

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040041**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.04.13**

(21) Номер заявки  
**201990479**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.08.07**

(51) Int.Cl. *C07D 231/42* (2006.01) *C07D 285/04* (2006.01)  
*C07C 311/16* (2006.01) *C07D 285/135* (2006.01)  
*C07C 311/21* (2006.01) *C07D 263/50* (2006.01)  
*C07C 311/51* (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)  
*C07D 235/30* (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)  
*C07D 249/04* (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)  
*C07D 249/08* (2006.01) *A61K 31/42* (2006.01)  
*C07D 249/14* (2006.01) *A61K 31/425* (2006.01)  
*C07D 257/06* (2006.01) *A61K 31/433* (2006.01)  
*C07D 261/16* (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)  
*C07D 263/30* (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)  
*C07D 275/03* (2006.01) *A61K 31/4192* (2006.01)  
*C07D 277/52* (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)

(54) **СУЛЬФОНАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ GPR40 И GPR120**(31) **16183294.4**(32) **2016.08.09**(33) **EP**(43) **2020.01.31**(86) **PCT/EP2017/069958**(87) **WO 2018/029150 2018.02.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДОМПЕ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А.  
(IT)**

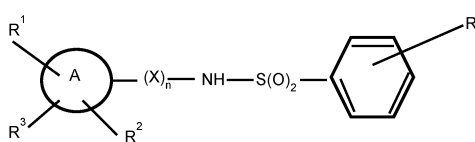
(72) Изобретатель:  
**Де Пиццоль Мариа, Сирико Анна,  
Ципполи Мара, Бианчини Жанлука,  
Беккари Андреа, Арамини Андреа,  
Либерати Кьяра Россана Мариа (IT)**

(74) Представитель:  
**Гончаров В.В. (BY)**

(56) 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, the whole document

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, the whole document  
WO-A1-2011042465

(57) Изобретение относится к соединениям, действующим в качестве агонистов рецептора, связанного с G-белками 120 (GPR120) и/или 40 (GPR40), с формулой (I)



Упомянутые соединения успешно применяют в лечении заболеваний или расстройств, модулированных GPR120 и/или GPR40, таких как, например, диабет (в частности, диабет 2 типа), пониженная толерантность к глюкозе при пероральном введении, инсулиновая резистентность, ожирение, расстройства, связанные с ожирением, метаболический синдром, дислипидемия, повышенный уровень липопротеина низкой плотности, повышенный уровень триглицеридов, вызванный ожирением воспалительный процесс, остеопороз и связанные с ожирением нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.

**B1****040041****040041****B1**

### Краткое описание изобретения

Заявленное изобретение относится к соединениям, обладающим действием в качестве агонистов рецептора, связанного с G-белками 120 (GPR120) и/или 40 (GPR40), фармацевтическим композициям с их содержанием и их применению в лечении заболеваний или расстройств, модулированных упомянутыми GPR, таких, как, например, диабет (в частности, диабет 2 типа), пониженная толерантность к глюкозе при пероральном введении, инсулиновая резистентность, ожирение, расстройства, связанные с ожирением, метаболический синдром, дислипидемия, повышенный уровень липопротеина низкой плотности, повышенный уровень триглицеридов, вызванный ожирением воспалительный процесс, остеопороз и связанные с ожирением нарушения деятельности сердечной сосудистой системы.

### Предпосылки изобретения

Суперсемейство рецепторов, связанных с G-белком (GPCRs), состоит из рецепторов, принимающих участие в распознавании широкого диапазона химических соединений, включая нутриенты, гормоны и нейромедиаторы. Белки GPR40 и GPR120, также известные как рецепторы свободных жирных кислот 1 и 4 (FFA1-4), активируются средне- и длинноцепочечными насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами, полученными из пищевых триглицеридов [Hudson B.D. et al., *Adv Pharmacol* (2011), 62: стр. 175-218]. Как показали исследования, у человека и грызунов GPR40 изначально экспрессировался в различных участках мозга и базофильных клетках поджелудочной железы [Briscoe C.P. et al., *J Biol Chem* (2003), 278(13): р. 11303-11], активация GPR40 в которых приводит к повышенной концентрации внутриклеточного кальция и последующей секреции инсулина. GPR40 также экспрессируется кишечными аргентаффиноцитами [Edfalk, S. et al., *Diabetes* (2008), 57(9): стр. 2280-7; Liou A.P. et al., *Gastroenterology* (2011), 140(3): стр. 903-12], в которых рецептор активируется жирными кислотами, вызывающими высвобождение инкретиновых гормонов, как, например, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). GPR120 также экспрессируется на высоком уровне в кишечнике (энтероэндокринные L-клетки толстого кишечника и клеточных линиях, как, например, STC-1), а также в легких, вилочковой железе, селезенке и поджелудочной железе [Hirasawa A. et al., *Nat Med* (2005), 11(1): стр. 90-4; Taneera J. et al., *Cell Metab* (2012), 16(1): стр. 122-34; Tanaka T. et al., *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* (2008), 377(4-6): стр. 523-7].

Что касается GPR40, активация GPR120 в энтероэндокринных клетках способствует повышению концентрации внутриклеточного кальция, что приводит к секреции ГПП-1.

ГПП-1 является пептидом, вырабатываемым в ЖКТ, выделяемым кишечными L-клетками после приема пищи. ГПП-1 оказывает сильное действие на регуляцию гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина, экспрессию проинсулиновых генов и пролиферативные пути базофильных клеток [Drucker D.J., *Cell Metab* (2006), 3(3): стр. 153-65]. Секреция ГПП-1 снижена у пациентов с диабетом 2 типа, что может частично способствовать гипергликемии, наблюдаемой у данных пациентов [Mannucci E. et al., *Diabet Med* (2000), 17(10): стр. 713-9]. Подтвержденная эффективность ГПП-1 в понижении гликемии привело к одобрению применения агониста рецептора ГПП-1 экзендина-4 (Byetta) и Лираглутида (Victoza), а также ингибиторов ГПП-1 пептидазы Дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4), в лечении пациентов с диабетом 2 типа (T2D). По крайней мере, первоначально пациенты с диабетом 2 типа (T2D) не нуждаются в лечении инсулином, так как бета клетки дают компенсаторный ответ, увеличивая выработку собственного инсулина. По мере прогрессирования болезни, компенсаторная реакция не обеспечивает выработку инсулина и поддержание нормального уровня глюкозы, что приводит пациента к необходимости фармацевтического лечения.

Традиционные методы лечения, которое нацелены либо на резистентность к инсулину (метформин, тиазолидиндионы), либо на высвобождение инсулина из бета-клеток (сульфоуреас, экзанатид), были связаны с риском развивающейся гипогликемии. Поэтому, необходимы методы лечения на основе глюкозозависимых механизмов действия, которые вызывают секрецию инсулина в бета-клетках.

Селективная активация GPR-40 и/или GPR-120 может представлять потенциальное терапевтическое преимущество в лечении диабета 2 типа и связанных с ним состояний с минимальным риском гипогликемии. GPR120 также экспрессируется в адипоцитах, играющих важную роль в дифференциации и созревании. Повышенный уровень мРНК во время дифференциации адипоцита был описан на моделях адипогенеза в лабораторных условиях, а также в человеческой жировой ткани [Gotoh C. et al., *Biochem Biophys Res Commun* (2007), 354(2): стр.591-7]. Исследования показали, что экспрессия GPR120 в человеческой жировой ткани была значительно выше у страдающих ожирением пациентов в сравнении с контрольной группой, с предположением того, что экспрессия GPR120 могла быть увеличена накоплением пищевых липидов. Это же исследование показало, что у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жиров и пониженным уровнем GPR120, развилось ожирение [Ichimura A. et al., *Nature* (2012), 483(7389): стр.350-4]. Эти данные показывают, что GPR120 действует как липидный сенсор, а подавление липолиза агонистом GPR120 уменьшило бы концентрацию СЖК в крови, нормализовав уровни содержания липидов и действительно приводя к улучшению резистентности к инсулину. На основе клинических исследований, которые коррелировали массу жировой прослойки с более низкой плотностью костей и увеличенным риском переломов, предполагалось, что липиды имели прямое воздействие на кости. Эффекты агонистов GPR120/40 были в связи с этим протестированы на примере терапевтических молекул в регуляции метаболизма в костной ткани [Cornish J. et al., *Endocrinology* (2008),

149(11): стр.5688-95].

Наконец, было показано, что GPR120 на макрофагах может быть активирован омега-3 жирными кислотами для подавления высвобождения воспалительных цитокинов. Противовоспалительное действие GPR120 опосредуется сигнальным путем  $\beta$ -аррестина [Oh D.Y. et al., Cell (2010), 142: стр.687-98]. Эксперименты в естественных условиях на страдающих ожирением мышцах с перорально вводимым агонистом GPR120 продемонстрировали мощные противовоспалительные эффекты активации GPR120 и последующую улучшенную толерантность к глюкозе, снижение гиперинсулинемии, увеличение чувствительности к инсулину и уменьшение жирового гепатоза [Oh D.Y. et al., Nat Med (2014), 20: стр.942-7].

WO 2014/073904 раскрывает новое соединение с эффектом агониста в отношении рецептора GPR40, которое способствует секреции инсулина и ингибирует повышение сахара в крови после теста толерантности к глюкозе, и, соответственно, обладающее полезным действием в лечении диабета и его осложнений, способ его приготовления и фармацевтическую композицию, содержащую это соединение в качестве активного ингредиента. WO 2014/209034 раскрывает новые производные биарила в качестве агонистов GPR120, способ их приготовления и фармацевтическую композицию, содержащую эти соединения в качестве активных компонентов и их применение для профилактики или лечения диабета, осложнений диабета, ожирения, безалкогольного ожирения печени, стеатогепатита, остеопороза или воспаления. US 2011184031 раскрывает новое соединение фенила, в частности, соединение аралкилкарбоновой кислоты с агонистическим эффектом в отношении GPR120 и/или GPR40.

WO 2016/057731 касается применения новых соединений, которые являются агонистами GPR40, в лечении различных болезней, синдромов и расстройств, включая сахарный диабет 2 типа, ожирение, связанные с ожирением расстройства, нарушенную толерантность к глюкозе, резистентность к инсулину, метаболический синдром, другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертония и кардиоваскулярные факторы риска, связанные с неуправляемыми холестерином и/или уровнями содержания липидов, остеопорозом, воспалением и экземой.

US20150274672 описывает соединения как модуляторы GPR120 для лечения и/или профилактики диабета, ожирения, гиперлипидемии, воспаления и связанных расстройств.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Целью заявленного изобретения является обеспечение наличия новых агонистов GPR120 и/или GPR40.

Авторами заявленного изобретения обнаружен новый класс замещенных бензолсульфонамидов, действующих как агонисты GPR120 и/или GPR40.

Эти соединения полезны в лечении болезней или расстройств, модулированных упомянутыми GPRs.

#### **Термины**

Если не указано иным образом, все примечания, специальная и прочая научная терминология, используемые в данном описании, предназначены для понимания специалистами в данной области техники, вниманию которых предназначено данное описание. В некоторых случаях термины с обычно понимаемыми значениями определены здесь для ясности и/или для удобства наведения справок; таким образом, включение таких определений здесь не должно быть истолковано как представление существенных отличий с традиционно принятыми в данной области техники терминами.

Термин "физиологически приемлемый эксципиент" в данном описании относится к веществу, лишённому любого собственного фармакологического эффекта и который не дает побочных реакций при введении млекопитающему, предпочтительно, человеку. Физиологически приемлемые эксципиенты (наполнители) известны в технике и раскрыты, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, sixth edition 2009, включенной в данное описание в ссыльном порядке.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" в данном описании относится к тем солям, которые обладают биологической эффективностью и свойствами образовавшего соль соединения и не дают побочных реакций при введении млекопитающему, предпочтительно, человеку. Фармацевтически приемлемые соли могут быть неорганическими или органическими солями; примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены: карбонат, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, бисульфат, соль лимонной кислоты, малеат, фумарат, трифторацетат, 2-нафталинсульфонат и паратолуолсульфонат. Дополнительная информация о фармацевтически приемлемых солях может быть найдена в Handbook of pharmaceutical salts, P. Stahl, C Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008, включенной в данное описание в ссыльном порядке.

Термин "галоген" в данном описании относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил" в данном описании относится к разветвленному или линейному углеводороду, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> включают, но не ограничены метилом, этилом, n-пропилом, изопропилом, n-бутилом, сек-бутилом, изобутилом, трет-бутилом, п-пентилом, n-гексилом.

Термин "арил" в данном описании относится к ароматическим моно- и поликарбоциклическим кольцевым системам, в которых отдельные карбоциклические кольца в поликарбоциклических кольцевых системах могут быть слиты или прикреплены друг к другу посредством одинарной связи. Подходя-

щие арильные группы включают, но не ограничены, фенилом, нафтилом и бифенилом.

Термин "гетероцикл" в данном описании относится к 4-, 5-, 6-, 7-или 8-членному моноциклическому кольцу, насыщенному или ненасыщенному, которое состоит из атомов углерода и одного или нескольких гетероатомов, выбираемых из N, O и S, и в котором, как вариант, гетероатомы азота и серы могут быть окислены, а гетероатом азота может быть кватернизован. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к любому гетероатому или атому углерода, при условии, что присоединение приводит к созданию стабильной структуры. Термин также включает любую бициклическую систему, в которой любое из вышеупомянутых гетероциклических колец слито с арилом или другим гетероциклом. Если гетероциклическое кольцо является ароматическим гетероциклическим кольцом, оно может быть определено как "гетероароматическое кольцо".

Термин "пятичленное гетероциклическое кольцо" в данном описании относится к насыщенному или ненасыщенному кольцу, имеющему пять кольцевых атомов, причем 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома независимо выбирают из N, O и S. Термин также включает любую бициклическую систему.

Образцовые пятичленные гетероциклы - тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, бензимидазол, и т.п.

Термин "ненасыщенное кольцо" в данном описании относится к кольцу, которое является частично или полностью ненасыщенным. Например, ненасыщенное моноциклическое кольцо C<sub>6</sub> относится к циклогексену, циклогексадиену и бензолу.

Термин "замещенный" в данном описании относится к моно- или полизамещению названным (или неопределенным) заместителем, в такой степени, что данное единичное или множественное замещение химически возможны.

Например, у карбоцикла или гетероцикла, замещенного более, чем одним заместителем, может быть несколько заместителей на том же кольцевом атоме до той степени, в которой данное замещение химически возможно. Кольцевой атом серы в насыщенном гетероцикле можно, например, как правило, замещать одним (-S(=O)-) или две оксогруппами (-SO<sub>2</sub>-).

Термины "приблизительно" и "примерно" в данном описании относятся к диапазону экспериментальной ошибки, которая может произойти в измерении.

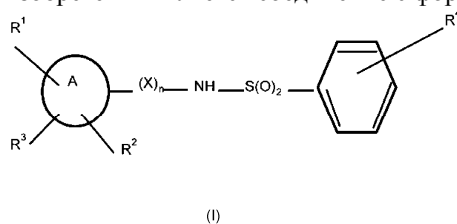
Термины "состоящий из", "имеющий", "включающий" и "содержащий" необходимо толковать как открытые термины (т.е. означающие "включающий, но не ограниченный"), и рассматривать также как вспомогательные термины для терминов "состоит по существу из", "состоящий по существу из", "состоит из" или "состоящий из".

Термины "состоит по существу из", "состоящий по существу из" должны быть истолкованы как полузакрытые термины, означая, что не включены никакие другие компоненты, которые существенно затрагивают основные и новые признаки изобретения (дополнительные наполнители могут, таким образом, быть включены).

Термины "состоит из", "состоящий из" должны быть истолкованы как закрытый термин.

#### Подробное описание изобретения

Первой целью заявленного изобретения является соединение с формулой (I)



и его фармацевтически приемлемые соли, в котором

A представляет собой фенил, нафтил, бифенил или насыщенный или ненасыщенный пятичленный гетероцикл, имеющий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов независимо выбранных из N, O и S;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> по отдельности выбраны из группы, состоящей из -H, -галогена, -CF<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -OH, фенила, -OPh, -OCH<sub>2</sub>Ph, -OCH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CN, -NO<sub>2</sub>, -NR'R'', линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)<sub>2</sub>Me и гетероцикла с пятичленным кольцом, имеющим пять кольцевых атомов, в котором 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов изолированно выбирают из N, O и S;

в котором R' и R'' представляют собой по отдельности -H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

в котором фенил и гетероцикл с пятичленным кольцом по отдельности не замещены или замещены группой, выбираемой из группы, включающей линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, галоген, -OMe и -OH;

p имеет значение от 1 до 4;

X представляет собой -CH<sub>2</sub> или -C(O);

n равен 0, 1 или 2;

$R^4$  представляет собой  $-Y-C(O)OH$ , при этом  $Y$  представляет собой прямоцепочечный  $C_4-C_{18}$  углеводород, насыщенный или ненасыщенный;

$R^4$  находится в позиции мета или пара в ароматическом кольце;

при этом, когда  $A$  является фенилом,  $n$  равен 0,  $Y$  является  $C_4$  углеводородом, как минимум один из упомянутых  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  не является водородом;

при этом, когда  $A$  является фенилом,  $n$  равен 0,  $Y$  является  $C_4$  углеводородом,  $R^1$  и  $R^2$  являются водородом,  $R^3$  не является  $Cl$  в позиции пара в ароматическом кольце,

или в котором соединение формулы (I) является 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислотой.

$Y$  представляет собой прямоцепочечный  $C_6-C_{10}$  углеводород, насыщенный или ненасыщенный.

В упомянутом соединении гетероцикл с пятичленным кольцом выбран из группы, включающей тиненил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, как вариант, частично насыщенные.

В упомянутом соединении  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  изолированно выбран из группы, включающей  $-H$ ,  $-галоген$ ,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-OH$ , фенил,  $-OPh$ ,  $-OCH_2Ph$ ,  $-OCH_2OMe$ ,  $-OCH_2CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NMe_2$ , линейный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкил и  $-O(CH_2)_p-S(O)_2Me$ .

Согласно заявленному изобретению,  $n$  может быть равен 0 или 1.

В упомянутом соединении  $R^4$  может находиться в позиции мета в ароматическом кольце.

Предпочтительные соединения с формулой (I) согласно заявленному изобретению выбраны из следующего перечня:

- 7-(3-(N-(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (1);
- 7-(3-(N-(2,4,6-триметилбензил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (2);
- 7-(3-(N-(4-изопропил-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (3);
- 7-(3-(N-(4-хлор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (4);
- 7-(3-(N-(4-(диметиламино)-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (5);
- 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (6);
- 7-(3-(N-(4-бром-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (7);

- 7-(3-(N-(4-метокси-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (8);
- 7-(3-(N-(6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (9);
- 7-(3-(N-(5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (10);
- 6-{3-[(2,4,6-триметилфенил)сульфамоил]фенил}гексановая кислота (11);
- 7-(3-(N-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (12);
- 7-(3-(N-(2,4-диметилтиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (13);
- 7-(3-(N-(4,5-диметилтиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (14);
- 7-(3-(N-(4,5-диметиллоксазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (15);
- 7-(3-(N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (16);
- 7-(3-(N-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (17);
- 7-(3-(N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (18);
- 7-(3-(N-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (19);
- 7-(3-(N-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (20);
- 7-(3-(N-(3,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (21);
- 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (22);
- 7-{3-[(5-гидроксинафтален-1-ил)сульфамоил]фенил}гептановая кислота (23);
- 7-{3-[(4-фтор-2,6-диметилбензоил)сульфамоил]фенил}гептановая кислота (24);
- 7-{4-[(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил]фенил}гептановая кислота (25);
- 7-(3-(N-(2-этил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (26);
- 7-(3-(N-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (27);
- 7-(3-(N-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (28);
- 7-(3-(N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-бензо[д]имидазол-2ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (29);
- 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (30);
- 7-(3-(N-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (31);
- 7-(3-(N-(3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (32);
- 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-феноксифенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (33);
- 7-(3-(N-(4-(бензилокси)-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (34);
- 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(3(метилсульфонил)пропокси)фенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (35).

Более предпочтительные соединения с формулой (I) согласно заявленному изобретению выбраны из следующего перечня:

- 7-(3-(N-(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (1);  
 7-(3-(N-(2,4,6-триметилбензил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (2);  
 7-(3-(N-(4-изопропил-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (3);  
 7-(3-(N-(4-хлор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (4);  
 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (6);  
 7-(3-(N-(4-бром-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (7);  
 7-(3-(N-(6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (9);  
 7-(3-(N-(5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (10);  
 6-{3-[(2,4,6-триметилфенил)сульфамоил]фенил}гексановая кислота (11);  
 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-феноксифенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (33).

Отдельная цель данного изобретения - фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента как минимум одно вышеупомянутое соединение (указанное в любом из пп. 1-8 формулы данного изобретения) в сочетании с физиологически приемлемыми эксципиентами. Согласно предпочтительному воплощению изобретения, также в сочетании с предыдущими воплощениями, фармацевтические композиции могут применяться посредством внутривенного, внутривенного, ингаляционного, местного или перорального введения.

При этом фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть представлены в твердой или жидкой форме.

Другой целью данного изобретения является применение вышеупомянутых соединений с формулой (I) для профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, модулированного GPR120 и/или GPR40.

При этом упомянутое заболевание или расстройство представляет собой: диабет (в частности, диабет 2 типа), пониженную толерантность к глюкозе при пероральном введении, инсулиновую резистентность, ожирение, расстройства, связанные с ожирением, метаболический синдром, дислипидемию, повышенный уровень липопротеина низкой плотности, повышенный уровень триглицеридов, вызванный ожирением воспалительный процесс, остеопороз и связанные с ожирением нарушения деятельности сердечной сосудистой системы. Ещё одной целью заявленного изобретения является применение соединения формулы (I), при котором А представляет собой фенил,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются водородом,  $n$  равен 0, а  $R^4$  представляет собой  $-(CH_2)_4-C(O)OH$ , для профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, модулированного GPR120 и/или GPR40.

Дополнительной целью заявленного изобретения является применение соединения формулы (I), при котором А представляет собой фенил,  $R^1$  и  $R^2$  являются водородом,  $R^3$  является Cl в позиции пара в ароматическом кольце,  $n$  равен 0, а  $R^4$  представляет собой  $-(CH_2)_4-C(O)OH$ , для профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, модулированного GPR120 и/или GPR40. Предпочтительно, упомянутое заболевание или расстройство, модулированное GPR120 и/или GPR40, представляет собой: диабет (в частности, диабет 2 типа), пониженную толерантность к глюкозе при пероральном введении, инсулиновую резистентность, ожирение, расстройства, связанные с ожирением, метаболический синдром, дислипидемию, повышенный уровень липопротеина низкой плотности, повышенный уровень триглицеридов, вызванный ожирением воспалительный процесс, остеопороз и связанные с ожирением нарушения деятельности сердечной сосудистой системы.

Фармацевтические композиции по данному изобретению, представленные в твердой или жидкой форме, имеют удобную расфасовку с использованием привычных методик и эксципиентов, таких, как описанные в "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, New York, 18<sup>th</sup> ed., 1990. Соединения согласно заявленному изобретению могут вводиться как единственные действующие начала или в сочетании с другими терапевтически активными соединениями.

Введение соединений согласно заявленному изобретению можно осуществлять внутривенным или внутривенным путем, струйной инъекцией, в дерматологических препаратах (кремы, лосьоны, спреи и мази), ингаляцией, а также перорально в виде капсул, таблеток, сиропа, составов с контролируемым высвобождением и т.п.

Среднесуточная доза зависит от нескольких факторов, таких как серьезность болезни, состояние, возраст, пол и вес пациента. Доза будет обычно варьироваться от 1 до 1500 мг соединений с формулой (I) в день, с произвольным разделением на несколько приемов.

Как будет показано в экспериментальном разделе, вышеупомянутые соединения оценивают, изме-

ря активность в тесте на мобилизацию кальция, опосредованного рецепторами GPR120 и GPR40 и секрецию ГПП-1 в энтероэндокринных клетках.

В примере 36 описано, что авторами заявленного изобретения обнаружено, что вышеупомянутые соединения 1-35 являются мощными агонистами GPR120 и/или GPR40. Агонистическое действие в отношении GPR всех соединений была определена в лабораторных условиях путем измерения уровня внутриклеточного кальция в клетках CHO-k1, стабильно экспрессирующих человеческий GPR120 или GPR40. Все соединения показали зависимость от концентрации увеличения внутриклеточного кальция с AC50 от 2 до 18 мкМ в отношении GPR120 и AC50 от 5 до 13 мкМ в отношении GPR40, как представлено в табл. 1. Эти ответы на каждое соединение отразили активацию GPR120 и GPR40, поскольку в клетках дикого типа не наблюдалось никаких ответов.

Кроме того, как подробно описано в примере 37, все вышеупомянутые соединения были протестированы в лабораторных условиях, чтобы оценить секрецию ГПП-1 в крысиной STC-1 и человеческой NCI-H716 энтероэндокринных клеточных линиях.

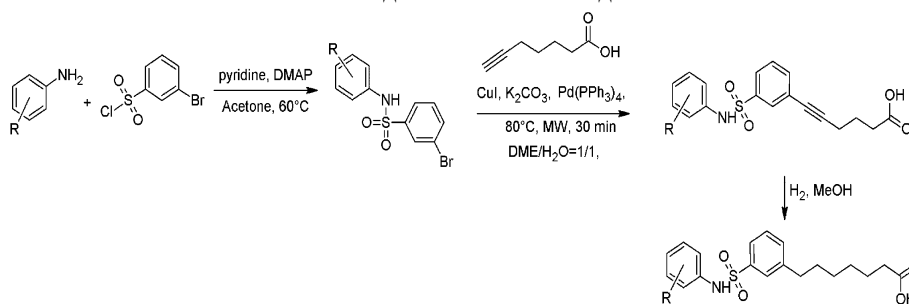
Лечение с введением соединений обеспечило весомое увеличение ГПП-1: лучшие молекулы в серии были соединение 9 (14,5 и 6,2-кратное увеличение в сравнении с диметилсульфоксидом в STC-1 и NCI-H716, соответственно) и соединение 10, которые показали 4,7 и 2,5-кратное увеличения по диметилсульфоксиду в STC-1 и NCI-H716, соответственно (табл. 1). Нижеследующие примеры иллюстрируют заявленное изобретение без ограничения его сути.

### Примеры

Синтез соединений 1-35.

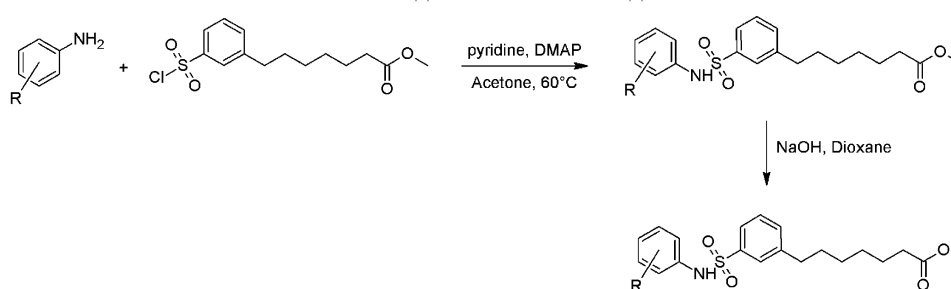
Соединения, перечисленные в табл. 1, синтезированы по методикам, описанным в следующих схемах и примерах.

Схема 1. Методика А синтеза соединений



Pyridine – Пиридин, DMAP – ДМАП, Acetone – Ацетон, min – мин

Схема 2. Методика В синтеза соединений



Pyridine – Пиридин, DMAP – ДМАП, Acetone – Ацетон, Dioxane – Диоксан

### Материалы и способы.

Все реагенты закупили у компаний Sigma-Aldrich, Fluorochem и Alfa Aesar и использовали без дополнительной очистки. Спектры ЯМР регистрировали в указанном растворителе с тетраметилсиланом (ТМС) в качестве внутреннего эталона на спектрометре Bruker Avance3 400 МГц. Химические сдвиги указали в ч/млн относительно внутреннего эталона. Использовали аббревиатуры: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, dd = двойные дублеты, bs = уширенный сигнал. Постоянные взаимодействия (J значения) приведены в Гц. Аналитические ВЭЖХ-МС спектры регистрировали на приборе Surveyor (THERMO FINNIGAN) в сочетании с LCQ DECA XP-PLUS (THERMO FINNIGAN), оснащенный колонкой с обращенной фазой C18 (10 мкМ, 4,6 мм× 150 мм) Phenomenex Gemini. Элюирующая смесь состояла из буфера формиата аммония/муравьиной кислоты и ацетонитрила 10 мМ с pH 4,2 и использовалась при градиенте от 90:10 до 10:90 со скоростью потока 0,200 мл/мин. Все эксперименты с МС проводили с использованием электрораспылительной ионизации в режиме детекции положительно и отрицательно заряженных ионов.

Все реакции были проверены тонкослойной хроматографией (ТСХ), выполненной на силикагелевых пластинах Grace Resolv Davisil, толщиной 250 мкм, 60 F254, визуализировали при помощи UV (254



нм) или окрасок, таких как  $\text{KMnO}_4$ , *p*-анисалдегид, и церий-аммониевый молибдат (САМ). Хроматографические очистки были выполнены на силикагелевых колонках с диоксидом кремния Grace Resolv Davisil silica 60. Все органические растворы были высушены на обезвоженном  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  или  $\text{MgSO}_4$  и подвергнуты концентрации на ротационном испарителе. Все соединения, используемые для биологических испытаний, имеют, по крайней мере, 98%-ю чистоту на основе аналитических результатов ВЭЖХ с длинами волны 220 и 254 нм, если не указано иначе.

Полупрепаративные очистки проводили при помощи ВЭЖХ-УФ, с насосом Gilson 321, датчиком УФ Gilson 152, отборником фракций Gilson 202, системным интерфейсом Gilson 506С. Колонка: Phenomenex Gemini-NX AXIA 150×21.2 мм, 5 мкм, 110 Å.

Общая методика.

Методика А.

Синтез метил 7-(3-(N-(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептаноата (интермедиат а).

4-Фтор-2,6-диметиланилин (74.2 мг, 0.533 ммоль) растворили в безводном ацетоне (1.5 мл). Добавили пиридин (0.65 мл, 8.0 ммоль), ДМАП (130 мг, 1.07 ммоль) и метил 7-(3-(хлорсульфонил)фенил)гептаноат (170 мг, 0.533 ммоль), и смесь дефлегмировали в течение ночи. Смесь подвергли концентрированию при пониженном давлении, а остаток очистили при помощи полупрепаративной ВЭЖХ (градиентное элюирование с водой/ацетонитрилом, содержащим трифторуксусную кислоту), для получения продукта в виде бесцветного масла (66 мг, выход = 29%). МС ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 422.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 1. Синтез 7-(3-(N-(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (1).

Метил 7-(3-(N-(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептаноат (интермедиат а, 66 мг, 0.16 ммоль) растворили в диоксане (3 мл). Добавили водный NaOH 2М (1.2 мл, 2.4 ммоль), и смесь перемешали при комнатной температуре. После полного осахаривания (2 ч; контроль ВЭЖХ-УФ-МС), смесь подвергли концентрированию при пониженном давлении. Остаток растворили в этилацетате (5 мл) и промыли с водным HCl 0.3М (3×5 мл) и соевым раствором (3×5 мл), органический слой высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и подвергли концентрированию для получения 1 в виде твердого вещества белого цвета (56 мг, выход = 88%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (хлороформ- $d$ ):  $\delta$  1.22 -1.43 (m, 4H) 1.51 -1.67 (m, 4H) 1.99 (s, 6H) 2.35 (t,  $J=7.02$  Hz, 2H) 2.62 (t,  $J=7.11$  Hz, 2H) 6.24 (br s, 1H) 6.71 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H) 7.34-7.40 (m, 2H) 7.46-7.54 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 408.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Методика В.

Синтез 3-бром-N-(2,4,6-триметилбензил)бензолсульфонамида (интермедиат b).

3-Бром-N-(2,4,6-триметилбензил)бензолсульфонамид получили согласно методике А (221 мг, выход=56%), путем реакции мезитилметанамина (160 мг, 1.07 ммоль) с 3-бромбензолсульфонил хлоридом (271 мг, 1.07 ммоль). МС ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 390.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Синтез 7-(3-(N-(2,4,6-триметилбензол)сульфамоил)фенил)гепта-6-новой кислоты (интермедиат с).

3-Бром-N-(2,4,6-триметилбензил)бензолсульфонамид (интермедиат b, 302 мг, 0.820 ммоль), карбонат калия (397 мг, 2.87 ммоль), тетраakis(трифенилфосфоранил)палладия (95 мг, 0.082 ммоль) и иодид(1) меди (15.63 мг, 0.082 ммоль) суспендировали в смеси ДМЭ/Н<sub>2</sub>O (1/1 по объему) (2 мл). Полученную смесь перемешали под азотом в течение 5 мин, и добавили гепта-6-новую кислоту (0,212 мл, 1,64 ммоль). Смесь подвергли облучению микроволнами в течение 1 ч при 80°C. После удаления ДМЭ при пониженном давлении, остаток собрали с этилацетатом (15 мл) и промыли с водным HCl 2М (2×10 мл) и соевым раствором (2×10 мл). Органический слой подвергли концентрированию при пониженном давлении, а остаток очистили при помощи полупрепаративной ВЭЖХ-УФ, для получения продукта в виде бесцветного масла (206 мг, выход = 61%). МС ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 279.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 2. Синтез 7-(3-(N-(2,4,6-триметилбензил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (2).

Палладий 10 мас.%, на угледе (273 мг, 0.256 ммоль) суспендировали в метаноле (10 мл), и добавили 7-(3-(N-(2,4,6-триметилбензол)сульфамоил)фенил)гепта-6-новую кислоту (интермедиат с, 530 мг, 1.28 ммоль). Через смесь в течение 15 мин пропускали пузырьками водород, после чего оставили смесь перемешивать при комнатной температуре в течение 1 ч в водородной атмосфере. В этом случае, превращение было полным (ВЭЖХ-УФ-МС). Смесь отфильтровали через лист Celite® и промыли с метанолом (30 мл). Смесь подвергли концентрированию при пониженном давлении, а остаток очистили при помощи полупрепаративной ВЭЖХ-УФ, для получения продукта в виде бесцветного масла (390 мг, выход = 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.20 (d,  $J=7.03$  Hz, 6H) 1.27-1.40 (m, 4H) 1.48-1.70 (m, 4H) 1.99 (s, 6H) 2.35 (t,  $J=7.58$  Hz, 2H) 2.60 (t,  $J=7.58$  Hz, 2H) 2.79 (spt,  $J=7.03$  Hz, 1H) 6.21 (br s, 1H) 6.85 (s, 2H) 7.31-7.43 (m, 2H) 7.48 (s, 1H) 7.53-7.64 (m, 1H). МС ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 440.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Синтез соединений 3-35.

Пример 3. Синтез 7-(3-(N-(4-изопропил-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (3).

Начиная с 4-изопропил-2,6-диметиланилина хлористоводородной соли (31 мг, 0.16 ммоль), получили метил 7-(3-(N-(4-изопропил-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептаноат (25 мг, выход = 36%), согласно методике А. МС ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 446.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 3 затем было получено путем гидролиза сложноэфирного производного (25 мг, 0.056

ммоль), аналогично описанию для соединения 1, в виде воскообразного твердого вещества желтого цвета (22 мг, выход = 91%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.20 (d,  $J=7.03$  Hz, 6H) 1.27 -1.40 (m, 4H) 1.48 -1.70 (m, 4H) 1.99 (s, 6H) 2.35 (t,  $J=7.58$  Hz, 2H) 2.60 (t,  $J=7.58$  Hz, 2H) 2.79 (spt,  $J=7.03$  Hz, 1H) 6.21 (br s, 1H) 6.85 (s, 2H) 7.31 - 7.43 (m, 2H) 7.48 (s, 1H) 7.53-7.64 (m, 1H) MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 432.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 4. Синтез 7-(3-(N-(4-хлор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (4).

Начиная с 4-хлор-2,6-диметиланилина (1,50 г, 9,64 ммоль), 3-бром-N-(4-хлор-2,6-диметилфенил)бензолсульфонамид синтезировали как описано в методике В, получив смесь моно- и ди-сульфонамида, который путем гидролиза с водным NaOH/диоксаном, полностью превратился в моно-сульфонамид (3.00 г, выход = 83%). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 395.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Этот сульфонамид (2,90 г, 7,74 ммоль) затем соединили с гепта-6-новой кислотой (2.00 мл, 15,5 ммоль), как описано в методике В, для получения 7-(3-(N-(4-хлор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гепта-6-новой кислоты (980 мг, выход = 32%). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 420.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 4 затем получили путем восстановления производного алкина (980 мг, 2.33 ммоль) как описано для соединения 2, в виде твердого вещества белого цвета (158 мг, выход = 16%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.27 -1.43 (m, 4H) 1.51 - 1.69 (m, 4H) 1.99 (s, 6H) 2.37 (t,  $J=7.31$  Hz, 2H) 2.62 (t,  $J=7.59$  Hz, 2H) 6.56 (s, 1H) 7.01 (s, 2H) 7.37 - 7.41 (m, 2H) 7.48 - 7.57 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 446.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример 5. Синтез 7-(3-(N-(4-(диметиламино)-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (5).

Начиная с N1,N1,3,5-тетраметилбензол-1,4-диамина (19,7 мг, 0,120 ммоль), этил 7-(3-(N-(4-(диметиламино)-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептаноат получили (21 мг, выход = 38%), как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 461.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 5 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (21 мг, 0.046 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества бежевого цвета (19 мг, выход = 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, (хлороформ- $d$ )):  $\delta$  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, 2H) 2.61 (t,  $J=7.58$  Hz, 2H) 2.90 (s, 6 H) 6.01 (s, 1H) 6.37 (s, 2H) 7.30 - 7.41 (m, 2H) 7.47 - 7.61 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 433.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 6. Синтез 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (6).

Начиная с 2,6-диметил-4-(трифторметил)анилина хлористоводородной соли (34 мг, 0.15 ммоль), получили этил 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)сульфамоил)фенил)гептаноат (11.4 мг, выход = 16%), как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 486.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 6 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (5.7 мг, 0.012 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества бежевого цвета (2.0 мг, выход = 37%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, (хлороформ- $d$ )):  $\delta$  ppm 1.29 - 1.43 (m, 4H) 1.53 - 1.70 (m, 4H) 2.17 (s, 6H) 2.41 (t,  $J=7.36$  Hz, 2H) 2.64 (t,  $J=7.44$  Hz, 2H) 6.47 (s, 1H) 7.13 - 7.42 (m, 4 H) 7.46 - 7.70 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 480.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример 7. Синтез 7-(3-(N-(4-бром-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (7).

Начиная с 4-бром-2,6-диметиланилина (24 мг, 0.12 ммоль), получили этил 7-(3-(N-(4-бром-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептаноат (9.5 мг, выход = 16%), как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 496.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 7 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (8.5 мг, 0.017 ммоль), как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (8.0 мг, выход = 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, (хлороформ- $d$ )):  $\delta$  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, 2H) 2.62 (t,  $J=7.58$  Hz, 2H) 6.29 (br s, 1H) 7.16 (s, 2H) 7.33-7.42 (m, 2H) 7.46-7.55 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 468.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 8. Синтез 7-(3-(N-(4-метокси-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (8).

4-Амино-3,5-ксиленол (50 мг, 0,36 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат натрия (52 мг, 0.55 ммоль) растворили в сухом ДМФА (1 мл) в аргонной атмосфере. Добавили йодметан (0,021 мл, 0,33 ммоль), и перемешивали смесь в течение ночи. Добавили ДХМ (20 мл) и раствор промыли с водным NaOH 1M (2×15 мл) и соевым раствором (2×15 мл). Органический слой высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и подвергли концентрированию при пониженном давлении. Остаток очистили на силикагеле (гексан/этилацетат 2/1) для получения 4-метокси-2,6-диметиланилина (24 мг, выход = 43%). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 152.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Начиная с 4-метокси-2,6-диметиланилина (24 мг, 0.16 ммоль), метил 7-(3-(N-(4-метокси-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептаноат получили (12 мг, выход = 17%) как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 456.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Сложноэфирное производное (12 мг, 0.028 ммоль) гидролизировали как описано в методике А, для получения соединения 8 в виде масла оранжевого цвета (11 мг, выход = 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.22 -1.36 (m, 4H) 1.49 -1.66 (m, 4H) 1.97 (s, 6H) 2.30 (t,  $J=6.76$  Hz, 2H) 2.61 (t,  $J=7.58$  Hz, 2H) 3.75 (s, 3 H) 6.53 (s, 1H) 7.31 - 7.39 (m, 3 H) 7.46 - 7.57 (m, 3 H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 442.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Пример 9. Синтез 7-(3-(N-(6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановой ки-

слоты (9).

(1,1'-бис(Дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II) (234 мг, 0,286 ммоль), фенилборную кислоту (907 мг, 7.44 ммоль) и 5-бром-4-фтор-2-метиланилин (1.17 г, 5.72 ммоль) растворили в ДМЭ (10 мл). Водный карбонат натрия 2М (5.7 мл, 11 ммоль) добавили, и смесь подвергли облучению микроволнами в течение 2 ч при 120°C. После удаления ДМЭ при пониженном давлении, остаток собрали с этилацетатом (15 мл) и промыли с солевым раствором (2×10 мл). Органический слой подвергли концентрированию при пониженном давлении, а остаток очистили при помощи полупрепаративной ВЭЖХ-УФ, для получения 6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-амина (812 мг, выход = 70%) в виде масла темного цвета. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 202.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Начиная с 6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-амина (751 мг, 3.73 ммоль), 3-бром-N-(6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензолсульфонамид синтезировали как описано в методике В, получив смесь моно- и ди-сульфонамида, который путем гидролиза с водным NaOH/диоксаном, полностью превратился в моно-сульфонамид (1.41 г, выход = 89%). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 442.0 [M+Na]<sup>+</sup>. Этот сульфенамид (1.03 г, 2.46 ммоль) затем соединили с гепта-6-новой кислотой (0.63 мл, 4.92 ммоль) как описано в методике В, для получения 7-(3-(N-(6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфамоил)фенил) гепта-6-новой кислоты (290 мг, выход = 25%). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 466.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 9 затем получили путем восстановления производного алкина (290 мг, 0.623 ммоль) как описано для соединения 2, в виде твердого вещества белого цвета (235 мг, выход = 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, (хлороформ-d): δ ppm 1.20-1.33 (m, 4H) 1.47-1.59 (m, 4H) 2.01 (s, 3 H) 2.31 (t, J=7.34 Hz, 2H) 2.58 (t, J=7.56 Hz, 2H) 6.88 (d, J=10.96 Hz, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.27 (d, J=7.45 Hz, 1H) 7.32 - 7.43 (m, 7H) 7.51-7.60 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 470.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 10. Синтез 7-(3-(N-(5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (10).

Начиная с 2-бром-4-фтор-6-метиланилина (360 мг, 1.76 ммоль), синтезировали 5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-амин (336 мг, выход = 94%) путем реакции Сузуки как описано для соединения 9. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 202.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Начиная с 5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-амина (266 мг, 1.32 ммоль), 3-бром-N-(5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)бензолсульфонамид синтезировали как описано в методике В, получив смесь моно- и ди-сульфонамида, который путем гидролиза с водным NaOH/ диоксаном, полностью превратился в моно-сульфонамид (540 мг, выход = 97%). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 442.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

Этот сульфенамид (540 мг, 1.28 ммоль) затем соединили с гепта-6-новой кислотой (0.33 мл, 2.57 ммоль) как описано в методике В, для получения 7-(3-(N-(5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфамоил)фенил)гепта-6-новой кислоты (290 мг, выход = 41%). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 466.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 10 затем получили путем восстановления производного алкина (250 мг, 0.537 ммоль) как описано для соединения 2, в виде твердого вещества белого цвета (75 мг, выход = 30%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, (хлороформ-d): δ ppm 1.24-1.42 (m, 4H) 1.51 (tt, J=7.34, 7.34 Hz, 2H) 1.64 (tt, J=7.23, 7.23 Hz, 2H) 2.36 (t, J=7.34 Hz, 2H) 2.48 (t, J=7.67 Hz, 2H) 2.52 (s, 3 H) 6.65 (s, 1H) 6.70 (dd, J=8.66, 2.96 Hz, 1H) 6.78 (d, J=6.58 Hz, 2H) 6.95-7.28 (m, 8 H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 470.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 11. Синтез 6-{3-[(2,4,6-триметилфенил)сульфамоил]фенил}гексановой кислоты (11).

Начиная с 2,4,6-триметиланилина (15 мг, 0.16 ммоль), получили метил 6-{3-[(2,4,6-триметилфенил)сульфамоил]фенил}гексаноат (20 мг, выход = 34%) как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 404.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 11 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (20 мг, 0.053 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества бежевого цвета (12 мг, выход = 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d) δ ppm 1.21-1.32 (m, 2H) 1.42-1.65 (m, 4H) 1.81-2.05 (s, 6H) 2.11-2.23 (m, 5H) 2.65-2.71 (m, 2H) 6.84 (s, 2H) 7.41 (s, 1H) 7.52-7.61 (m, 3H) 9.1 (br s, 1H) 11.9 (br s, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 390.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 12. Синтез 7-(3-(N-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (12).

Начиная с 3,5-диметил-1H-пиразол-4-амина (300 мг, 2.70 ммоль), получили метил 7-(3-(N-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат (380 мг, выход = 35%) как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 394.2 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение 12 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (380 мг, 0.966 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (257 мг, выход = 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, (хлороформ-d): δ ppm 1.30-1.45 (m, 4H) 1.52-1.71 (m, 4H) 2.14 (s, 6H) 2.31 (t, J=7.23 Hz, 2H) 2.66 (t, J=7.41 Hz, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.37-7.44 (m, 2H) 7.50-7.66 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 380.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 13. Синтез 7-(3-(N-(2,4-диметилтиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (13).

Начиная с 2,4-диметилтиазол-5-амина (250 мг, 1.95 ммоль), получили метил 7-(3-(N-(2,4-диметилтиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептаноат (372 мг, выход = 46%) как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 411.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 13 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (372 мг, 0.907

ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (257 мг, выход = 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, (хлороформ- $d$ )):  $\delta$  ppm 1.28 -1.41 (m, 4H) 1.50 -1.72 (m, 4H) 2.06 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.34 (t,  $J=7.26$  Hz, 2H) 2.71 (t,  $J=7.37$  Hz, 2H) 6.94 (s, 1H) 7.12 - 7.31 (m, 2H) 7.48 - 7.56 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 397.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 14. Синтез 7-(3-(N-(4,5-диметилтиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (14).

Начиная с 4,5-диметилтиазол-2-амин (15 мг, 0.12 ммоль), этил 7-(3-(N-(4,5-диметилтиазол-2-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (17 мг,  $Y = 35\%$ ) как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 425.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 14 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (17 мг, 0.040 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (4.3 мг, выход = 27%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, (хлороформ- $d$ )):  $\delta$  ppm 1.05-1.43 (m, 4H) 1.53-1.72 (m, 4H) 2.13 (s, 6H) 2.30 (t,  $J=6.49$  Hz, 2H) 2.68 (t,  $J=7.03$  Hz, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.30-7.37 (m, 2H) 7.68-7.73 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 397.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 15. Синтез 7-(3-(N-(4,5-диметилксазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (15).

Начиная с 4,5-диметилксазол-2-амин (13.5 мг, 0.120 ммоль), этил 7-(3-(N-(4,5-диметилксазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептаноат получили (18 мг, выход = 37%) как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 409.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 15 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (3 мг, 7 мкмоль) как описано для соединения 1, в виде твердого воскообразного вещества оранжевого цвета (2 мг, выход = 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.07-1.44 (m, 4H) 1.56-1.72 (m, 7H) 1.99 (s, 3 H) 2.28 (t,  $J=6.76$  Hz, 2H) 2.61 (t,  $J=6.94$  Hz, 2H) 6.97 (s, 1H) 7.28-7.34 (m, 2H) 7.56-7.71 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 381.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 16. Синтез 7-(3-(N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (16).

Начиная с 5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-амин (17 мг, 0.094 ммоль), метил 7-(3-(N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (7.5 мг, выход = 17%) как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 460.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 16 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (2.5 мг, 5.4 мкмоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (2.3 мг, выход = 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, (хлороформ- $d$ )):  $\delta$  ppm 1.12 - 1.45 (m, 4H) 1.55-1.68 (m, 4H) 2.21 (t,  $J=7.01$  Hz, 2H) 2.48 (t,  $J=6.90$  Hz, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.39-7.70 (m, 5 H) 7.84-7.98 (m, 4 H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 446.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 17. Синтез 7-(3-(N-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (17).

Начиная с 3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-амин (14 мг, 0.12 ммоль), метил 7-(3-(N-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (8.1 мг, выход = 16%) как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 398.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение 17 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (2.7 мг, 6.8 мкмоль), как описано для Соединения 1, в виде твердого воскообразного вещества желтого цвета (0.6 мг, выход = 23%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.10-1.46 (m, 4H) 1.55-1.73 (m, 4H) 2.11 (s, 3H) 2.31 (t,  $J=6.91$  Hz, 2H) 2.60 (t,  $J=7.06$  Hz, 2H) 6.88 (br s, 1H) 7.30 - 7.35 (m, 2H) 7.54 - 7.70 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 384.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 18. Синтез 7-(3-(N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (18).

Начиная с 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (14 мг, 0.12 ммоль), метил 7-(3-(N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (12 мг, выход = 25%) как описано в методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 398.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение 18 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (1.5 мг, 3.8 мкмоль), как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (1.3 мг, выход = 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, (хлороформ- $d$ )):  $\delta$  ppm 1.11-1.49 (m, 4H) 1.56-1.74 (m, 4H) 2.28 (t,  $J=6.86$  Hz, 2H) 2.53 (s, 3 H) 2.62 (t,  $J=7.00$  Hz, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.36-7.47 (m, 2H) 7.64-7.74 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 384.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 19. Синтез 7-(3-(N-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (19).

Начиная с 3,5-диметилизоксазол-4-амин (14 мг, 0.12 ммоль), метил 7-(3-(N-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (11 мг, выход = 22%) согласно методике А. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 395.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 19 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (11 мг, 0.027 ммоль), как описано для соединения 1, в виде твердого воскообразного вещества желтого цвета (4.0 мг, выход = 39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.24-1.46 (m, 4H) 1.55-1.71 (m, 4H) 1.82 (s, 3H) 2.06 (s, 3 H) 2.36 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H) 2.67 (t,  $J=7.58$  Hz, 3H) 7.37 - 7.45 (m, 2H) 7.48-7.53 (m, 1H) 7.58 (s, 1H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 381.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 20. Синтез 7-(3-(N-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (20).

Начиная с 5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-амин (50 мг, 0.509 ммоль), метил 7-(3-(N-(5-метил-4Н-1,2,4-

триазол-3-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (77 мг, выход = 40%), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 381.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 20 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (50 мг, 0.131 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (17 мг, выход = 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, (хлороформ-d): δ ppm 1.16 - 1.42 (m, 4H) 1.54 - 1.72 (m, 4H) 2.25 (s, 3H) 2.30 (t, J=6.88 Hz, 2H) 2.58 (t, J=7.02 Hz, 2H) 7.36 - 7.48 (m, 3H) 7.66 (s, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 367.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 21. Синтез 7-(3-(N-(3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (21).

Начиная с 3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-амин (40 мг, 0.357 ммоль), метил 7-(3-(N-(3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептаноат получили (60 мг, выход = 43%), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 395.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 21 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (60 мг, 0.152 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (23 мг, выход = 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, (хлороформ-d): δ ppm 1.20-1.45 (m, 4H) 1.56 - 1.72 (m, 4H) 2.44 (s, 6H) 2.32 (t, J=6.90 Hz, 2H) 2.59 (t, J=7.06 Hz, 2H) 7.35-7.43 (m, 2H) 7.73-7.81 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 381.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22. Синтез 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (22).

Начиная с 3-фенилизотиазол-5-амин (22 мг, 0.12 ммоль), метил 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептаноат получили (11 мг, выход = 20%) как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 459.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 22 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (11 мг, 0.025 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества бежевого цвета (6.0 мг, выход = 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, (хлороформ-d): δ ppm 1.15-1.43 (m, 4H) 1.49-1.73 (m, 4H) 2.34 (t, J=7.03 Hz, 2H) 2.65 (t, J=7.03 Hz, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.35 - 7.42 (m, 5H) 7.68-7.88 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 445.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 23. Синтез 7-{3-[(5-гидроксинафтален-1-ил)сульфамоил]фенил}гептановой кислоты (23).

Начиная с 5-аминонафтален-1-ола (24 мг, 0.15 ммоль), метил 7-{3-[(5-гидроксинафтален-1-ил)сульфамоил]фенил}гептаноатметил получили (34 мг, выход = 51%) как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 442.3 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение 23 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (3.2 мг, 8.4 мкмоль), как описано для соединения 1, в виде твердого воскообразного вещества желтого цвета (2.2 мг, выход = 71 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d) δ ppm 1.11-1.20 (m, 2H) 1.22-1.40 (m, 5H) 1.55-1.78 (m, 2H) 2.21-2.41 (m, 2H) 2.43-2.56 (m, 2H) 6.73-6.74 (m, 1H) 7.04-7.09 (m, 1H) 7.19-7.22 (m, 1H) 7.28-7.34 (m, 5H) 7.53-7.54 (m, 1H) 8.09-8.11 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 428.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 24. Синтез 7-{3-[(4-фтор-2,6-диметилбензоил)сульфамоил]фенил}гептановой кислоты (24).

Начиная с 4-фтор-2,6-диметилбензамида (18 мг, 0.11 ммоль), метил 7-{3-[(4-фтор-2,6-диметилбензоил)сульфамоил]фенил}гептаноат получили (13 мг, выход = 26%), как описано в методике А, причем пиридин заменили гидридом натрия, а реакцию провели в сухом ДМФА. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 450.4 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение 24 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (3.9 мг, 8.6 мкмоль), как описано для соединения 1, в виде твердого воскообразного вещества желтого цвета (3.3 мг, выход = 88%). <sup>1</sup>H-ЯМР (хлороформ-d): δ 1.20-1.43 (m, 4H) 1.53-1.57 (m, 4H) 1.90 (s, 6H) 2.34 (t, J=7.03 Hz, 2H) 2.54 (t, J=7.08 Hz, 2H) 6.21 (br s, 1H) 6.67 (d, J=9.2 Hz, 2H) 7.33 - 7.41 (m, 2H) 7.47 - 7.54 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 436.5 [M+Na]<sup>+</sup>.

Пример 25. Синтез 7-{4-[(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил]фенил}гептановой кислоты (25).

Начиная с 4-фтор-2,6-диметиланилина (74.2 мг, 0.533 ммоль), метил 7-{4-[(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил]фенил}гептаноат получили (81 мг, выход = 36%), как описано в методике А, но начиная с метил 7-[4-(хлорсульфонил)фенил]гептаноата. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 422.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 25 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного, как описано для Соединения 1, в виде твердого воскообразного вещества коричневого цвета (71 мг, выход = 91%). <sup>1</sup>H-ЯМР (хлороформ-d): δ 1.21-1.45 (m, 4H) 1.50-1.59 (m, 4H) 1.98 (s, 6H) 2.37 (t, J=7.02 Hz, 2H) 2.63 (t, J=7.11 Hz, 2H) 6.25 (br s, 1H) 6.69 (d, J=9.2 Hz, 2H) 7.32-7.38 (m, 2H) 7.45-7.54 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 408.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 26. Синтез 7-(3-(N-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (26).

Начиная с 2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-амин (17 мг, 0.15 ммоль), метил 7-(3-(N-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептаноат получили (16 мг, выход = 26 %), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 395.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 26 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (16 мг, 0.041 ммоль), как описано для соединения 1, в виде твердого вещества бежевого цвета (12 мг, выход = 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.29 - 1.42 (m, 7H) 1.49-1.65 (m, 4H) 2.28 (t, J=7.31 Hz, 2H) 2.69 (t, J=7.63 Hz, 2H) 4.25 (q, J=7.31 Hz, 2H) 7.40 - 7.51 (m, 3H) 7.58-7.69 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 381.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 27. Синтез 7-(3-(N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (27).

Начиная с 2-метил-2H-тетразол-5-амин (15 мг, 0.15 ммоль), метил 7-(3-(N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептаноат получили (10 мг, выход = 17%), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>)

m/z: 382.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 27 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (3.6 мг, 9.4 мкмоль), как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (2.0 мг, выход = 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.33 - 1.44 (m, 4H) 1.49 - 1.69 (m, 4H) 2.28 (t, J=6.68 Hz, 2H) 2.81 (t, J=7.14 Hz, 2H) 3.58 (s, 3H) 7.03 (s, 1H) 7.48 - 7.53 (m, 2H) 7.77 - 7.96 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 368.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 28. Синтез 7-(3-(N-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (28).

Начиная с 4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-амин (15 мг, 0.15 ммоль), метил 7-(3-(N-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (9.5 мг, выход = 16%), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 383.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 28 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (3.6 мг, 9.4 мкмоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (3.0 мг, выход = 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.23 - 1.43 (m, 5H) 1.53 - 1.69 (m, 4H) 2.28 (t, J=7.30 Hz, 2H) 2.70 (t, J=9.50 Hz, 2H) 3.98 - 4.12 (m, 1H) 4.24 - 4.37 (m, 1H) 4.57 - 4.66 (m, 1H) 7.43 (m, 1H) 7.56 - 7.77 (m, 2H) 8.18 (br s, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 369.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 29. Синтез 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (29).

Начиная с 3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (18 мг, 0.13 ммоль), 2-этилгексил 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (31 мг, выход = 45%), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 520.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 29 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (4.0 мг, 7.7 мкмоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (3.0 мг, выход = 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, сольвент) δ ppm 1.56 - 1.71 (m, 4H) 1.74 - 1.84 (m, 6H) 2.01 - 2.16 (m, 6H) 2.26 (t, J=7.02 Hz, 2H) 2.70 (t, J=6.82 Hz, 2H) 3.16 (br d, J=8.27 Hz, 1H) 3.57 - 3.64 (m, 1H) 7.02 - 7.06 (m, 1H) 7.12 (br s, 1H) 7.38 - 7.41 (m, 1H) 7.63 - 7.72 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 408.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 30. Синтез 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (30).

Начиная с 3-фенилизотиазол-4-амин (23 мг, 0.13 ммоль), 2-этилгексил 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептаноат получили (23 мг, выход = 31%) как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 557.3 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение 30 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (3.0 мг, 5.4 мкмоль), как описано для соединения 1, в виде твердого вещества желтого цвета (2.0 мг, выход = 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, (хлороформ-d): δ ppm 1.16-1.43 (m, 4H) 1.55-1.71 (m, 4H) 2.22 (t, J=7.00 Hz, 2H) 2.46 (t, J=6.69 Hz, 2H) 7.00 (s, 1H) 7.39 - 7.70 (m, 6H) 7.84-7.98 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 445.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 31. Синтез 7-(3-(N-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (31).

Соединение 8 (11 мг, 0,026 ммоль) растворили в сухом ДХМ (0.5 мл). Смесь охладили до 0°C и добавили трибромид бора 1М в ДХМ (0,072 мл, 0,072 ммоль).

Смесь оставили для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Добавили воду (1 мл), и перемешали смесь в течение 10 мин.

Органический слой подвергли концентрированию при пониженном давлении, а остаток очистили на силикагеле (ДХМ/MeOH 95/5) для получения соединения 31 в виде жидкого вещества желтого цвета (2.6 мг, выход = 24%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.16-1.70 (m, 8 H) 1.85 (s, 6H) 2.38 (t, J=7.03 Hz, 2H) 2.57 (t, J=7.46 Hz, 2H) 6.03 (br s, 1H) 6.48 (s, 2H) 7.30-7.46 (m, 3H) 7.52-7.76 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 406.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 32. Синтез 7-(3-(N-(3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (32).

Начиная с 4-бром-2,6-диметиланилина (1.0 г, 5.0 ммоль), 3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-амин (354 мг, выход = 36%) синтезировали путем реакции Сузуки, как описано для соединения 9. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 198.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Начиная с 3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-амин (30.9 мг, 0.157 ммоль), метил 7-(3-(N-(3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (13 мг, выход = 17%), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 480.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 32 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (13 мг, 0.027 ммоль), как описано для соединения 1, в виде масла коричневого цвета (11 мг, выход = 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.22-1.36 (m, 4H) 1.49-1.69 (m, 4H) 2.08 (s, 6H) 2.29 (t, J=7.30 Hz, 2H) 2.60 (t, J=7.30 Hz, 2H) 6.32 (br s, 1H) 7.22-7.27 (m, 2H) 7.31-7.46 (m, 5H) 7.48 - 7.62 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 488.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

Пример 33. Синтез 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-феноксифенил)сульфамоил)фенил)гептановой кислоты (33).

4-Бром-2,6-диметиланилин (500 мг, 2.50 ммоль), фенол (282 мг, 3.00 ммоль), иодид (I) меди (47.6 мг, 0.250 ммоль), 1-бутил-1H-имидазол (0.164 мл, 1.25 ммоль) и карбонат калия (691 мг, 5.00 ммоль) суспендировали в сухом толуоле (2.5 мл). Смесь подвергли облучению микроволнами в течение 2 ч при

150°C. После удаления растворителя под пониженным давлением, остаток собрали с этилацетатом (15 мл) и промыли с соевым раствором (2×10 мл). Органический слой подвергли концентрированию при пониженном давлении, а остаток очистили при помощи полупрепаративной ВЭЖХ-УФ, для получения 2,6-диметил-4-феноксанилина в виде в виде твердого вещества коричневого цвета (280 мг, выход = 52%). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 214.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Начиная с 2,6-диметил-4-феноксанилина (33.4 мг, 0.157 ммоль), метил 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-феноксифенил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (17 мг, выход = 22%), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 518.2 [M+Na]<sup>+</sup>. Соединение 33 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (17 мг, 0.034 ммоль), как описано для соединения 1, в виде масла коричневого цвета (16 мг, выход = 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.23-1.37 (m, 4H) 1.52-1.68 (m, 4H) 1.97 (s, 6H) 2.33 (t, J=7.30 Hz, 2H) 2.63 (t, J=7.30 Hz, 2H) 6.21 (br s, 1H) 6.63 (s, 2H) 6.99 (d, J=8.12 Hz, 2H) 7.05-7.19 (m, 1H) 7.29 -7.43 (m, 4H) 7.45 - 7.60 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 504.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Пример 34. Синтез 7-(3-(N-(4-(бензилокси)-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил) гептановой кислоты (34).

4-Амино-3,5-диметилфенол (400 мг, 2.92 ммоль) и ди-трет-бутил бикарбонат растворили в ацетоне (3 мл) и перемешивали смесь в течение 22 ч. После удаления растворителя под пониженным давлением, к остатку добавили гексан (10 мл). Смесь перемешивали в течение 70 ч, затем отфильтровали. Твердый остаток очистили на силикагеле (гексан/этилацетат 9/1) для получения трет-бутил (4-гидроксид-2,6-диметилфенил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (433 мг, выход = 63%). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 260.1 [M+Na]<sup>+</sup>. Трет-бутил (4-гидроксид-2,6-диметилфенил)карбамат (380 мг, 1.60 ммоль) растворили в сухом N,N-диметилформамиде (10 мл). Добавили (бромметил)бензол (0.381 мл, 3.20 ммоль), карбонат калия (885 мг, 6.41 ммоль) и иодид калия (798 мг, 4.80 ммоль), и смесь подвергли облучению микроволнами в течение 2 ч при 100°C. Добавили этилацетат (20 мл), и промыли смесь с соевым раствором (2×10 мл). Органический слой подвергли концентрированию при пониженном давлении, а остаток очистили при помощи полупрепаративной ВЭЖХ-УФ, для получения трет-бутил (4-(бензилокси)-2,6-диметилфенил)карбамата (353 мг, выход = 67%). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 350.2 [M+Na]<sup>+</sup>. Трет-бутил (4-(бензилокси)-2,6-диметилфенил)карбамат (353 мг, 1.08 ммоль) растворили в сухом дихлорметане (2 мл). Добавили хлорид водорода 4М в диоксане (0.54 мл, 2.16 ммоль) и перемешивали смесь в течение 12 ч.

Растворитель удалили при пониженном давлении для получения 4-(бензилокси)-2,6-диметиланилина, хлористоводородной соли (285 мг, выход = колич.) в виде твердого вещества бежевого цвета. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 228.2 [M+H]<sup>+</sup>. Начиная с 4-(бензилокси)-2,6-диметиланилина, хлористоводородной соли (41.4 мг, 0.157 ммоль), метил 7-(3-(N-(4-(бензилокси)-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (27 мг, выход = 34%) как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 532.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

Соединение 34 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (27 мг, 0.053 ммоль) как описано для соединения 1, в виде твердого вещества бежевого цвета (23 мг, выход = 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, (хлороформ-d): δ ppm 1.24 - 1.38 (m, 4H) 1.50 - 1.70 (m, 4H) 1.97 (s, 6H) 2.33 (t, J=7.30 Hz, 2H) 2.61 (t, J=7.58 Hz, 2H) 5.00 (s, 2H) 6.19 (br s, 1H) 6.62 (s, 2H) 7.31 - 7.45 (m, 7H) 7.50 - 7.58 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 496.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35. Синтез 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(3(метилсульфонил)пропокси)фенил)сульфамоил)фенил) гептановой кислоты (35).

4-Метилбензол-1-сульфонил хлорид (759 мг, 3.98 ммоль), 3-(метилсульфонил)пропан-1-ол (500 мг, 3.62 ммоль) и триэтил амин (0.555 мл, 3.98 ммоль) растворили в сухом дихлорметане (5 мл) а атмосфере азота, и перемешивали смесь в течение 12 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток очистили при помощи полупрепаративной ВЭЖХ-УФ, для получения 3-(метилсульфонил)пропил 4-метилбензолсульфоната (881 мг, выход = 83%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 293.1 [M+H]<sup>+</sup>.

трет-Бутил (4-гидроксид-2,6-диметилфенил)карбамат (который синтезировали в процессе получения соединения 34) (269 мг, 1.13 ммоль), 3-(метилсульфонил)пропил 4- метилбензолсульфонат (398 мг, 1.36 ммоль) и карбонат калия (188 мг, 1.36 ммоль) растворили в сухом N,N-диметилформамиде (2.5 мл) и перемешивали смесь при 80°C в атмосфере азота в течение 12 ч. Добавили этилацетат (20 мл), и промыли смесь с соевым раствором (2×10 мл). Органический слой подвергли концентрированию при пониженном давлении, а остаток очистили при помощи полупрепаративной ВЭЖХ-УФ, для получения трет-бутил (2,6-диметил-4-(3-(метилсульфонил)пропокси)фенил)карбамата (375 мг, выход = 93%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 380.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Начиная с трет-бутил (2,6-диметил-4-(3-(метилсульфонил)пропокси)фенил)карбамата (375 мг, 1.05 ммоль), 2,6-диметил-4-(3-(метилсульфонил)пропокси)анилин, хлористоводородную соль (309 мг, выход = колич.) получили как описано в синтезе Соединения 34. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 258.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Начиная с 2,6-диметил-4-(3-(метилсульфонил)пропокси)анилина, хлористоводородной соли (46.1 мг, 0.157 ммоль), метил 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(3-(метилсульфонил)пропокси)фенил)сульфамоил)фенил) гептаноат получили (33 мг, выход = 39%), как описано в методике А. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 562.3 [M+Na]<sup>+</sup>. Соединение 35 затем получили путем гидролиза сложноэфирного производного (20 мг, 0.046 ммоль) как

описано для соединения 1, в виде твердого вещества белого цвета (23 мг, выход = 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, (хлороформ- $d$ ):  $\delta$  ppm 1.24-1.43 (m, 4H) 1.51-1.67 (m, 4H) 1.96 (s, 6H) 2.26-2.41 (m, 4H) 2.61 (t,  $J=7.58$  Hz, 2H) 2.97 (s, 3H) 3.22-3.31 (m, 2H) 4.04 (t,  $J=5.68$  Hz, 2H) 6.32 (br s, 1H) 6.52 (s, 2H) 7.33-7.41 (m, 2H) 7.48-7.58 (m, 2H) 9.36 (br s, 2H). MS (ESI $^+$ )  $m/z$ : 526.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 36. GPR120/40 активация: *in vitro* мобилизация  $\text{Ca}^{2+}$ .

Активацию GPR120/40 всеми соединениями определили путем измерения изменений уровней внутриклеточного кальция с использованием чувствительного к  $\text{Ca}^{2+}$  флуоресцентного красителя.

Эксперименты провели, используя к-клетки CHO-k1, стабильно экспрессирующие человеческие GPR120 или GPR40. Клетки высевали из расчета 10000 клеток/планшет в 384-пластинки в полной среде и выращивали в течение ночи при 37°C, 5%  $\text{CO}_2$ . Через 24 ч после высевания, питательные среды для выращивания культур клеток удалили и клетки загрузили флуоресцентным индикатором  $\text{Ca}^{2+}$  (краситель Fluo-8 NW в буфере Тиреде). Загруженные красителем клеточные пластинки инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре под натриевой лампой желтого света.

Клетки обрабатывали тестируемыми соединениями и контролем при 10, 30 и 60 мкм. Кинетический ответ регистрировали в отрезке времени 7 мин (с использованием системы FLIPRTETRA). Затем осуществили второе введение в клетки 3х концентрированного эталонного агониста при  $\sim\text{EC}_{50}$  и измерили в дополнительном отрезке времени 3 мин сигнал излучаемой флуоресценции. Действие агониста экспрессируется как процент активации, со 100% активацией как результат, при котором величина реакции тестируемых лунок достигает уровня, идентичного стимулятивному контролю (АПК эталонного агониста  $\text{EC}_{100}$ ). 0% активация - результат, при котором величина реакции тестируемых лунок достигает уровня, идентичного нейтральному контролю (аналитический буфер) в величине ответа AGO\_KRV (величина кинетического ответа агониста). Результаты, полученные по каждому из соединений, приведены в табл. 1. Пример 37 GPR120/40 активация: *in vitro* секреция ГПП-1  $2 \times 10^5$  STC-1 клетки высевали в 12-планшет и спустя 24 ч обработали выбранными соединениями.  $1 \times 10^6$  NCI-H716 клетки дифференцировали на покрытом матрикелем 12-планшете и обработали через 48 ч. В день проведения эксперимента, лунки промыли один раз с 1 мл ФСБ и стимулировали клетки с 0,5 мл модифицированной по способу Дульбекко среды Игла (в/м сыворотка, в/м феноловый красный), содержащей 30 мкм выбранных соединений в STC1 и 100 мкм в дифференцированных NCI-H716, в течение 30 минут. ДМСО использовали в качестве отрицательного контроля,  $\alpha$ -линоленовую кислоту (АЛК) (эндогенный агонист) - в качестве положительного контроля. После стимуляции, супернатанты собрали, центрифугировали при 4000 оборотах/мин в течение 4' при 4°C, и использовали для детекции ГПП-1 методом ИФА.

Арил-сульфонамидные соединения протестировали на STC1 клетках и результаты обобщили в табл.

1.

Наиболее активные соединения, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11 и 33, показали высокий агонистический эффект в отношении GPR120 и GPR40 (выраженный как величина  $\text{AC}_{50}$  в тесте на мобилизацию кальция) в низком микромолярном диапазоне. Также, доказана эффективность этих же соединений в секреции ГПП-1 как в STC1 (мышинных), так и в NCI-H716 (человеческих) энтероэндокринных клетках, что подтверждает потенциал использования данных соединений для последующей характеристики.



Таблица 1

| Пр<br>им<br>ер | Строение | Химическое<br>наименование                                                     | Ca <sup>2+</sup><br>hGPR120 | Ca <sup>2+</sup><br>hGPR40 | ГПП-1<br>высвое<br>божде<br>ние<br>STC-1 * | ГПП-1<br>высвое<br>божде<br>ние<br>NCI ** |
|----------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1              |          | 7-(3-(N-(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота           | AC50=<br>5.24 мкМ           | AC50=<br>140 мкМ           | 1.87±0.5                                   | 1.08±0.10                                 |
| 2              |          | 7-(3-(N-(2,4,6-триметилбензил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота              | AC50=<br>7.09 мкМ           | AC50=<br>11.2 мкМ          | 3.2±0.47                                   | 2.1±0.52                                  |
| 3              |          | 7-(3-(N-(4-изопропил-2,6-диметилфенил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота      | AC50=<br>1.98 мкМ           | AC50=<br>12.9 мкМ          | 2.7±0.31                                   | 2.5±0.11                                  |
| 4              |          | 7-(3-(N-(4-хлор-2,6-диметилфенил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота           | AC50=<br>4.36 мкМ           | AC50=<br>41.3 мкМ          | 4.1±0.54                                   | 1.92±0.57                                 |
| 5              |          | 7-(3-(N-(4-(диметиламино)-2,6-диметилфенил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота | AC50=<br>7.9 мкМ            | AC50=<br>10.4 мкМ          | 4.0±0.27                                   | 1.92±0.14                                 |
| 6              |          | 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота | AC50=<br>6 мкМ              | AC50=<br>11.7 мкМ          | 4.2±0.45                                   | 2.54±0.52                                 |
| 7              |          | 7-(3-(N-(4-бром-2,6-диметилфенил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота           | AC50=<br>5.72 мкМ           | AC50=<br>19.8 мкМ          | 1.8±0.24                                   | 1.9±0.15                                  |
| 8              |          | 7-(3-(N-(4-метоксигрупп-2,6-диметилфенил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота   | AC50=<br>11.7 мкМ           | AC50=<br>4.7 мкМ           | 1.7±0.12                                   | 2.1±0.08                                  |
| 9              |          | 7-(3-(N-(6-фтор-4-метил-1,1'-бифенил)-3-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота | AC50=<br>11.2 мкМ           | AC50=<br>8.9 мкМ           | 14.5±1.2<br>4                              | 6.23±1.12                                 |
| 10             |          | 7-(3-(N-(5-фтор-3-метил-1,1'-бифенил)-2-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота | AC50=<br>16.5 мкМ           | AC50=<br>12.8 мкМ          | 4.74±1.5<br>4                              | 2.46±0.48                                 |
| 11             |          | 6-[3-[(2,4,6-триметилфенил)сульфамойл]фенил]гексановая кислота                 | AC50=<br>6.2 мкМ            | Неактивен                  | 1.71±0.2<br>1                              | 1.87±0.27                                 |
| 12             |          | 7-(3-(N-(3,5-диметил-1H-пирразол-4-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота      | AC50=<br>13.1 мкМ           | AC50=<br>10.7 мкМ          | 1.04±0.3<br>2                              | 1.41±0.36                                 |
| 13             |          | 7-(3-(N-(2,4-диметилтиазол-5-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота            | AC50=<br>15.2 мкМ           | AC50=<br>23.9 мкМ          | 1.13±0.1<br>5                              | 1.03±0.17                                 |
| 14             |          | 7-(3-(N-(4,5-диметилтиазол-2-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота            | AC50=<br>17.4 мкМ           | AC50=<br>20.8 мкМ          | 1.37±0.1<br>1                              | 1.81±0.67                                 |
| 15             |          | 7-(3-(N-(4,5-диметилтиоксазол-2-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота         | AC50=<br>24.1 мкМ           | AC50=<br>27.5 мкМ          | 1.19±0.8<br>9                              | 1.80±0.91                                 |
| 16             |          | 7-(3-(N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота      | AC50=<br>25.9 мкМ           | AC50=<br>17.2 мкМ          | 1.31±0.3<br>2                              | 1.69±0.14                                 |
| 17             |          | 7-(3-(N-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота      | AC50=<br>22.3 мкМ           | AC50=<br>13.9 мкМ          | 1.90±0.5<br>1                              | 2.19±1.22                                 |
| 18             |          | 7-(3-(N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота      | AC50=<br>27.8 мкМ           | AC50=<br>22.4 мкМ          | 1.98±0.3<br>7                              | 1.25±0.80                                 |
| 19             |          | 7-(3-(N-(3,5-диметилтиоксазол-4-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота         | AC50=<br>17.6 мкМ           | AC50=<br>12.1 мкМ          | 2.57±0.5<br>6                              | 2.24±0.39                                 |
| 20             |          | 7-(3-(N-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота     | AC50=<br>6.5 мкМ            | AC50=<br>8.2 мкМ           | 3.36±0.3<br>7                              | 3.31±0.28                                 |
| 21             |          | 7-(3-(N-(3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота | AC50=<br>17.0 мкМ           | AC50=<br>7.9 мкМ           | 2.23±0.9<br>8                              | 2.57±0.91                                 |
| 22             |          | 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-5-ил)сульфамойл)фенил)гептановая кислота             | AC50=<br>10.2 мкМ           | AC50=<br>11.7 мкМ          | 3.13±1.2<br>6                              | 3.71±0.67                                 |
| 23             |          | 7-[3-[(5-гидроксинафтален-1-ил)сульфамойл]фенил]гептановая кислота             | AC50=<br>7.1 мкМ            | AC50=<br>8.2 мкМ           | 4.34±0.5<br>1                              | 4.69±0.41                                 |
| 24             |          | 7-[3-[(4-фтор-2,6-диметилбензоил)сульфамойл]фенил]гептановая кислота           | AC50=<br>5.9 мкМ            | AC50=<br>13.3 мкМ          | 4.19±0.7<br>2                              | 5.01±0.99                                 |
| 25             |          | 7-[4-[(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамойл]фенил]гептановая кислота             | AC50=<br>4.3 мкМ            | AC50=<br>6.1 мкМ           | 4.1±0.78                                   | 3.2±0.31                                  |

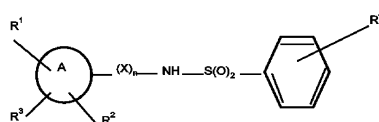
|    |  |                                                                                                |                |                |           |           |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------|-----------|
| 26 |  | 7-(3-(N-(2-этил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота                     | AC50= 18.9 мкМ | AC50= 20.1 мкМ | 1.82±0.41 | 2.81±0.72 |
| 27 |  | 7-(3-(N-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота                         | AC50= 10.1 мкМ | AC50= 10.7 мкМ | 1.99±0.51 | 2.89±0.55 |
| 28 |  | 7-(3-(N-(4-метил-4,5-дигидроказол-2-ил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота                    | AC50= 16.1 мкМ | AC50= 7.1 мкМ  | 3.64±0.43 | 3.88±1.96 |
| 29 |  | 7-(3-(N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-бензо[д]имидазол-2ил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота | AC50= 12.4 мкМ | AC50= 8.4 мкМ  | 1.12±0.40 | 2.89±0.81 |
| 30 |  | 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-4-ил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота                            | AC50= 37.1 мкМ | AC50= 31.2 мкМ | 2.94±1.12 | 2.13±1.83 |
| 31 |  | 7-(3-(N-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота                      | AC50= 9.3 мкМ  | AC50= 3.2 мкМ  | 3.55±0.87 | 3.70±0.56 |
| 32 |  | 7-(3-(N-(3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота                  | AC50= 11.1 мкМ | AC50= 23.7 мкМ | 3.67±0.90 | 4.51±0.59 |
| 33 |  | 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-феноксифенил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота                       | AC50= 18 мкМ   | Неактивн       | 3.0±1.82  | 1.58±1.27 |
| 34 |  | 7-(3-(N-(4-(бензилокси)-2,6-диметилфенил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота                  | AC50= 7.0 мкМ  | AC50= 12.4 мкМ | 5.5±0.73  | 4.58±0.26 |
| 35 |  | 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(3(метилсульфонил)пропокси)фенил)сульфамонил)фенил)гептановая кислота   | AC50= 6.1 мкМ  | AC50= 2.3 мкМ  | 4.3±0.61  | 4.2±0.25  |

\* Кратность прироста тестируемого соединения при 30 мкМ в течение 30 мин над ДМСО (ALA = 6.61±2.45).

\*\* Кратность прироста тестируемого соединения при 100 мкМ в течение 30 мин над ДМСО (ALA = 1.52±0.19).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение с формулой (I)



и его фармацевтически приемлемые соли, в котором

A представляет собой фенил, нафтил, бифенил или насыщенный или ненасыщенный пятичленный гетероцикл, имеющий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов независимо выбранных из N, O и S;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> по отдельности выбраны из группы, состоящей из -H, -галогена, -CF<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -OH, фенила, -OPh, -OCH<sub>2</sub>Ph, -OCH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CN-NO<sub>2</sub>, -NR'R'', линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)<sub>2</sub>Me и гетероцикла с пятичленным кольцом, имеющим пять кольцевых атомов, в котором 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов изолированно выбирают из N, O и S;

в котором R' и R'' представляют собой по отдельности -H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

в котором фенил и гетероцикл с пятичленным кольцом по отдельности не замещены или замещены группой, выбираемой из группы, включающей линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, галоген, -OMe и -OH;

p имеет значение от 1 до 4;

X представляет собой -CH<sub>2</sub> или -C(O);

n равен 0, 1 или 2;

R<sup>4</sup> представляет собой -Y-C(O)OH, при этом Y представляет собой прямоцепочечный C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> углеводород, насыщенный или ненасыщенный;

R<sup>4</sup> находится в позиции мета или пара в ароматическом кольце;

при этом, когда A является фенилом, n равен 0, Y является C<sub>4</sub> углеводородом, как минимум один из упомянутых R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> не является водородом;

при этом, когда A является фенилом, n равен 0, Y является C<sub>4</sub> углеводородом, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются водородом, R<sup>3</sup> не является Cl в позиции пара в ароматическом кольце,

или в котором соединение формулы (I) является 7-(3-(N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-бензо[д]ими-

дазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановой кислотой.

2. Соединение по п.1, в котором Y представляет собой прямоцепочечный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> углеводород, насыщенный или ненасыщенный.

3. Соединение по пп.1 или 2, в котором гетероцикл с пятичленным кольцом выбран из группы, включающей тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, как вариант, частично насыщенные.

4. Соединение по любому по пп.1-3, в котором R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> изолированно выбран из группы, включающей -H, -галоген, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OH, фенил, -OPh, -OCH<sub>2</sub>Ph, -OCH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CN -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)<sub>2</sub>Me.

5. Соединение по любому по пп.1-4, в котором n имеет значение 0 или 1.

6. Соединение по любому по пп.1-5, в котором R<sup>4</sup> находится в позиции мета в ароматическом кольце.

7. Соединение по любому по пп.1-6, которое выбрано из нижеследующего перечня:

- 7-(3-(N-(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (1);
  - 7-(3-(N-(2,4,6-триметилбензил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (2);
  - 7-(3-(N-(4-изопропил-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (3);
  - 7-(3-(N-(4-хлор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (4);
  - 7-(3-(N-(4-(диметиламино)-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (5);
  - 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (6);
  - 7-(3-(N-(4-бром-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (7);
  - 7-(3-(N-(4-метокси-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (8);
  - 7-(3-(N-(6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (9);
  - 7-(3-(N-(5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (10);
  - 6-{3-[(2,4,6-триметилфенил)сульфамоил]фенил}гексановая кислота (11);
  - 7-(3-(N-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (12);
  - 7-(3-(N-(2,4-диметилтиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (13);
  - 7-(3-(N-(4,5-диметилтиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (14);
  - 7-(3-(N-(4,5-диметилноксазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (15);
  - 7-(3-(N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (16);
  - 7-(3-(N-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (17);
  - 7-(3-(N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (18);
  - 7-(3-(N-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (19);
  - 7-(3-(N-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (20);
  - 7-(3-(N-(3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (21);
  - 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (22);
  - 7-{3-[(5-гидроксинафтален-1-ил)сульфамоил]фенил}гептановая кислота (23);
  - 7-{3-[(4-фтор-2,6-диметилбензоил)сульфамоил]фенил}гептановая кислота (24);
  - 7-{4-[(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил]фенил}гептановая кислота (25);
  - 7-(3-(N-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (26);
  - 7-(3-(N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (27);
  - 7-(3-(N-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (28);
  - 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (29);
  - 7-(3-(N-(3-фенилизотиазол-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (30);
  - 7-(3-(N-(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (31);
  - 7-(3-(N-(3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (32);
  - 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-феноксифенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (33);
  - 7-(3-(N-(4-(бензилокси)-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (34);
  - 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(3(метилсульфонил)пропокси)фенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (35).
8. Соединение по п.7, которое выбрано из следующего перечня:
- 7-(3-(N-(4-фтор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (1);
  - 7-(3-(N-(2,4,6-триметилбензил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (2);
  - 7-(3-(N-(4-изопропил-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (3);
  - 7-(3-(N-(4-хлор-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (4);
  - 7-(3-(N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (6);
  - 7-(3-(N-(4-бром-2,6-диметилфенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (7);
  - 7-(3-(N-(6-фтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (9);
  - 7-(3-(N-(5-фтор-3-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (10);
  - 6-{3-[(2,4,6-триметилфенил)сульфамоил]фенил}гексановая кислота (11);

7-(3-(N-(2,6-диметил-4-феноксифенил)сульфамоил)фенил)гептановая кислота (33).

9. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента как минимум одно соединение по любому из пп.1-8 в сочетании с физиологически приемлемыми эксципиентами.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, составленная для введения внутривенным, внутривнутренним, ингаляционным, местным или пероральным путем.

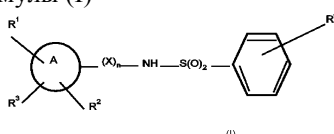
11. Фармацевтическая композиция по п.9 или 10, которая представлена в твердой или жидкой форме.

12. Применение соединения по любому из пп.1-8 для профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, модулированного GPR120 и/или GPR40.

13. Применение по п.12, при котором упомянутое заболевание или расстройство представляет собой: диабет, пониженную толерантность к глюкозе при пероральном введении, инсулиновую резистентность, ожирение, расстройства, связанные с ожирением, метаболический синдром, дислипидемию, повышенный уровень липопротеина низкой плотности, повышенный уровень триглицеридов, вызванный ожирением воспалительный процесс, остеопороз и связанные с ожирением нарушения деятельности сердечной сосудистой системы.

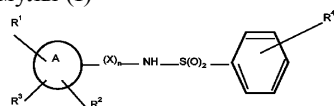
14. Применение по п.13, при котором упомянутое заболевание или расстройство представляет собой диабет 2 типа.

15. Применение соединения формулы (I)



при котором А представляет собой фенил,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются водородом,  $n$  равен 0, а  $R^4$  представляет собой  $-(CH_2)_4-C(O)OH$ , для профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, модулированного GPR120 и/или GPR40.

16. Применение соединения формулы (I)



при котором А представляет собой фенил,  $R^1$  и  $R^2$  являются водородом,  $R^3$  является Cl в позиции пара в ароматическом кольце,  $n$  равен 0, а  $R^4$  представляет собой  $-(CH_2)_4-C(O)OH$ , для профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, модулированного GPR120 и/или GPR40.

17. Применение по п.15 или 16, при котором упомянутое заболевание или расстройство представляют собой: диабет, пониженную толерантность к глюкозе при пероральном введении, инсулиновую резистентность, ожирение, расстройства, связанные с ожирением, метаболический синдром, дислипидемию, повышенный уровень липопротеина низкой плотности, повышенный уровень триглицеридов, вызванный ожирением воспалительный процесс, остеопороз и связанные с ожирением нарушения деятельности сердечной сосудистой системы.

18. Применение по п.17, при котором упомянутое заболевание или расстройство представляет собой диабет 2 типа.

