunt raportate în părți pe milion (ppm) relativ la standardul intern. Abrevierile sunt utilizate după cum urmează: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = cuartet, m = multiplu, dd = dublet de dubleți, bs = semnal larg. Constantele de cuplaj (valori J) sunt date în hertzi (Hz). Spectre HPLC-MS analitice au fost înregistrate pe un Thermo Finnigan Surveyor cuplat cu un aparat Thermo Finnigan LCQ DECA XP-PLUS și echipat cu o coloană C18 (10 μM, 4.6mm X 150mm) Phenomenex Gemini în fază inversă. Amestecul de eluenți a constat din 10 mM (pH 4.2) tampon format de amoniu/acid și acetonitril utilizat conform gradientului 90:10 până la 10:90 la un debit de 0.200 mL / min. Toate experimentele MS au fost efectuate utilizând ionizarea prin electropulverizare (ESI) în modul ion pozitiv și negativ.

40

Toate reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire (TLC) efectuată pe plăci de silicagel Grace Resolv Davisil cu grosime 250 μm, 60 F254, vizualizate utilizând UV (254 nm) sau colorări ca KMnO₄, p-anisaldehydă, și molibdat de amoniu ceric (CAM). Purificările cromatografice au fost efectuate pe coloane cu silicagel Grace Resolv Davisil 60. Toate soluțiile organice au fost uscate pe Na₂SO₄ sau MgSO₄ anhidru și au fost concentrate pe un evaporator rotativ. Toți compușii utilizați pentru testele biologice au o puritate de cel puțin 98% pe baza rezultatelor analitice HPLC monitorizat cu lungimi de undă 220 și 254 nm, dacă nu este notat altceva. Purificările semi-preparative au fost efectuate prin HPLC-UV echipat cu pompa Gilson 321, celulă UV Gilson 152, Colector de fracții Gilson 202, Interfață sistem Gilson 506C. Coloană: Phenomenex Gemini-NX AXIA 150 x 21.2mm, 5μm, 110 Å.

Procedeu general

Procedeu A

Sinteza metil 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoatului (Intermediar a)

4-fluoro-2,6-dimetilanilină (74.2 mg, 0.533 mmol) a fost dizolvată în acetonă anhidră (1.5 mL). Au fost adăugate piridină (0.65 mL, 8.0 mmol), DMAP (130 mg, 1.07 mmol) și metil 7-(3-(clorosulfonil)fenil)heptanoat (170 mg, 0.533 mmol), și amestecul a fost refluxat peste noapte. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin HPLC semi-preparativ (eluare gradient cu apă/acetoneitril conținând acid trifluoroacetic), pentru a da produsul ca un ulei incolor (66 mg, Y = 29%). MS (ESI⁺) *m/z*: 422.2 [M+H]⁺.

Exemplul 1

Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (1)

Metil 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoat (Intermediar a, 66 mg, 0.16 mmol) a fost dizolvat în dioxan (3 mL). A fost adăugat NaOH apos 2M (1.2 mL, 2.4 mmol), și amestecul a fost agitat la RT. La conversia completă (2 ore; monitorizare HPLC-UV-MS), amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (5 mL) și a fost spălat cu HCl apos 0.3M (3 x 5 mL) și saramură (3 x 5 mL). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și a fost concentrat pentru a da 1 ca un solid alb (56 mg, Y = 88%).

¹H-RMN (Cloroform-*d*): δ 1.22 - 1.43 (m, 4 H) 1.51 - 1.67 (m, 4 H) 1.99 (s, 6 H) 2.35 (t, *J*=7.02 Hz, 2 H) 2.62 (t, *J*=7.11 Hz, 2 H) 6.24 (br s, 1 H) 6.71 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H) 7.34-7.40 (m, 2 H) 7.46 - 7.54 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 408.2 [M+H]⁺

Procedeu B

Sinteza 3-bromo-N-(2,4,6-trimetilbenzil)benzensulfonamidei (Intermediar b)

3-Bromo-N-(2,4,6-trimetilbenzil)benzensulfonamidă a fost obținută așa cum a fost descris în Procedeu A (221 mg, Y=56%), prin reacția mesitilmetanaminei (160 mg, 1.07 mmol) cu 3-bromobenzenesulfonil clorura (271 mg, 1.07 mmol).

MS (ESI⁺) *m/z*: 390.1 [M+Na]⁺.

Sinteza acidului 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil)hept-6-inoic (Intermediar c)

3-bromo-N-(2,4,6-trimetilbenzil)benzensulfonamidă (Intermediar b, 302 mg, 0.820 mmol), carbonat de potasiu (397 mg, 2.87 mmol), tetrakis(trifenilfosforanil) paladiu (95 mg, 0.082 mmol) și iodură de cupru (I) (15.63 mg, 0.082 mmol) au fost suspendate într-un amestec DME/H₂O (1/1 vol.) (2mL). Amestecul rezultat a fost agitat sub azot timp de 5 minute, și i s-a adăugat acid hept-6-inoic (0.212 mL, 1.64 mmol). Amestecul a fost iradiat cu microunde timp de 1h la 80°C. După îndepărtarea DME sub presiune redusă, reziduul a fost preluat cu AcOEt (15 mL) și a fost spălat cu HCl apos 2M (2 x 10 mL) și saramură (2 x 10 mL). Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin HPLC-UV semi-preparativ, pentru a da produsul ca un ulei incolor (206 mg, Y = 61%).

MS (ESI⁺) *m/z*: 279.1 [M+H]⁺.

Exemplul 2

Sinteza acidului 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil)heptanoic (2)

Paladiu pe cărbune 10% gr (273 mg, 0.256 mmol) a fost suspendat în metanol (10 mL), și a fost adăugat acid 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil) hept-6-inoic (Intermediar c, 530 mg, 1.28 mmol). A fost barbotat hidrogen prin amestec timp de 15 minute, după care amestecul a fost lăsat să se agite la RT timp de 1 oră sub atmosferă de hidrogen. În acest moment, conversia a fost completă (HPLC-UV-MS). Amestecul a fost filtrat printr-un strat de Celite® și a fost spălat cu metanol (30 mL). Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin HPLC-UV semi preparativ, pentru a da produsul ca un ulei incolor (390 mg, Y = 73%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.27 - 1.40 (m, 4 H) 1.48 - 1.70 (m, 4 H) 1.99 (s, 6 H) 2.35 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.60 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.79 (spt, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.21 (br s, 1 H) 6.85 (s, 2 H) 7.31 - 7.43 (m, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 1 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 440.2 [M+Na]⁺.

Sinteza compușilor 3 - 35

Exemplul 3**Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-izopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (3)**

Pornind de la 4-izopropil-2,6-dimetilanilină sare clorhidrat (31 mg, 0.16 mmol), a fost obținut metil 7-(3-(N-(4-izopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoat (25 mg, Y = 36%)

5

asa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 446.3 [M+H]⁺.

Compusul **3** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (25 mg, 0.056 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid galben ceros (22 mg, Y = 91%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.27 - 1.40 (m, 4 H) 1.48 - 1.70 (m, 4 H) 1.99 (s, 6 H) 2.35 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.60 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.79 (spt, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.21 (br s, 1 H) 6.85 (s, 2 H) 7.31 - 7.43 (m, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 1 H) MS (ESI⁺) *m/z*: 432.2 [M+H]⁺.

10

Exemplul 4**Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (4)**

Pornind de la 4-cloro-2,6-dimetilanilină (1,50 g, 9,64 mmol), a fost sintetizată 3-bromo-N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)benzensulfonamida așa cum a fost descris în Procedeu B, dând un amestec de mono- și di-sulfonamide, care prin hidroliză cu NaOH apos/dioxan a fost complet transformat în mono-sulfonamidă (3,00 g, Y = 83%). MS (ESI⁺) *m/z*: 395.9 [M+Na]⁺.

15

Sulfonamida (2,90 g, 7,74 mmol) a fost apoi cuplată cu acid hept-6-inoic (2,00 mL, 15,5 mmol) așa cum a fost descris în Procedeu B, pentru a da acid 7-(3-(N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)hept-6-inoic (980 mg, Y = 32%).

20

MS (ESI⁺) *m/z*: 420.1 [M+H]⁺.

Compusul **4** a fost apoi obținut prin reducerea derivatului alchină (980 mg, 2.33 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **2**, ca un solid alb (158 mg, Y = 16%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.27 - 1.43 (m, 4 H) 1.51 - 1.69 (m, 4 H) 1.99 (s, 6 H) 2.37 (t, *J*=7.31 Hz, 2 H) 2.62 (t, *J*=7.59 Hz, 2H) 6.56 (s, 1 H) 7.01 (s, 2 H) 7.37 - 7.41 (m, 2 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 446.1 [M+Na]⁺.

25

Exemplul 5**Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil) heptanoic (5)**

Pornind de la N1,N1,3,5-tetrametilbenzen-1,4-diamină (19,7 mg, 0,120 mmol), a fost obținut etil 7-(3-(N-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil) heptanoat (21 mg, Y = 38%) așa cum a fost descris în Procedeu A.

30

MS (ESI⁺) *m/z*: 461.3 [M+H]⁺.

Compusul **5** a fost obținut prin hidroliza derivatului ester (21 mg, 0.046 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid bej (19 mg, Y = 97%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.26 - 1.40 (m, 4 H) 1.48 - 1.69 (m, 4 H) 1.95 (s, 6 H) 2.34 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 2.61 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.90 (s, 6 H) 6.01 (s, 1 H) 6.37 (s, 2 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 7.47 - 7.61 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 433.2 [M+H]⁺.

35

Exemplul 6**Sinteza acidului 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil) heptanoic (6)**

Pornind de la 2,6-dimetil-4-(trifluorometil)anilină sare clorhidrat (34 mg, 0.15 mmol), a fost obținut etil 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil) heptanoat (11.4 mg, Y = 16%) așa cum a fost descris în Procedeu A.

40

MS (ESI⁺) *m/z*: 486.2 [M+H]⁺.

Compusul **6** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (5.7 mg, 0.012 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid ceros bej (2.0 mg, Y = 37%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.29 - 1.43 (m, 4 H) 1.53 - 1.70 (m, 4 H) 2.17 (s, 6 H) 2.41 (t, *J*=7.36 Hz, 2 H) 2.64 (t, *J*=7.44 Hz, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 7.13 - 7.42 (m, 4 H) 7.46 - 7.70 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 480.2 [M+Na]⁺.

45

Exemplul 7**Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (7)**

Pornind de la 4-bromo-2,6-dimetilanilină (24 mg, 0.12 mmol), a fost obținut etil 7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoat (9.5 mg, Y = 16%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 496.1 [M+H]⁺.

50

Compusul **7** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (8.5 mg, 0.017 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (8.0 mg, Y = 99%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.20 - 1.44 (m, 4 H) 1.48 - 1.69 (m, 4 H) 1.98 (s, 6 H) 2.36 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 2.62 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 6.29 (br s, 1 H) 7.16 (s, 2 H) 7.33 - 7.42 (m, 2 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 468.2 [M+H]⁺.

55

Exemplul 8**Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil) heptanoic (8)**

60

4-Amino-3,5-xilenol (50 mg, 0,36 mmol) și 2-metilpropan-2-olat de sodiu (52 mg, 0,55 mmol) au fost dizolvate în DMF uscat (1 ml) sub atmosferă de argon. A fost adăugat iodometan (0,021 ml, 0,33 mmol), și amestecul a fost agitat peste noapte. A fost adăugat DCM (20 mL) și soluția a fost spălată cu NaOH apos 1M (2 x 15 mL) și saramură (2 x 15 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe silicagel (Hexan/AcOEt 2/1) pentru a da 4-metoxi-2,6-dimetilanilină (24 mg, Y = 43%). MS (ESI⁺) *m/z*: 152.1 [M+H]⁺.

Pornind de la 4-metoxi-2,6-dimetilanilină (24 mg, 0.16 mmol), a fost obținut metil 7-(3-(N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoat (12 mg, Y = 17%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 456.2 [M+Na]⁺.

Derivatul ester (12 mg, 0.028 mmol) a fost hidrolizat așa cum a fost descris în Procedeu A, pentru a da compusul **8** ca un ulei portocaliu (11 mg, Y = 95%).

¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.22 - 1.36 (m, 4 H) 1.49 - 1.66 (m, 4 H) 1.97 (s, 6 H) 2.30 (t, *J*=6.76 Hz, 2 H) 2.61 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 3 H) 7.46 - 7.57 (m, 3 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 442.2 [M+Na]⁺.

Exemplul 9

Sinteza acidului 7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoil)fenil) heptanoic (9)

(1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen)-dicloropaladiu(II) (234 mg, 0,286 mmol), acid fenilboric (907 mg, 7.44 mmol) și 5-bromo-4-fluoro-2-metilanilină (1.17 g, 5.72 mmol) au fost dizolvate în DME (10 ml). A fost adăugat carbonat de sodiu apos 2M (5.7 mL, 11 mmol), și amestecul a fost iradiat cu microunde timp de 2h la 120°C. După îndepărtarea DME sub presiune redusă, reziduul a fost reluat cu AcOEt (15 mL) și a fost spălat cu saramură (2 x 10 mL). Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin HPLC-UV semi-preparativ, pentru a da 6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (812 mg, Y = 70%) ca un ulei închis.

MS (ESI⁺) *m/z*: 202.1 [M+H]⁺.

Pornind de la 6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-amină (751 mg, 3.73 mmol), a fost sintetizată 3-bromo-N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)benzensulfonamida așa cum a fost descris în Procedeu B, dând un amestec de mono- și di-sulfonamide, care prin hidroliză cu NaOH apos/dioxan a fost total transformat în mono-sulfonamidă (1.41 g, Y = 89%). MS (ESI⁺) *m/z*: 442.0 [M+Na]⁺.

Sulfonamida (1.03 g, 2.46 mmol) a fost apoi cuplată cu acid hept-6-inoic (0.63 mL, 4.92 mmol) așa cum a fost descris în Procedeu B, pentru a da acid 7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoil)fenil)hept-6-inoic (290 mg, Y = 25%).

MS (ESI⁺) *m/z*: 466.2 [M+H]⁺.

Compusul **9** a fost apoi obținut prin reducerea derivatului alchină (290 mg, 0.623 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **2**, ca un solid alb (235 mg, Y = 80%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.20 - 1.33 (m, 4 H) 1.47 - 1.59 (m, 4 H) 2.01 (s, 3 H) 2.31 (t, *J*=7.34 Hz, 2 H) 2.58 (t, *J*=7.56 Hz, 2 H) 6.88 (d, *J*=10.96 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 7 H) 7.51 - 7.60 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 470.2 [M+H]⁺.

Exemplul 10

Sinteza acidului 7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfamoil)fenil) heptanoic (10)

Pornind de la 2-bromo-4-fluoro-6-metilanilină (360 mg, 1.76 mmol), a fost sintetizată 5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-amina (336 mg, Y = 94%) prin cuplare Suzuki așa cum a fost descris pentru compusul **9**. MS (ESI⁺) *m/z*: 202.1 [M+H]⁺.

Pornind de la 5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-amină (266 mg, 1.32 mmol), a fost sintetizată 3-bromo-N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)benzensulfonamida așa cum a fost descris în Procedeu B, dând un amestec de mono- și di-sulfonamide, care prin hidroliză cu NaOH apos/dioxan a fost transformat complet în mono-sulfonamidă (540 mg, Y = 97%). MS (ESI⁺) *m/z*: 442.1 [M+Na]⁺.

Sulfonamida (540 mg, 1.28 mmol) a fost apoi cuplată cu acid hept-6-inoic (0.33 mL, 2.57 mmol) așa cum a fost descris în Procedeu B, pentru a da acid 7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfamoil)fenil)hept-6-inoic (290 mg, Y = 41%). MS (ESI⁺) *m/z*: 466.2 [M+H]⁺.

Compusul **10** a fost apoi obținut prin reducerea derivatului alchină (250 mg, 0.537 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **2**, ca un solid alb (75 mg, Y = 30%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.24 - 1.42 (m, 4 H) 1.51 (tt, *J*=7.34, 7.34 Hz, 2 H) 1.64 (tt, *J*=7.23, 7.23 Hz, 2 H) 2.36 (t, *J*=7.34 Hz, 2 H) 2.48 (t, *J*=7.67 Hz, 2 H) 2.52 (s, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 6.70 (dd, *J*=8.66, 2.96 Hz, 1 H) 6.78 (d, *J*=6.58 Hz, 2 H) 6.95 - 7.28 (m, 8 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 470.2 [M+H]⁺.

Exemplul 11

Sinteza acidului 6-{3-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoil]fenil}hexanoic (11)

Pornind de la 2,4,6-trimetilanilină (15 mg, 0.16 mmol), a fost obținut metil 6-{3-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoil]fenil}hexanoat (20 mg, Y = 34%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 404.4 [M+H]⁺.

5 Compusul **11** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (20 mg, 0.053 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid bej (12 mg, Y = 61%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1.21 - 1.32 (m, 2 H) 1.42 - 1.65 (m, 4 H) 1.81 - 2.05 (s, 6 H) 2.11 - 2.23 (m, 5 H) 2.65 - 2.71 (m, 2 H) 6.84 (s, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H) 9.1 (br s, 1 H) 11.9 (br s, 1 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 390.3 [M+H]⁺.

Exemplul 12

10 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (12)**

Pornind de la 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-amină (300 mg, 2.70 mmol), a fost obținut metil 7-(3-(N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (380 mg, Y = 35%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 394.2 [M+H]⁺.

15 Compusul **12** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (380 mg, 0.966 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (257 mg, Y = 70%).

¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.30 - 1.45 (m, 4 H) 1.52 - 1.71 (m, 4H) 2.14 (s, 6 H) 2.31 (t, *J*=7.23 Hz, 2 H) 2.66 (t, *J*=7.41 Hz, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 - 7.66 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 380.3 [M+H]⁺.

Exemplul 13

20 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (13)**

Pornind de la 2,4-dimetiltiazol-5-amină (250 mg, 1.95 mmol), a fost obținut metil 7-(3-(N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (372 mg, Y = 46%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 411.2 [M+H]⁺.

25 Compusul **13** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (372 mg, 0.907 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (257 mg, Y = 71%).

¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.28 - 1.41 (m, 4 H) 1.50 - 1.72 (m, 4H) 2.06 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.34 (t, *J*=7.26 Hz, 2 H) 2.71 (t, *J*=7.37 Hz, 2 H) 6.94 (s, 1 H) 7.12 - 7.31 (m, 2 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 397.2 [M+H]⁺.

Exemplul 14

30 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (14)**

Pornind de la 4,5-dimetiltiazol-2-amină (15 mg, 0.12 mmol), a fost obținut etil 7-(3-(N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (17 mg, Y = 35%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 425.2 [M+H]⁺.

35 Compusul **14** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (17 mg, 0.040 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (4.3 mg, Y = 27%).

¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.05 - 1.43 (m, 4 H) 1.53 - 1.72 (m, 4H) 2.13 (s, 6 H) 2.30 (t, *J*=6.49 Hz, 2 H) 2.68 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.68 - 7.73 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 397.1 [M+H]⁺.

Exemplul 15

40 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (15)**

Pornind de la 4,5-dimetiloxazol-2-amină (13.5 mg, 0.120 mmol), a fost obținut etil 7-(3-(N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (18 mg, Y = 37%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 409.2 [M+H]⁺.

45 Compusul **15** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (3 mg, 7 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid ceros portocaliu (2 mg, Y = 71%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.07 - 1.44 (m, 4 H) 1.56 - 1.72 (m, 7H) 1.99 (s, 3 H) 2.28 (t, *J*=6.76 Hz, 2 H) 2.61 (t, *J*=6.94 Hz, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.56 - 7.71 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 381.2 [M+H]⁺.

Exemplul 16

50 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (16)**

Pornind de la 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-amină (17 mg, 0.094 mmol), a fost obținut metil 7-(3-(N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (7.5 mg, Y = 17%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 460.2 [M+H]⁺.

55 Compusul **16** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (2.5 mg, 5.4 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (2.3 mg, Y = 94%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.12 - 1.45 (m, 4 H) 1.55 - 1.68 (m, 4H) 2.21 (t, *J*=7.01 Hz, 2 H) 2.48 (t, *J*=6.90 Hz, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 7.39 - 7.70 (m, 5 H) 7.84 - 7.98 (m, 4 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 446.2 [M+H]⁺.

Exemplul 17

60 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (17)**

Pornind de la 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amină (14 mg, 0.12 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (8.1 mg, Y = 16%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 398.2 [M+H]⁺.

- 5 Compusul **17** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (2.7 mg, 6.8 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid galben ceros (0.6 mg, Y = 23%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.10 - 1.46 (m, 4 H) 1.55 - 1.73 (m, 4H) 2.11 (s, 3 H) 2.31 (t, *J*=6.91 Hz, 2 H) 2.60 (t, *J*=7.06 Hz, 2 H) 6.88 (br s, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 2 H) 7.54 - 7.70 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 384.2 [M+H]⁺.

Exemplul 18

- 10 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (18)**

Pornind de la 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amină (14 mg, 0.12 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (12 mg, Y = 25%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 398.2 [M+H]⁺.

- 15 Compusul **18** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (1.5 mg, 3.8 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (1.3 mg, Y = 90%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.11 - 1.49 (m, 4 H) 1.56 - 1.74 (m, 4H) 2.28 (t, *J*=6.86 Hz, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.62 (t, *J*=7.00 Hz, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 7.36 - 7.47 (m, 2 H) 7.64 - 7.74 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 384.1 [M+H]⁺.

Exemplul 19

- 20 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (19)**

Pornind de la 3,5-dimetilizoxazol-4-amine (14 mg, 0.12 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (11 mg, Y = 22%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 395.2 [M+H]⁺.

- 25 Compusul **19** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (11 mg, 0.027 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid galben ceros (4.0 mg, Y = 39%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.24 - 1.46 (m, 4 H) 1.55 - 1.71 (m, 4 H) 1.82 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.36 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 2.67 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H) 7.37 - 7.45 (m, 2 H) 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 381.2 [M+H]⁺.

Exemplul 20

- 30 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (20)**

Pornind de la 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amină (50 mg, 0.509 mmol), a fost obținut metil 7-(3-(N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (77 mg, Y = 40%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 381.2 [M+H]⁺.

- 35 Compusul **20** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (50 mg, 0.131 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (17 mg, Y = 35%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.16 - 1.42 (m, 4 H) 1.54 - 1.72 (m, 4H) 2.25 (s, 3 H) 2.30 (t, *J*=6.88 Hz, 2 H) 2.58 (t, *J*=7.02 Hz, 2 H) 7.36 - 7.48 (m, 3 H) 7.66 (s, 1 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 367.1 [M+H]⁺.

Exemplul 21

- 40 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (21)**

Pornind de la 3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-amină (40 mg, 0.357 mmol), a fost obținut metil 7-(3-(N-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (60 mg, Y = 43%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 395.2 [M+H]⁺.

- 45 Compusul **21** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (60 mg, 0.152 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (23 mg, Y = 40%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.20 - 1.45 (m, 4 H) 1.56 - 1.72 (m, 4H) 2.44 (s, 6 H) 2.32 (t, *J*=6.90 Hz, 2 H) 2.59 (t, *J*=7.06 Hz, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 2 H) 7.73 - 7.81 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 381.1 [M+H]⁺.

Exemplul 22

- 50 **Sinteza acidului 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (22)**

Pornind de la 3-fenilizotiazol-5-amină (22 mg, 0.12 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (11 mg, Y = 20%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 459.2 [M+H]⁺.

- 55 Compusul **22** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (11 mg, 0.025 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid bej (6.0 mg, Y = 53%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.15 - 1.43 (m, 4 H) 1.49 - 1.73 (m, 4 H) 2.34 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H) 2.65 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 5 H) 7.68 - 7.88 (m, 4 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 445.2 [M+H]⁺.

Exemplul 23

- 60 **Sinteza acidului 7-{3-[(5-hidroxi-naftalin-1-il)sulfamoil]fenil}heptanoic (23)**

Pornind de la 5-aminonaftalin-1-ol (24 mg, 0.15 mmol) a fost obținut metil 7-{3-[(5-hidroxi-naftalin-1-il)sulfamoil]fenil}heptanoatmetil (34 mg, Y = 51%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 442.3 [M+H]⁺.

5 Compusul **23** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (3.2 mg, 8.4 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid galben ceros (2.2 mg, Y = 71 %). ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*) δ ppm 1.11 - 1.20 (m, 2 H) 1.22 - 1.40 (m, 5 H) 1.55 - 1.78 (m, 2 H) 2.21 - 2.41 (m, 2 H) 2.43 - 2.56 (m, 2 H) 6.73 - 6.74 (m, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.19 - 7.22 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 5 H) 7.53 - 7.54 (m, 1 H) 8.09 - 8.11 (m, 1 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 428.4 [M+H]⁺.

Exemplul 24

10 Sinteza acidului 7-{3-[(4-fluoro-2,6-dimetilbenzoil)sulfamoil]fenil}heptanoic (24)

Pornind de la 4-fluoro-2,6-dimetilbenzamidă (18 mg, 0.11 mmol) a fost obținut metil 7-{3-[(4-fluoro-2,6-dimetilbenzoil)sulfamoil]fenil}heptanoat (13 mg, Y = 26%) așa cum a fost descris în Procedeu A în care piridina a fost înlocuită cu hidrură de sodiu și reacția a fost efectuată în DMF uscat. MS (ESI⁺) *m/z*: 450.4 [M+H]⁺.

15 Compusul **24** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (3.9 mg, 8.6 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid galben ceros (3.3 mg, Y = 88%). ¹H-RMN (Cloroform-*d*): δ 1.20 - 1.43 (m, 4 H) 1.53 - 1.57 (m, 4 H) 1.90 (s, 6 H) 2.34 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H) 2.54 (t, *J*=7.08 Hz, 2 H) 6.21 (br s, 1 H) 6.67 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 436.5 [M+Na]⁺.

20 Exemplul 25

Sinteza acidului 7-{4-[(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil]fenil}heptanoic (25)

Pornind de la 4-fluoro-2,6-dimetilanilină (74.2 mg, 0.533 mmol) a fost obținut metil 7-{4-[(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil]fenil}heptanoat (81 mg, Y = 36%) așa cum a fost descris în Procedeu A dar pornind de la metil 7-[4-(clorosulfonil)fenil]heptanoat. MS (ESI⁺) *m/z*: 422.4 [M+H]⁺.

25 Compusul **25** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester așa cum a fost descris pentru compusul **1** ca un solid ceros maron (71 mg, Y = 91%). ¹H-RMN (Cloroform-*d*): δ 1.21 - 1.45 (m, 4 H) 1.50 - 1.59 (m, 4 H) 1.98 (s, 6 H) 2.37 (t, *J*=7.02 Hz, 2 H) 2.63 (t, *J*=7.11 Hz, 2 H) 6.25 (br s, 1 H) 6.69 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 408.3 [M+H]⁺.

Exemplul 26

Sinteza acidului 7-(3-(N-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (26)

35 Pornind de la 2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-amină (17 mg, 0.15 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (16 mg, Y = 26 %) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 395.2 [M+H]⁺.

Compusul **26** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (16 mg, 0.041 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid bej (12 mg, Y = 77%).

40 ¹H RMN (400 MHz, acetonă-*d*₆) δ ppm 1.29 - 1.42 (m, 7 H) 1.49 - 1.65 (m, 4 H) 2.28 (t, *J*=7.31 Hz, 2 H) 2.69 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H) 4.25 (q, *J*=7.31 Hz, 2 H) 7.40 - 7.51 (m, 3 H) 7.58 - 7.69 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 381.2 [M+H]⁺.

Exemplul 27

Sinteza acidului 7-(3-(N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (27)

45 Pornind de la 2-metil-2H-tetrazol-5-amină (15 mg, 0.15 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (10 mg, Y = 17%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 382.2 [M+H]⁺.

Compusul **27** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (3.6 mg, 9.4 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (2.0 mg, Y = 58%).

50 ¹H RMN (400 MHz, acetonă-*d*₆) δ ppm 1.33 - 1.44 (m, 4 H) 1.49 - 1.69 (m, 4 H) 2.28 (t, *J*=6.68 Hz, 2 H) 2.81 (t, *J*=7.14 Hz, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 7.03 (s, 1 H) 7.48 - 7.53 (m, 2 H) 7.77 - 7.96 (m, 1 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 368.2 [M+H]⁺.

Exemplul 28

Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (28)

55 Pornind de la 4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-amină (15 mg, 0.15 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoate (9.5 mg, Y = 16%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 383.2 [M+H]⁺.

Compusul **28** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (3.6 mg, 9.4 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (3.0 mg, Y = 87%).

60 ¹H RMN (400 MHz, acetonă-*d*₆) δ ppm 1.23 - 1.43 (m, 5 H) 1.53 - 1.69 (m, 4 H) 2.28 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 2.70 (t, *J*=9.50 Hz, 2 H) 3.98 - 4.12 (m, 1 H) 4.24 - 4.37 (m, 1 H) 4.57 - 4.66 (m, 1 H) 7.43 (m, 1 H) 7.56 - 7.77 (m, 2 H) 8.18 (br s, 1 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 369.2 [M+H]⁺.

Exemplul 29

Sinteza acidului 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (29)

Pornind de la 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (18 mg, 0.13 mmol) a fost obținut 2-etilhexil 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (31 mg, Y = 45%) așa cum a fost descris în Procedul A. MS (ESI⁺) *m/z*: 520.4 [M+H]⁺.

Compusul **29** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (4.0 mg, 7.7 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (3.0 mg, Y = 96%).

¹H RMN (400 MHz, Solvent) δ ppm 1.56 - 1.71 (m, 4 H) 1.74 - 1.84 (m, 6 H) 2.01 - 2.16 (m, 6 H) 2.26 (t, *J*=7.02 Hz, 2 H) 2.70 (t, *J*=6.82 Hz, 2 H) 3.16 (br d, *J*=8.27 Hz, 1 H) 3.57 - 3.64 (m, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 1 H) 7.12 (br s, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 1 H) 7.63 - 7.72 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 408.2 [M+H]⁺.

Exemplul 30

Sinteza acidului 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (30)

Pornind de la 3-fenilizotiazol-4-amină (23 mg, 0.13 mmol) a fost obținut 2-etilhexil 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (23 mg, Y = 31%) așa cum a fost descris în Procedul A. MS (ESI⁺) *m/z*: 557.3 [M+H]⁺.

Compusul **30** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (3.0 mg, 5.4 μmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid galben (2.0 mg, Y = 84%). ¹H RMN (300 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1.16 - 1.43 (m, 4 H) 1.55 - 1.71 (m, 4H) 2.22 (t, *J*=7.00 Hz, 2 H) 2.46 (t, *J*=6.69 Hz, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.39 - 7.70 (m, 6 H) 7.84 - 7.98 (m, 4 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 445.2 [M+H]⁺.

Exemplul 31

Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil) heptanoic (31)

Compusul **8** (11 mg, 0,026 mmol) a fost dizolvat în DCM uscat (0.5 ml). Amestecul a fost răcit la 0°C și a fost adăugată tribromură de bor 1M în DCM (0,072 mL, 0,072 mmol). Amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT, și a fost agitat timp de 5 ore. A fost adăugată apă (1 mL) și amestecul a fost agitat timp de 10 minute. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat pe silicagel (DCM/MeOH 95/5) pentru a da **31** ca un lichid galben (2.6 mg, Y = 24%).

¹H RMN (300 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1.16 - 1.70 (m, 8 H) 1.85 (s, 6 H) 2.38 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H) 2.57 (t, *J*=7.46 Hz, 2 H) 6.03 (br s, 1 H) 6.48 (s, 2 H) 7.30 - 7.46 (m, 3 H) 7.52 - 7.76 (m, 1 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 406.2 [M+H]⁺.

Exemplul 32

Sinteza acidului 7-(3-(N-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (32)

Pornind de la 4-bromo-2,6-dimetilanilină (1.0 g, 5.0 mmol), a fost sintetizată 3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-amina (354 mg, Y = 36%) prin cuplare Suzuki așa cum a fost descris pentru compusul **9**. MS (ESI⁺) *m/z*: 198.2 [M+H]⁺.

Pornind de la 3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-amină (30.9 mg, 0.157 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoat (13 mg, Y = 17%) așa cum a fost descris în Procedul A. MS (ESI⁺) *m/z*: 480.2 [M+H]⁺.

Compusul **32** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (13 mg, 0.027 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un ulei maro (11 mg, Y = 87%).

¹H RMN (300 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1.22 - 1.36 (m, 4 H) 1.49 - 1.69 (m, 4 H) 2.08 (s, 6 H) 2.29 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 2.60 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 6.32 (br s, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.46 (m, 5 H) 7.48 - 7.62 (m, 4 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 488.3 [M+Na]⁺.

Exemplul 33

Sinteza acidului 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)sulfamoil)fenil) heptanoic (33)

4-Bromo-2,6-dimetilanilină (500 mg, 2.50 mmol), fenol (282 mg, 3.00 mmol), iodură de cupru(I) (47.6 mg, 0.250 mmol), 1-butil-1H-imidazol (0.164 mL, 1.25 mmol) și carbonat de potasiu (691 mg, 5.00 mmol) au fost suspendate în toluen uscat (2.5 ml). Amestecul a fost iradiat cu microunde timp de 2h la 150°C. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, reziduul a fost reluat cu AcOEt (15 mL) și a fost spălat cu saramură (2 x 10 mL). Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin HPLC-UV semi-preparativ, pentru a da 2,6-dimetil-4-fenoxianilină ca un solid maron (280 mg, Y = 52%). MS (ESI⁺) *m/z*: 214.1 [M+H]⁺.

Pornind de la 2,6-dimetil-4-fenoxianilină (33.4 mg, 0.157 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)sulfamoil)fenil)heptanoat (17 mg, Y = 22%) așa cum a fost descris în Procedul A. MS (ESI⁺) *m/z*: 518.2 [M+Na]⁺.

Compusul **33** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (17 mg, 0.034 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un ulei maro (16 mg, Y = 97%).

¹H RMN (300 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1.23 - 1.37 (m, 4 H) 1.52 - 1.68 (m, 4 H) 1.97 (s, 6 H) 2.33 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 2.63 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 6.21 (br s, 1 H) 6.63 (s, 2 H) 6.99 (d, *J*=8.12 Hz, 2 H) 7.05 - 7.19 (m, 1 H) 7.29 - 7.43 (m, 4 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 504.2 [M+Na]⁺.

5 Exemplantul 34

Sinteza acidului 7-(3-(N-(4-(benziloxi)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil) heptanoic (34)

4-amino-3,5-dimetilfenol (400 mg, 2.92 mmol) și di-tert-butil-dicarbonat au fost dizolvate în acetonă (3 mL) și amestecul a fost agitat timp de 22 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul i s-a adăugat hexan (10 mL). Amestecul a fost agitat timp de 70 ore, apoi a fost filtrat. Reziduul solid a fost purificat pe silicagel (Hex/AcOEt 9/1) pentru a da tert-butil (4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)carbammat ca un solid alb (433 mg, *Y* = 63%). MS (ESI⁺) *m/z*: 260.1 [M+Na]⁺.

Tert-butil (4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)carbammatul (380 mg, 1.60 mmol) a fost dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă uscată (10 mL). I s-au adăugat (bromometil)benzen (0.381 ml, 3.20 mmol), carbonat de potasiu (885 mg, 6.41 mmol) și iodură de potasiu (798 mg, 4.80 mmol), și amestecul a fost iradiat cu microunde timp de 2h la 100°C. A fost adăugat AcOEt (20 mL), și amestecul a fost spălat cu saramură (2 x 10 mL). Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin HPLC-UV semi-preparativ, pentru a da tert-butil (4-(benziloxi)-2,6-dimetilfenil)carbammat (353 mg, *Y* = 67%). MS (ESI⁺) *m/z*: 350.2 [M+Na]⁺. Tert-butil (4-(benziloxi)-2,6-dimetilfenil)carbammatul (353 mg, 1.08 mmol) a fost dizolvat în diclorometan uscat (2 mL). A fost adăugat acid clorhidric 4M în dioxan (0.54 mL, 2.16 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 12 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a da 4-(benziloxi)-2,6-dimetilanilină, sare clorhidrat (285 mg, *Y* = quant.) ca un solid bej. MS (ESI⁺) *m/z*: 228.2 [M+H]⁺.

Pornind de la 4-(benziloxi)-2,6-dimetilanilină, sare clorhidrat (41.4 mg, 0.157 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(4-(benziloxi)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil) heptanoat (27 mg, *Y* = 34%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 532.3 [M+Na]⁺.

Compusul **34** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (27 mg, 0.053 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid bej (23 mg, *Y* = 87%).

¹H RMN (300 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1.24 - 1.38 (m, 4 H) 1.50 - 1.70 (m, 4 H) 1.97 (s, 6 H) 2.33 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H) 2.61 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 5.00 (s, 2 H) 6.19 (br s, 1 H) 6.62 (s, 2 H) 7.31 - 7.45 (m, 7 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 496.2 [M+H]⁺.

Exemplantul 35

Sinteza acidului 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (35)

4-Metilbenzen-1-sulfonil clorură (759 mg, 3.98 mmol), 3-(metilsulfonil)propan-1-ol (500 mg, 3.62 mmol) și trietil amină (0.555 mL, 3.98 mmol) au fost dizolvate în diclorometan uscat (5 mL) sub atmosferă de azot, și amestecul a fost agitat timp de 12 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin HPLC-UV semi-preparativ, pentru a da 3-(metilsulfonil)propil 4-metilbenzensulfonat (881 mg, *Y* = 83%) ca un solid alb. MS (ESI⁺) *m/z*: 293.1 [M+H]⁺.

Tert-butil (4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)carbammat (care a fost sintetizat așa cum a fost raportat în sinteza compusului **34**) (269 mg, 1.13 mmol), 3-(metilsulfonil)propil 4-metilbenzensulfonat (398 mg, 1.36 mmol) și carbonat de potasiu (188 mg, 1.36 mmol) au fost dizolvate în *N,N*-dimetilformamidă uscată (2.5 ml) și amestecul a fost agitat la 80°C sub atmosferă de azot timp de 12 ore. A fost adăugat AcOEt (20 mL), și amestecul a fost spălat cu saramură (2 x 10 mL). Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin HPLC-UV semi-preparativ, pentru a da tert-butil (2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)carbammat (375 mg, *Y* = 93%) ca un solid alb. MS (ESI⁺) *m/z*: 380.2 [M+Na]⁺.

Pornind de la tert-butil (2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)carbammat (375 mg, 1.05 mmol), a fost obținută 2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)anilină, sare clorhidrat (309 mg, *Y* = quant.) așa cum a fost raportat pentru sinteza compusului **34**. MS (ESI⁺) *m/z*: 258.1 [M+H]⁺.

Pornind de la 2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)anilină, sare clorhidrat (46.1 mg, 0.157 mmol) a fost obținut metil 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoat (33 mg, *Y* = 39%) așa cum a fost descris în Procedeu A. MS (ESI⁺) *m/z*: 562.3 [M+Na]⁺.

Compusul **35** a fost apoi obținut prin hidroliza derivatului ester (20 mg, 0.046 mmol) așa cum a fost descris pentru compusul **1**, ca un solid alb (23 mg, *Y* = 83%).

¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1.24 - 1.43 (m, 4 H) 1.51 - 1.67 (m, 4 H) 1.96 (s, 6 H) 2.26 - 2.41 (m, 4 H) 2.61 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 4.04 (t, *J*=5.68 Hz,

2 H) 6.32 (br s, 1 H) 6.52 (s, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.48 - 7.58 (m, 2 H) 9.36 (br s, 2 H). MS (ESI⁺) *m/z*: 526.2 [M+H]⁺.

Exemplul 36

Activarea GPR120/40: mobilizarea *in vitro* a Ca²⁺

5 Activarea GPR120/40 de către toți compușii a fost determinată prin măsurarea modificărilor în nivelele de calciu intracelulare utilizând un colorant fluorescent sensibil la Ca²⁺.

Experimentele au fost efectuate utilizând celule CHO-k1 care exprimă în mod stabil GPR120 sau GPR40 umani. Celulele au fost însămânțate la 10000 celule/godeu în plăci 384 în mediu complet și au fost crescute peste noapte la 37°C, 5% CO₂. La 24h după însămânțare, mediul de cultură al celulelor a fost îndepărtat și celulele au fost încărcate cu indicator fluorescent pentru Ca²⁺ (colorant Fluo-8 NW în tampon Tyrode). Plăcile cu celule încărcate cu colorant au fost incubate timp de 1 h la temperatura camerei sub o lampă de sodiu cu lumină galbenă.

10 Celulele au fost tratate cu compușii test și cu martor la 10, 30 și 60μM. Răspunsul cinetic a fost monitorizat pe o perioadă de 7 minute (utilizând sistemul FLIPRTETRA). O a doua injecție de agonist de referință 3X concentrat la □EC50 a fost apoi administrată celulelor și semnalul fluorescenței emise a fost măsurat pe o perioadă de încă 3 minute. Efectul agonist este exprimat ca procent de activare, cu 100% activare fiind un răspuns în care valorile de răspuns ale godeurilor test ating un nivel identic cu cel al martorilor stimulatori (agonist de referință acid alfa linolenic EC100). Activare 0% este un rezultat în care valorile de răspuns ale godeurilor test ating un nivel identic cu cel al martorilor neutri (tampon de testare) în valoarea de răspuns AGO_KRV (Valoarea de răspuns cinetic a agonistului). Rezultatele obținute cu fiecare compus au fost raportate în Tabelul 1.

Exemplul 37

Activarea GPR120/40: secreția *in vitro* a GLP-1


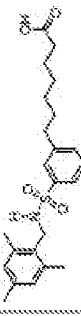
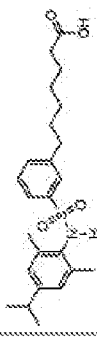
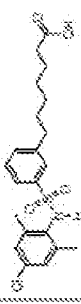
25 2x10⁵ Celule STC-1 au fost însămânțate pe o placă 12 și 24 ore mai târziu au fost tratate cu compușii aleși. 1x10⁶ Celule NCI-H716 au fost diferențiate în plăci 12 acoperite cu matrigel și au fost tratate 48h ore mai tarziu.

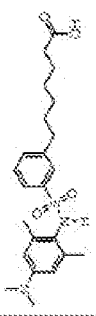
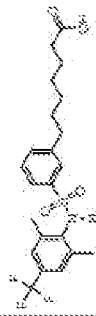



30 În ziua experimentului, godeurile au fost spălate o dată cu 1 ml PBS și apoi celulele au fost stimulate cu 0,5 ml DMEM (w/o ser, w/o roșu de fenol) conținând 30 μM din compușii aleși în STC1 și 100 μM în NCIH716 diferențiate timp de 30 minute. DMSO a fost utilizat ca martor negativ, acidul α-linolenic (ALA) (agonist endogen) ca martor pozitiv. După stimulări, au fost colectați supernatanții, au fost centrifugați la 4000 rpm timp de 4' la 4°C, și au fost utilizați pentru detecția GLP1 prin ELISA.

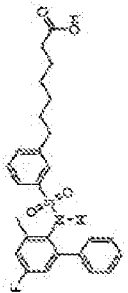
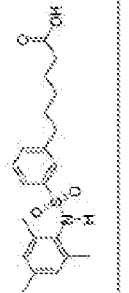
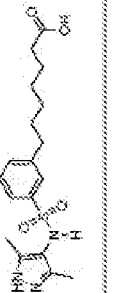
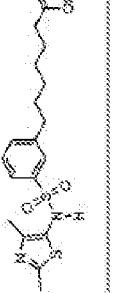
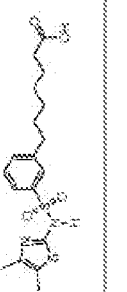
35 Compușii aril-sulfonamidă au fost testați în celule STC1 și rezultatele au fost prezentate în Tabelul 1.






40 Cei mai activi compuși 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, și 33, au prezentat o activitate agonistă semnificativă asupra GPR120 și GPR40 (măsurată ca valoare AC₅₀ în testul de mobilizare a calciului) în intervalul micromolar scăzut. Aceiași compuși au fost găsiți de asemenea eficace în secreția de GLP-1 atât în celulele STC1 (șobolani) cât și în celulele enteroendocrine NCI-H716 (umane), confirmând astfel potențialul compușilor pentru caracterizare suplimentară.






Tabel 1


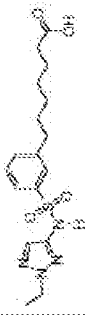

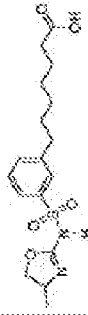

Ex. Structură	Denumire chimică	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	Eliberarea GLP-1 în STC-1 *	Eliberarea GLP-1 în NCI **
1 	acid 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=5.24 μM	AC50=140 μM	1.87±0.5	1.08±0.10
2 	acid 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=7.09 μM	AC50=11.2 μM	3.2±0.47	2.1±0.52
3 	acid 7-(3-(N-(4-izopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=1.98 μM	AC50=12.9 μM	2.7±0.31	2.5±0.11
4 	acid 7-(3-(N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=4.36 μM	AC50=41.3 μM	4.1±0.54	1.92±0.57

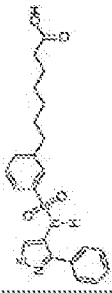
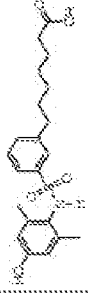
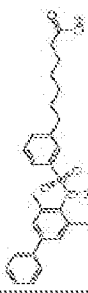

Ex. Structură	Denumire chimică	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	Eliberarea GLP-1 in STC-1 *	Eliberarea GLP-1 in NCI **
5	 acid 7-(3-(N-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)sulfamoi))fenil)heptanoic	AC50=7.9 μM	AC50=10.4 μM	4.0±0.27	1.92±0.14
6	 acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoi))fenil)heptanoic	AC50=6 μM	AC50=11.7 μM	4.2±0.45	2.54±0.52
7	 acid 7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoi))fenil)heptanoic	AC50=5.72 μM	AC50=19.8 μM	1.8±0.24	1.9±0.15
8	 acid 7-(3-(N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoi))fenil)heptanoic	AC50=11.7 μM	AC50=4.7 μM	1.7±0.12	2.1±0.08
9	 acid 7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-1,1'-bifenil)-3-il)sulfamoi))fenil)heptanoic	AC50=11.2 μM	AC50=8.9 μM	14.5±1.24	6.23±1.12

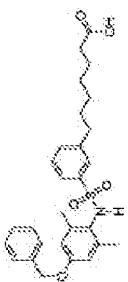
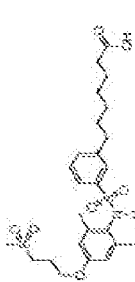
Ex. Structură	Denumire chimică	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	Eliberarea GLP-1 în STC-1 *	Eliberarea GLP-1 în NCI **
10	 acid 7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-1,1'-bifenil)-2-il)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=16.5 μM	AC50=12.8 μM	4.74±1.54	2.46±0.48
11	 acid 6-(3-(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoi)fenil)hexanoic	AC50=6.2 μM	Inactiv	1.71±0.21	1.87±0.27
12	 acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=13.1 μM	AC50=10.7 μM	1.04±0.32	1.41±0.36
13	 acid 7-(3-(N-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=15.2 μM	AC50=23.9 μM	1.13±0.15	1.03±0.17
14	 acid 7-(3-(N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=17.4 μM	AC50=20.8 μM	1.37±0.11	1.81±0.67

Ex.	Structură	Denumire chimică	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	Eliberarea GLP-1 în STC-1 *	Eliberarea GLP-1 în NCI **
15		acid 7-(3-(N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)sulfamoi) fenil) heptanoic	AC50=24.1 μM	AC50=27.5 μM	1.19±0.89	1.80±0.91
16		acid 7-(3-(N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)sulfamoi) fenil)heptanoic	AC50=25.9 μM	AC50=17.2 μM	1.31±0.32	1.69±0.14
17		acid 7-(3-(N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoi) fenil)heptanoic	AC50=22.3 μM	AC50=13.9 μM	1.90±0.51	2.19±1.22
18		acid 7-(3-(N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoi) fenil)heptanoic	AC50=27.8 μM	AC50=22.4 μM	1.98±0.37	1.25±0.80
19		acid 7-(3-(N-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=17.6 μM	AC50=12.1 μM	2.57±0.56	2.24±0.39

Ex.	Structură	Denumire chimică	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	Eliberarea GLP-1 in STC-1 *	Eliberarea GLP-1 in NCI **
20		acid 7-(3-(N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoi) fenil)heptanoic	AC50=6.5 μM	AC50=8.2 μM	3.36±0.37	3.31±0.28
21		acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=17.0 μM	AC50=7.9 μM	2.23±0.98	2.57±0.91
22		acid 7-(3-(N-(3-fenil-5-izotiazol-5-il)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=10.2 μM	AC50=11.7 μM	3.13±1.26	3.71±0.67
23		acid 7-(3-((5-hidroxi-naftalin-1-il)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=7.1 μM	AC50=8.2 μM	4.34±0.51	4.69±0.41
24		acid 7-(3-((4-fluoro-2,6-dimetilbenzoi)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=5.9 μM	AC50=13.3 μM	4.19±0.72	5.01±0.99

Ex. Structură	Denumire chimică	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	Eliberarea GLP-1 în STC-1 *	Eliberarea GLP-1 în NCI **
25	 acid 7-(4-((4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=4.3 μM	AC50=6.1 μM	4.1±0.78	3.2±0.31
26	 acid 7-(3-(N-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=18.9 μM	AC50=20.1 μM	1.82±0.41	2.81±0.72
27	 acid 7-(3-(N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=10.1 μM	AC50=10.7 μM	1.99±0.51	2.89±0.55
28	 acid 7-(3-(N-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=16.1 μM	AC50=7.1 μM	3.64±0.43	3.88±1.96
29	 acid 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzof[d]imidazol-2-il)sulfamoi)fenil) heptanoic	AC50=12.4 μM	AC50=8.4 μM	1.12±0.40	2.89±0.81

Ex.	Structură	Denumire chimică	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	Eliberarea GLP-1 în STC-1 *	Eliberarea GLP-1 în NCI **
30		acid 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-4-il)sulfamoil)fenil) heptanoic	AC50=37.1 μM	AC50=31.2 μM	2.94±1.12	2.13±1.83
31		acid 7-(3-(N-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil) heptanoic	AC50=9.3 μM	AC50=3.2 μM	3.55±0.87	3.70±0.56
32		acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic	AC50=11.1 μM	AC50=23.7 μM	3.67±0.90	4.51±0.59
33		acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)sulfamoil)fenil) heptanoic	AC50=18 μM	inactiv	3.0±1.82	1.58±1.27

Ex.	Structură	Denumire chimică	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	Eliberarea GLP-1	
					în STC-1 *	în NCI **
34		acid 7-(3-(N-(4-(benziflox)-2,6-dimetilfenil)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=7.0 μM	AC50=12.4 μM	5.5±0.73	4.58±0.26
35		acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)sulfamoi)fenil)heptanoic	AC50=6.1 μM	AC50=2.3 μM	4.3±0.61	4.2±0.25

* Număr de ori de creștere a compusului testat la 30 μM timp de 30 minute față de DMSO (ALA = 6.61 ± 2.45)

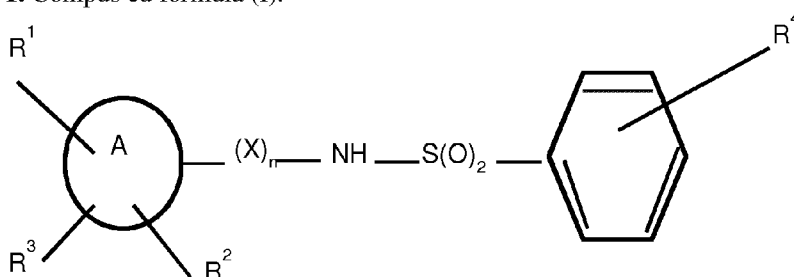
** Număr de ori de creștere a compusului testat la 100 μM timp de 30 minute față de DMSO (ALA = 1.52 ± 0.19)

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- ADRIAN ET AL: "Generation of Broad Specificity Antibodies for Sulfonamide Antibiotics and Development of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Analysis of Milk Samples", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY,, vol. 57, no. 2, 7 January 2009 (2009-01-07), pages 385-394, XP002766846,
- WO-A1-2011/042465
- FINN PAUL W ET AL: "Novel sulfonamide derivatives as inhibitors of histone deacetylase", HELVETICA CHIMICA ACTA , 88(7), 1630-1657 CODEN: HCACAV; ISSN: 0018-019X,, vol. 88, no. 7, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 1630-1657, XP002480701,

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



(I)

și săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestuia, în care:

A este un reziduu mono sau di-carbociclic, în mod opțional parțial sau total nesaturat, conținând atomi de carbon și în mod opțional unul sau mai mulți heteroatomi aleși dintre N, S sau O;

R¹, R², R³ sunt alese independent din grupul conținând -H, -halogen, -CF₃, -CN, -CH₂CN, -OMe, -OCF₃, -OH, fenil, -OPh, -OCH₂Ph, -OCH₂OMe, -OCH₂CN - NO₂, -NR'R'', C₁-C₆ alchil liniar sau ramificat, -O(CH₂)_p-S(O)₂Me și un heterociclu cu cinci atomi;

în care R¹ și R² sunt independent -H sau C₁-C₄ alchil;

unde fenilul și heterociclu cu cinci atomi sunt independent nesubstituite sau substituite cu o grupă aleasă din grupul conținând C₁-C₄ alchil liniar sau ramificat, halogen, -OMe and -OH;

p este 1 până la 4;

X este -CH₂ sau -C(O);

n este 0, 1 sau 2;

R⁴ este -Y-C(O)OH, unde Y este o hidrocarbură C₄-C₁₈ cu catenă liniară, saturată sau nesaturată, preferabil având de la 6 la 10 atomi de carbon;

R⁴ este în poziția meta sau para pe inelul aromatic;

unde când A este fenil, n este 0, Y este o hidrocarbură C₄, cel puțin una dintre R¹, R², R³ menționate nu este hidrogen;

unde cand A este fenil, n este 0, Y este o hidrocarbură C₄, R¹ și R² sunt hidrogen, R³ nu este Cl în poziția para pe inelul aromatic.

2. Compus conform revendicării 1, în care A este fenil, naftil, bifenil sau un inel heterociclic cu cinci atomi saturat sau nesaturat avand cinci atomi de carbon in inel unde 1, 2, 3 sau 4 atomi din inel sunt independent aleși dintre N, O și S.

3. Compus conform revendicării 1 sau 2, în care heterociclu cu cinci atomi este ales din grupul conținând tienil, furil, pirolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, izotiazolil, izoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, și benzimidazol, în mod opțional parțial saturat.

4. Compus conform oricăreia din revendicările 1 până la 3, în care R¹, R², R³ sunt alese independent din grupul conținând -H, -halogen, -CF₃, -OMe, -OH, fenil, -OPh, -OCH₂Ph, -OCH₂OMe, -OCH₂CN -NO₂, -NH₂, -NMe₂, C₁-C₆ alchil liniar sau ramificat și -O(CH₂)_p-S(O)₂Me.

5. Compus conform oricăreia din revendicările 1 până la 4, în care n este 0 sau 1.

6. Compus conform oricăreia din revendicările 1 până la 5, în care R⁴ este în poziția meta pe inelul aromatic.

7. Compus conform oricăreia din revendicările 1 până la 6 ales dintre:

acid 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (1);

acid 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil)heptanoic (2);

acid 7-(3-(N-(4-izopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (3);

acid 7-(3-(N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (4);

acid 7-(3-(N-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (5);

acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (6);

acid 7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (7);

acid 7-(3-(N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (8);

acid 7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (9);

acid 7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (10);

acid 6-{3-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoil]fenil}hexanoic (11);

acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (12);

acid 7-(3-(N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (13);

acid 7-(3-(N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (14);

acid 7-(3-(N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (15);

acid 7-(3-(N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (16);

acid 7-(3-(N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (17);

acid 7-(3-(N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (18);

acid 7-(3-(N-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (19);

acid 7-(3-(N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (20);

acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (21);

acid 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (22);

acid 7-{3-[(5-hidroxi-naftalin-1-il)sulfamoil]fenil}heptanoic (23);

acid 7-{3-[(4-fluoro-2,6-dimetilbenzoi)sulfamoil]fenil}heptanoic (24);

acid 7-{4-[(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil]fenil}heptanoic (25);

acid 7-(3-(N-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (26);

acid 7-(3-(N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (27);

acid 7-(3-(N-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (28);

acid 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)sulfamoil)fenil) heptanoic (29);

acid 7-(3-(N-(3-fenilizotiazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (30);

acid 7-(3-(N-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (31);

acid 7-(3-(N-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (32);

acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (33);

acid 7-(3-(N-(4-(benziloxi)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (34);

acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(3(metilsulfonil)propoxi)fenil)sulfamoil)fenil) heptanoic (35).

8. Compus conform revendicării 7 ales dintre:

acid 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (1);

acid 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil)heptanoic (2);

acid 7-(3-(N-(4-izopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (3);

acid 7-(3-(N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (4);

acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (6);

acid 7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (7);

acid 7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (9);

acid 7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoic (10);

acid 6-{3-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoil]fenil}hexanoic (11);

acid 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)sulfamoil)fenil)heptanoic (33).

9. Compus conform oricăreia din revendicările 1 până la 8, pentru utilizarea ca un medicament.

10. Compus pentru utilizarea conform revendicării 9, în prevenirea și/sau tratamentul unei boli sau tulburări modulate de GPR120 și/sau GPR40.

11. Compus pentru utilizarea conform revendicării 10, unde boala sau tulburarea menționată este aleasă dintre diabet, preferabil diabet de tip 2, toleranță scăzută la glucoză orală,

rezistență la insulină, obezitate, tulburări legate de obezitate, sindrom metabolic, dislipidemie, LDL crescut, trigliceride crescute, inflamație indusă de obezitate, osteoporoză și tulburări cardiovasculare legate de obezitate.

12. Compoziție farmaceutică conținând ca ingredient activ cel puțin un compus conform oricăreia din revendicările 1 până la 8 în combinație cu excipienți acceptabili din punct de vedere fiziologic.

13. Compoziție farmaceutică conform revendicării 12, adecvată pentru a fi administrată pe cale intravenoasă, intraperitoneală, inhalare, topică sau orală.

14. Compoziție farmaceutică conform revendicării 12 sau 13, sub forma unui lichid sau a unui solid, preferabil sub formă de capsule, tablete, tablete acoperite, sirop, pudre, granule, creme, loțiuni, sprayuri sau unguente.

15. Compus cu formula (I), în care A este fenil, R^1 , R^2 și R^3 sunt hidrogen, n este 0, și R^4 este $-(CH_2)_4-C(O)OH$ pentru utilizarea în prevenirea și/sau tratamentul unei boli sau tulburări modulate de GPR120 și/sau GPR40.

16. Compus cu formula (I), în care A este fenil, R^1 și R^2 sunt hidrogen, R^3 este Cl în poziția para pe inelul aromatic, n este 0, și R^4 este $-(CH_2)_4-C(O)OH$ pentru utilizarea în prevenirea și/sau tratamentul unei boli sau tulburări modulate de GPR120 și/sau GPR40.

17. Compus pentru utilizarea conform revendicării 15 sau 16, unde boala sau tulburarea menționată este aleasă dintre diabet (mai precis diabet de tip 2), toleranță scăzută la glucoză orală, rezistență la insulină, obezitate, tulburări legate de obezitate, sindrom metabolic, dislipidemie, LDL crescut, trigliceride crescute, inflamație indusă de obezitate, osteoporoză și tulburări cardiovasculare legate de obezitate.