

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 542**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 317/44</b>	(2006.01) <b>A61K 31/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/36</b>	(2006.01) <b>A61K 31/192</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/64</b>	(2006.01) <b>A61K 31/196</b>	(2006.01)
<b>C07D 307/52</b>	(2006.01) <b>A61K 31/341</b>	(2006.01)
<b>C07D 307/81</b>	(2006.01) <b>A61K 31/343</b>	(2006.01)
<b>C07D 317/14</b>	(2006.01) <b>A61K 31/357</b>	(2006.01)
<b>C07D 317/46</b>	(2006.01) <b>A61K 31/36</b>	(2006.01)
<b>C07D 317/58</b>	(2006.01) <b>A61K 31/44</b>	(2006.01)
<b>C07D 317/62</b>	(2006.01) <b>A61K 31/4406</b>	(2006.01)
<b>C07D 319/18</b>	(2006.01) <b>A61P 3/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2015 PCT/KR2015/007290**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16032120**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2015 E 15835298 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3187488**

54 Título: **Nuevo derivado de amino-fenil-sulfonil-acetato y uso del mismo**

30 Prioridad:

**27.08.2014 KR 20140112536**  
**03.07.2015 KR 20150095308**

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

**04.11.2020**

73 Titular/es:

**HK INNO.N CORPORATION (100.0%)**  
**6F, 7F, and 8F, 100, Eulji-ro, Jung-gu**  
**Seoul 04551, KR**

72 Inventor/es:

**YOO, JAE HO;**  
**KIM, SEUNG CHAN;**  
**JUNG, SOO YEON;**  
**BAK, HYOUNG ROK;**  
**CHUNG, YOUNG MEE;**  
**KIM, SUNG JUN;**  
**PARK, SOOK KYUNG;**  
**SONG, SEOG BEOM;**  
**RYU, SHIN-YOUNG;**  
**YOON, MI YOUNG;**  
**KO, DONG HYUN;**  
**PARK, SUN YOUNG;**  
**PARK, CHI HYE y**  
**CHOI, NAK HYUN**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 791 542 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Nuevo derivado de amino-fenil-sulfonil-acetato y uso del mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos derivados de amino-fenil-sulfonil-acetato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y a una composición farmacéutica para prevenir o tratar la diabetes que comprende los mismos como ingrediente activo.

10

Técnica anterior

La diabetes tipo 2 con resistencia a la insulina es una enfermedad metabólica típica que representa aproximadamente el 90 % del total de casos de diabetes. La sustancia principal que controla la glucosa en sangre presente en el cuerpo es la insulina, y la insulina se secreta a través de rutas de señalización complejas cuando los receptores de insulina reciben un estímulo. En la diabetes tipo 2, puede producirse resistencia a la insulina, en la cual los órganos tales como los músculos, el hígado, el páncreas, etcétera, no responden adecuadamente a la insulina. Normalmente, cuando aumenta la concentración de glucosa en sangre, la secreción de insulina también aumenta para ayudar a que la concentración de glucosa en sangre regrese a un nivel normal, pero la insulina no se secreta adecuadamente en pacientes con diabetes tipo 2 y, por lo tanto, se mantiene un nivel alto de glucosa en sangre que puede conducir directamente a la diabetes.

Los agentes terapéuticos usados actualmente para tratar la diabetes tipo 2 incluyen insulina, metformina, una sustancia que suprime la producción de glucosa por el hígado, sulfonilureas, sustancias que estimulan la secreción de insulina desde las células beta en el páncreas, inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, una sustancia que inhibe la absorción de glucosa y derivados de tiazolidina, sustancias que aumentan la sensibilidad a la insulina, etcétera, y recientemente, se usan exenatida, que es un análogo de GLP-1, inhibidores de DPP IV, inhibidores de SGLT-2, que inhiben la absorción de glucosa en el riñón, etcétera. Sin embargo, se han informado efectos secundarios adversos que incluyen hipoglucemia causada por insulina, efectos secundarios gastrointestinales causados por metformina, etcétera, edema causado por derivados de tiazolidina, etcétera, y, además, también se ha informado pancreatitis causada por análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP IV, e infección del tracto urinario causada por SGLT-2. Por lo tanto, se ha realizado activamente la investigación para desarrollar nuevos agentes terapéuticos para la diabetes que puedan reducir de manera eficaz la glucosa en sangre sin causar efectos secundarios.

Garrido y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006), 1840-1845, describen un ácido aminofenilsulfanilacético (comp. 9A, ver la Tabla 1 en la p. 1842) para el uso como agonista de GPR40 en el tratamiento de la diabetes.

35 Descripción

40 Problema técnico

Los presentes inventores han realizado grandes esfuerzos para encontrar un nuevo compuesto que pueda servir como agente terapéutico para la diabetes y, como resultado, han confirmado que una serie de derivados de amino-fenil-sulfonil-acetato se pueden usar de manera eficaz para prevenir o tratar la diabetes tipo 2, para completar así la presente invención.

45 Solución técnica

Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de amino-fenil-sulfonil-acetato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar la diabetes que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Efecto ventajoso

55 El compuesto de nuevos derivados de amino-fenil-sulfonil-acetato de la presente invención es eficaz para reducir la glucosa en sangre y, por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

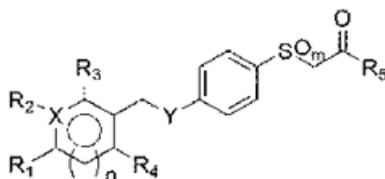
Breve descripción de los dibujos

60 La Figura 1 muestra el efecto de reducción de la glucosa en sangre de acuerdo con la dosis del compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención.

Mejor modo de llevar a cabo el tema descrito

65 En un primer aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la Fórmula 1 a continuación y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



5

10

15

20

25

30

en donde,

X es C u O;

Y es NH u O;

m es un número entero de 1 o 2;

n es un número entero de 0 o 1;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo o C<sub>1-4</sub> alcoxi; o forma un anillo hidrocarbonado C<sub>5-10</sub> conectado con R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> está ausente o es hidrógeno, halógeno, ariloxi, o arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo,

en donde el arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> hidroxialquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, amino, C<sub>1-4</sub> alquil-amino, acetil-amino, formilo, -(C=O)-(C<sub>1-4</sub> alquil), -(C=O)-morfolino, -(C=O)-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, C<sub>1-4</sub> alquil-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> alcoxi, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> alquil) y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> directamente o a través de una cadena de alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada, o forma un anillo de 5 a 7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno unido a través de dos grupos sustituyentes adyacentes, dicho anillo comprende de 0 a 2 átomos de oxígeno;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, nitro, ciano, amino, C<sub>1-4</sub> alquil-amino, acetil-amino, formilo, -(C=O)-(C<sub>1-4</sub> alquil), -(C=O)-morfolino, -(C=O)-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> alquil) y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> es hidroxilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi o C<sub>1-4</sub> alquil-aminooxi; y

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alquilo.

Específicamente, en la fórmula anterior, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, metilo o etoxi. O puede formar un anillo hidrocarbonado C<sub>5-10</sub> conectado con R<sub>2</sub>, pero no se limita a este.

35

Específicamente, en la fórmula anterior, R<sub>2</sub> puede estar ausente; es hidrógeno; halógeno, ariloxi; o fenilo o piridinilo que no está sustituido o está sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> hidroxialquilo, C<sub>1-4</sub> alquil-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> alcoxi, hidroxilo y halógeno, o forma un anillo de 5 a 7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno unido a través de dos grupos sustituyentes adyacentes, dicho anillo comprende de 0 a 2 átomos de oxígeno.

40

Específicamente, en la fórmula anterior, R<sub>2</sub> puede estar ausente; es hidrógeno; bromo; feniloxi; benzofuranilo; 2,3-dihidrobenzob1,4dioxinilo; o fenilo, piridinilo o benzod1,3dioxolilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, hidroximetilo, metilsulfonilpropoxi, hidroxilo, flúoro y cloro.

45

Específicamente, en la fórmula anterior, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, nitro, ciano o amino

50

Más específicamente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, flúor, metilo o metoxi.

Específicamente, en la fórmula anterior, R<sub>5</sub> puede ser hidroxilo, pero no se limita a este, o puede ser C<sub>1-4</sub> alcoxi o C<sub>1-4</sub> alquil-aminooxi que puede convertirse fácilmente en un grupo hidroxilo mediante hidrólisis.

55

Específicamente,

en la fórmula anterior,

cuando X es C, Y puede ser NH u O; m puede ser un número entero de 1 o 2; n puede ser un número entero de 1; R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, metilo o etoxi, o forma un anillo de tetrahidronaftaleno conectado con R<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno; bromo; feniloxi; benzofuranilo; 2,3-dihidrobenzob1,4dioxinilo; o fenilo, piridinilo o benzod1,3dioxolilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, hidroximetilo, metil-sulfonil-propoxi, hidroxilo, flúor y cloro; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, flúor, metilo o metoxi; y R<sub>5</sub> puede ser hidroxilo.

60

O en la fórmula anterior,

cuando X es O, Y puede ser NH; m puede ser un número entero de 3 o 2; n puede ser un número entero de 0; R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno; R<sub>2</sub> puede estar ausente; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser ambos hidrógeno; y R<sub>5</sub> puede ser hidroxilo.

65

Más específicamente, el compuesto puede ser:

- 1) ácido 2-(4-((2'-metil-bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 2) ácido 2-(4-(3-(benzofuran-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 3) ácido 2-(4-(3-fenoxibencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 5 4) ácido 2-(4-(3-bromobencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 5) ácido 2-(4-((2',6'-dimetil-4'-(3-(metilsulfonil)propoxi)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 6) ácido 2-(4-((2',6'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 7) ácido 2-(4-((4'-fluorobifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 8) ácido 2-(4-((3'-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 10 9) ácido 2-(4-((4-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 10) ácido 2-(4-((2',4-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 11) ácido 2-(4-((4-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 12) ácido 2-(4-((2-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 13) ácido 2-(4-((2-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 15 14) ácido 2-(4-((4-fluoro-2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 15) ácido 2-(4-((4-fluoro-2',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 16) ácido 2-(4-((2-fluorobifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 17) ácido 2-(4-((2-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 18) ácido 2-(4-((4-metoxi-2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 20 19) ácido 2-(4-(2-metoxibencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 20) ácido 2-(4-(3-metoxibencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 21) ácido 2-(4-(2-metilbencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 22) ácido 2-(4-(4-etoxibencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 23) ácido 2-(4-(furan-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 25 24) ácido 2-(4-(3-(piridin-3-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 25) ácido 2-(4-(3-(piridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 26) ácido 2-(4-(3-(benzodioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 27) ácido 2-(4-(3-(2,2-difluoro-benzodioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 28) ácido 2-(4-(3-(4-fluoro-benzodioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 30 29) ácido 2-(4-(3-(2,3-dihidrobenzobenzodioxin-6-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 30) ácido 2-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 31) ácido 2-(4-(3-(2-hidroxipiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 32) ácido 2-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 33) ácido 2-(4-(3-(2-etoxipiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
- 35 34) ácido 2-(4-((4'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 35) ácido 2-(4-(bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 36) ácido 2-(4-((3',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 37) ácido 2-(4-((2',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 38) ácido 2-(4-((2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 40 39) ácido 2-(4-((2',5'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 40) ácido 2-(4-((4'-etilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 41) ácido 2-(4-((2'-etilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 42) ácido 2-(4-((3',5'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 43) ácido 2-(4-((4'-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 45 44) ácido 2-(4-((4'-metoxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 45) ácido 2-(4-((3'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 46) ácido 2-(4-((3',4'-dimetoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 47) ácido 2-(4-((4'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 48) ácido 2-(4-((4'-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 50 49) ácido 2-(4-((2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 50) ácido 2-(4-((2'-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 51) ácido 2-(4-((4'-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 52) ácido 2-(4-((2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 53) ácido 2-(4-((5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 55 54) ácido 2-(4-((2',6'-dimetoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 55) ácido 2-(4-((2'-(hidroximetil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 56) ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 57) ácido 2-(4-((4-fluoro-2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
- 58) ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metoxi)fenilsulfonil)acético,
- 60 59) ácido 2-(4-((2'-etil-6-metilbifenil-3-il)metoxi)fenilsulfonil)acético,

- 60) ácido 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético,  
 61) ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético,  
 62) ácido 2-(4-((4-fluoro-2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético,  
 63) ácido 2-(4-(3-fenoxibencilamino)fenilsulfinil)acético, o  
 5 64) ácido 2-(4-((9,10-dihidrofenantreno-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético.

El compuesto de la presente descripción puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal de adición de ácido formada por un ácido libre farmacéuticamente aceptable puede ser útil para la sal. Como se usa en la presente descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" de la presente descripción tiene una concentración que es relativamente no tóxica y tiene efectos adversos inocuos para los pacientes y se refiere a cualquier sal de adición de ácido orgánico o inorgánico del compuesto que no deteriora los efectos ventajosos del compuesto representado por la Fórmula 1 causados por la sal.

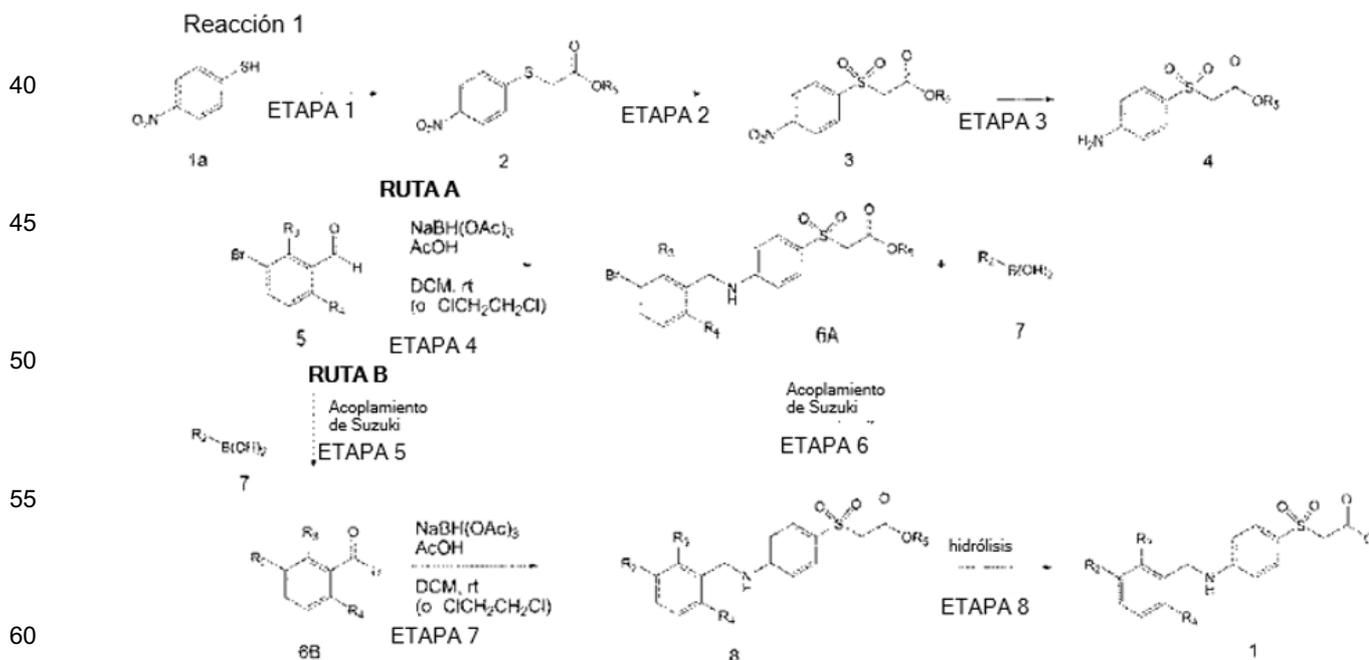
La sal de adición de ácido puede prepararse mediante un método convencional, por ejemplo, mediante la disolución del compuesto en una cantidad en exceso de solución acuosa ácida, seguido de precipitación de la sal con el uso de un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo, metanol, etanol, acetona o acetonitrilo. La misma cantidad molar del compuesto y ácido o alcohol en agua (por ejemplo, glicol monometil éter) puede calentarse, y posteriormente, el compuesto puede secarse por evaporación, o la sal extraída puede recogerse por filtración por succión.

Además, puede prepararse una sal de metal farmacéuticamente aceptable con el uso de una base. Se puede obtener una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, mediante la disolución del compuesto en una solución de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, y filtración de la sal no soluble del compuesto, seguido de evaporación y secado del filtrado.

Además, la presente descripción incluye no solo el compuesto representado por la Fórmula 1 anterior y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sino también los solvatos que pueden prepararse a partir del mismo.

Además, si el compuesto de la presente descripción tiene un centro de carbono asimétrico en los sustituyentes del mismo, puede existir como isómeros R o S, racematos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales, y todos los isómeros y la mezcla de los mismos se incluyen en el alcance de la presente descripción.

Por ejemplo, el compuesto de la presente descripción puede sintetizarse a partir de nitrobenotiol a través de una serie de reacciones representadas por la Reacción 1. Sin embargo, la Reacción 1 se proporciona únicamente con fines ilustrativos, y el método de preparación del compuesto de la presente descripción no debe limitarse a esta de ninguna manera, y puede llevarse a cabo mediante un método conocido en la técnica o mediante diversas modificaciones.



En la reacción anterior, los sustituyentes son como se definieron previamente.

Específicamente, el 4-nitrobenzenotiol, que es un compuesto representado como 1a, se hace reaccionar con bromoacetato para sintetizar el compuesto de Fórmula 2 (ETAPA 1), y el compuesto de Fórmula 2 se oxida y se convierte en un compuesto de sulfona (ETAPA 2), y posteriormente, se reduce un grupo nitrilo para obtener el compuesto de Fórmula 4.

5

Un derivado de 2-(4-aminofenilsulfonyl)acetato (o ácido acético), representado por la Fórmula 4, obtenido mediante la serie de reacciones mencionada anteriormente, se hace reaccionar con un derivado de halobenzaldehído que incluye un grupo halógeno reactivo representado por la Fórmula 5 en una posición donde se va a introducir un sustituyente para preparar el compuesto representado por la Fórmula 6A (ETAPA 4). Preferentemente, el triacetoxiborohidruro de sodio y el diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pueden usarse como reactivo reductor y disolvente, respectivamente, pero se limitan a estos.

10

Después, el compuesto de Fórmula 6A se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico que incluye un sustituyente que se va a introducir a este mediante la reacción de Suzuki para obtener el compuesto representado por la Fórmula 8 (ETAPA 6) (Ruta A).

15

Mientras tanto, el compuesto representado por la Fórmula 8 también puede obtenerse cuando las dos reacciones se llevan a cabo en una dirección inversa (Ruta B). Específicamente, la reacción del derivado de halobenzaldehído de Fórmula 5 y el derivado de ácido borónico puede llevarse a cabo mediante la reacción de Suzuki para introducir un sustituyente (ETAPA 5), y después el producto de la misma puede hacerse reaccionar con el derivado 2-(4-aminofenilsulfonyl)acetato (o ácido acético) representado por la Fórmula 4 para sintetizar el compuesto de Fórmula 8 (ETAPA 7).

20

Por último, si es necesario, el compuesto de Fórmula 8 así obtenido puede hidrolizarse para eliminar el sustituyente y el compuesto objetivo final puede obtenerse en forma de un derivado de ácido acético. La hidrólisis puede llevarse a cabo preferentemente en presencia de  $\text{LiOH}$ ,  $\text{KOH}$  o  $\text{NaOH}$ , y como disolvente, puede usarse tetrahidrofurano, metanol, agua o una mezcla de los mismos, pero la hidrólisis y el disolvente no se limitan a estos.

25

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar la diabetes, específicamente, diabetes tipo 2, que comprende el compuesto representado por la Fórmula 1 anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

30

Preferentemente, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo mejora el metabolismo de la glucosa.

Como se usa en la presente descripción, el término "prevención" se refiere a cualquier acción que inhibiría o retrasaría la patogénesis, propagación y reaparición de la diabetes mediante la administración de la composición farmacéutica, y el término "tratamiento" se refiere a cualquier acción que mejoraría o beneficiaría los síntomas de diabetes mediante la administración de la composición farmacéutica.

35

La invención para la que se busca protección se refiere solamente a una parte de la presente descripción, específicamente a los compuestos como se define en las reivindicaciones 1-10, las composiciones farmacéuticas para el uso en métodos de prevención o tratamiento de la diabetes como se define en la reivindicación 11 y las composiciones farmacéuticas como se define en la reivindicación 12.

40

#### Efecto ventajoso

El compuesto de nuevos derivados de amino-fenil-sulfonyl-acetato de la presente invención es eficaz para reducir la glucosa en sangre y, por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

45

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el efecto de reducción de la glucosa en sangre de acuerdo con la dosis del compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención.

50

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, la presente invención se describirá en detalle con modalidades ilustrativas anexas. Sin embargo, las modalidades ilustrativas descritas en la presente descripción son únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

55

En general se conocen varios métodos de síntesis del material de partida para sintetizar el compuesto de la presente invención, y si está disponible comercialmente, puede comprarse a los proveedores y usarse. Los proveedores de reactivos incluyen Sigma-Aldrich, TCI, Wako, Kanto, Fluorochem, Acros, Alfa, Fluka, Dae-Jung, etcétera, pero no se limitan a estos. Además, todas las sustancias disponibles comercialmente se usaron sin purificación adicional, a menos que se defina de otro modo.

60

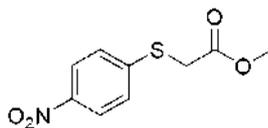
Primero, los compuestos usados en la síntesis en los Ejemplos a continuación se prepararon como se describe en los ejemplos de preparación a continuación. Los ejemplos de preparación son los ejemplos del compuesto representado por

65

la Fórmula 1 de la Reacción 1, y pueden modificarse en formas muy diversas de acuerdo con la estructura del ejemplo a preparar.

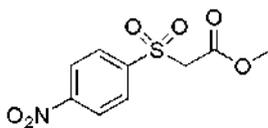
Ejemplo de preparación 1: Preparación de ácido 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético (Ruta A)

Etapa 1-1) Preparación de 2-(4-nitrofeniltio)acetato de metilo



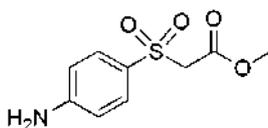
Se añadió 300 ml de N,N-dimetilformamida a 25,0 g (0,161 mol) de 4-nitrobenzenotiol. A esto se añadió además 18,5 ml (0,193 mmol) de bromoacetato de metilo y 26,7 g (0,193 mol) de carbonato de potasio. Después de agitar durante 4 horas a 60 °C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Las capas se separaron por adición de 1 l de agua y 800 ml de acetato de etilo y se extrajeron con 400 ml de acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con 800 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se obtuvo 22 g del compuesto objetivo por separación mediante cromatografía en columna de sílice (EA:Hex=1:5).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

Etapa 1-2) Preparación de 2-(4-nitrofenilsulfonil)acetato de metilo



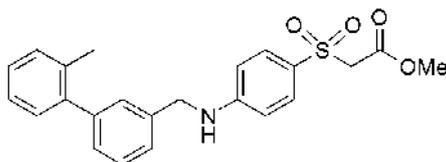
Se disolvió 27,6 g (0,121 mol) del 2-(4-nitrofeniltio)acetato de metilo obtenido de la Etapa 1-1) anterior en 828 ml de cloruro de dimetilo. A esto, se añadió 89,5 g (0,363 mol) de mCPBA como agente oxidante. La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. El sólido formado durante la agitación se filtró con el uso de cloruro de dimetilo. Se añadió 1 l de una solución saturada de bicarbonato de sodio al filtrado y se agitó, y después se separaron las capas. La capa orgánica se lavó por adición de 1 l de una solución acuosa de sulfato de sodio al 10 %. Posteriormente, la capa se lavó con 1 l de bicarbonato de sodio saturado, 1 l de agua y 500 ml de solución saturada de cloruro de sodio en secuencia. La capa orgánica así obtenida se secó con sulfato de magnesio. Se obtuvo 30,0 g del compuesto objetivo y se llevó a la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 1-3) Preparación de 2-(4-aminofenilsulfonil)acetato de metilo



El 2-(4-nitrofeniltio)acetato de metilo obtenido de la Etapa 1-2) anterior se disolvió en 600 ml de metanol y 150 ml de agua destilada, y a esto se añadió 19,5 g de hierro y 61,5 g de cloruro de amonio. La mezcla se agitó durante 4 horas a 100 °C y se enfrió a temperatura ambiente. A 40 °C, se añadió 300 ml de cloruro de dimetilo y se filtraron las impurezas. El filtrado se secó con sulfato de magnesio y se concentró, y a esto se añadió 150 ml de cloruro de dimetilo. El resultante se enfrió y cristalizó, y después se filtró, y se obtuvo 15,5 g del compuesto objetivo.

Etapa 1-4) Preparación de 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acetato de metilo

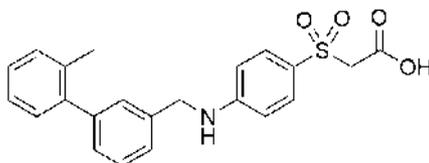


Se añadió 120 ml de cloruro de dimetilo a 8,0 g (34,9 mmol) del 2-(4-aminofenilsulfonil)acetato de metilo obtenido de la Etapa 1-3). A esto se añadió 2'-metilbifenil-3-carboxaldehído (52,4 mmol). Además, se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (70,0 mmol)

y 8,0 ml de ácido acético. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió 120 ml de agua. Después de la separación, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvo 10,4 g del compuesto objetivo mediante cromatografía en columna de sílice (EA:Hex=1:2).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,30-7,22 (m, 6H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,67 (d, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Etapa 1-5) Preparación de ácido 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

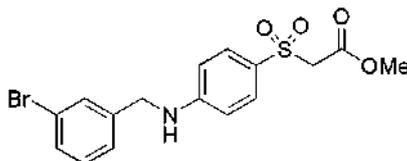


Se añadió 340 ml de tetrahidrofurano, 254 ml de metanol y 254 ml de agua a 10,2 g (24,9 mmol) del 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acetato de metilo obtenido de la Etapa 1-4) anterior. A esto se añadió además 3,13 g de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se cargó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con 1,5 l de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 400 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró, y se obtuvo 9,5 g del compuesto objetivo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,53 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,40-7,18 (m, 7H), 6,71 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 2: Preparación de ácido 2-(4-(3-(benzofuran-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético (Ruta B)

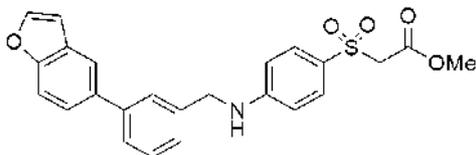
Etapa 2-1) Preparación de 2-(4-(3-bromobencilamino)fenilsulfonil)acetato de metilo



Se añadió 12 ml de cloruro de dimetilo a 500 mg (2,18 mmol) de 2-(4-aminofenilsulfonil)acetato de metilo. Se añadió además 3-bromobenzaldehído. Se añadió 925 mg de NaBH(OAc)<sub>3</sub> y a esto se añadió además 0,5 ml de ácido acético. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadió 12 ml de agua. Después de la separación, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró. Después, se obtuvo 560 mg del compuesto objetivo mediante cromatografía en columna (EA:Hex=1:2).

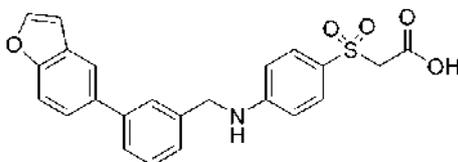
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,62 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Etapa 2-2) Preparación de 2-(4-(3-(benzofuran-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acetato de metilo



Se disolvió 65 mg (0,164 mol) del 2-(4-(3-bromobencilamino)fenilsulfonil)acetato de metilo obtenido de la Etapa 2-1) anterior en 3 ml de un disolvente mixto de dioxano:agua (3:1) y a esto se añadió 34 mg (0,214 mmol) de ácido benzofuran-5-il borónico, 9,5 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 45,3 mg de carbonato de potasio. Después, la mezcla se agitó durante 1 hora a 100 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. El producto se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó mediante TLC preparativa (EA:Hex=1:1) y se obtuvo 5 mg del compuesto objetivo.

Etapa 2-3) Preparación del ácido 2-(4-(3-(benzofuran-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético



5

10

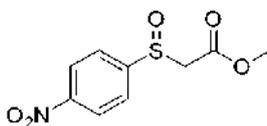
15

Se añadió 1,5 ml de tetrahidrofurano, 1,0 ml de metanol y 1,0 ml de agua a 81,2 mg (0,19 mmol) del 2-(4-(3-(benzofuran-5-yl)benzylamino)fenilsulfonyl)acetato de metilo obtenido de la Etapa 2-2) anterior. A esto se añadió 81,2 mg de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se cargó con 3 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 3 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró, y se obtuvo 32 mg del compuesto objetivo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,56-7,52 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,73 (d, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,21 (s, 2H).

Ejemplo de preparación 3: Preparación de ácido 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético

20

Etapa 3-1) Preparación de 2-(4-nitrofenilsulfinil)acetato de metilo



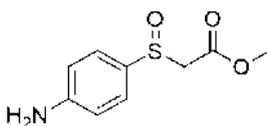
25

30

35

Se disolvió 2,00 g (8,8 mmol) del 2-(4-nitrofenil)acetato de metilo obtenido de la Etapa 1-1) anterior en 40 ml de cloruro de dimetilo. A esto se añadió 1,26 g (7,3 mmol) de mCPBA como agente oxidante a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 1 hora a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . El sólido formado durante la agitación se filtró con el uso de cloruro de dimetilo. Se añadió 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio al filtrado y se agitó, y después se separaron las capas. La capa orgánica se lavó por adición de 50 ml de una solución acuosa de cloruro de sodio. Posteriormente, la capa se lavó secuencialmente con 50 ml de bicarbonato de sodio saturado, 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó con sulfato de magnesio. Se obtuvo 1,5 g del compuesto objetivo y se llevó a la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 3-2) Preparación de 2-(4-aminofenilsulfinil)acetato de metilo



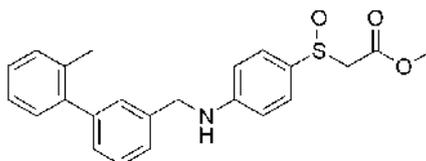
40

45

Se disolvió 3,0 g del 2-(4-nitrofenilsulfinil)acetato de metilo obtenido de la Etapa 3-1) en 60 ml de metanol y 15 ml de agua destilada, y se añadió 2,07 g de hierro y 6,65 g de cloruro de amonio. La mezcla se agitó durante 4 horas a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  y se enfrió a temperatura ambiente. A  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió 30 ml de cloruro de dimetilo y se filtraron las impurezas. El filtrado se secó con sulfato de magnesio y se concentró, y a esto se añadió 15 ml de cloruro de dimetilo. El resultante se enfrió, se cristalizó y después se filtró, y se obtuvo 1,9 g del compuesto objetivo.

50

Etapa 3-3) Preparación de 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acetato de metilo



55

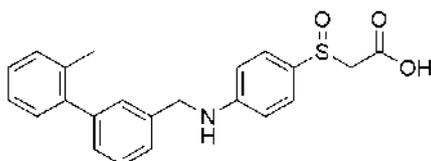
60

65

Se añadió 30 ml de cloruro de dimetilo a 1,20 g (56,3 mmol) del 2-(4-aminofenilsulfinil)acetato de metilo obtenido de la Etapa 3-2) anterior. A esto se añadió 84,5 mmol de 2'-metilbifenil-3-carboxaldehído. Además, se añadió 112,6 mmol de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  y 1,2 ml de ácido acético. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió 30 ml de agua. Después de la separación de las capas, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvo 940 mg del compuesto objetivo mediante cromatografía en columna de sílice (EA:Hex=1:2).

Etapa 3-4) Preparación del ácido 2-(4-(2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético

5



10

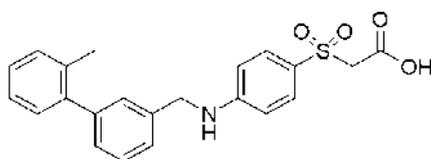
Se añadió 4,1 ml de tetrahidrofurano, 3,1 ml de metanol y 3,1 ml de agua a 95,2 mg (0,242 mmol) del 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acetato de metilo obtenido de la Etapa 3-3) anterior. A esto se añadió además 30,5 mg de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se cargó con 10 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con 10 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró, y se obtuvo 70 mg del compuesto objetivo.

15

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,20-7,42 (m, 10H), 6,97 (bs, 1H), 6,72 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 1: Síntesis de ácido 2-(4-((2'-metil-bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

20



25

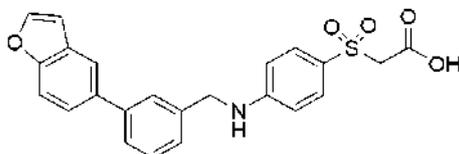
El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,53 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,40-7,18 (m, 7H), 6,71 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

30

Ejemplo 2: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(benzofuran-5-il)benzilamino)fenilsulfonil)acético

35



40

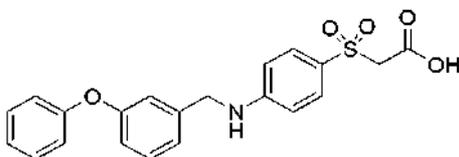
El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,56-7,52 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,73 (d, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,21 (s, 2H).

45

Ejemplo 3: Síntesis de ácido 2-(4-(3-fenoxibencilamino)fenilsulfonil)acético

50



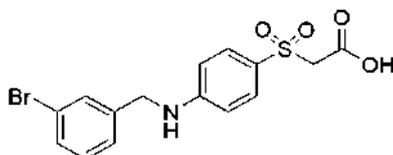
55

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,0 (bs, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,40-7,25 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,05 (t, 3H), 6,87 (dd, 1H), 6,66 (d, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,20 (s, 2H).

Ejemplo 4: Síntesis de ácido 2-(4-(3-bromobencilamino)fenilsulfonil)acético

60



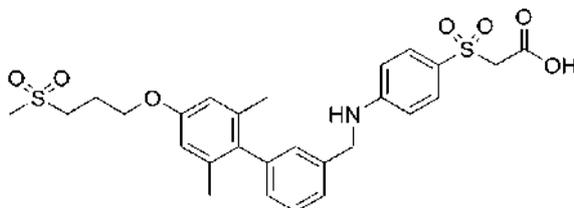
65

## ES 2 791 542 T3

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,55-7,54 (d, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,68 (d, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,20 (s, 2H).

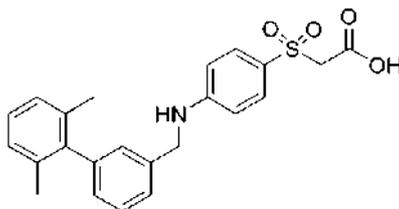
5 Ejemplo 5: Síntesis de ácido 2-(4-((2',6'-dimetil-4'-(3-(metilsulfonil)propoxi)bifenil-3-il)metilamino)fenil-sulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,50 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,68 (t, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,88 (s, 6H).

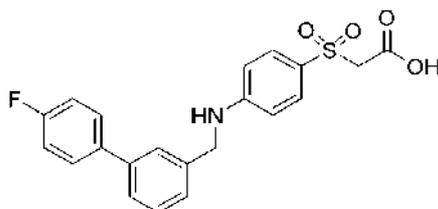
20 Ejemplo 6: Síntesis de ácido 2-(4-((2',6'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13-7,08 (m, 5H), 6,64 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,98 (s, 6H).

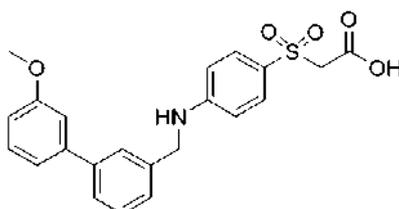
35 Ejemplo 7: Síntesis de ácido 2-(4-((4'-fluorobifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,3 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,52 (d, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,40-7,27 (m, 7,32, 3H), 6,73 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,20 (s, 2H).

50 Ejemplo 8: Síntesis de ácido 2-(4-((3'-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

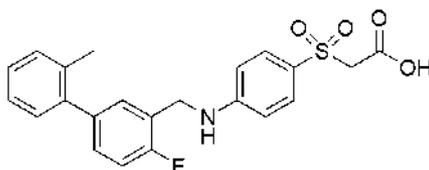


El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 9: Síntesis de ácido 2-(4-((4-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

5

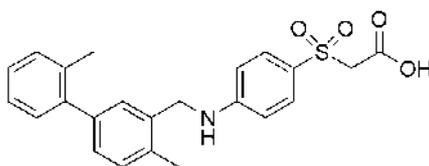


10

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (d, 2H), 7,14-7,00 (m, 7H), 6,50 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 2,06 (s, 3H).

15 Ejemplo 10: Síntesis de ácido 2-(4-((2',4-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

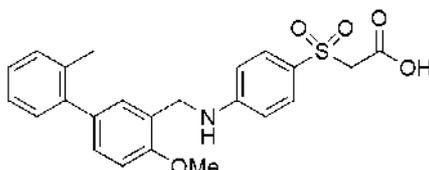
20



25 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,51 (d, 2H), 7,28-7,00 (m, 8H), 6,67 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

30 Ejemplo 11: Síntesis de ácido 2-(4-((4-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

30

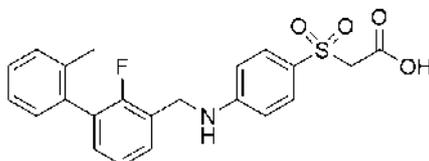


35

40 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,51 (d, 2H), 7,20-7,07 (m, 8H), 6,67 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,89 (s, 3H) 2,09 (s, 3H).

45 Ejemplo 12: Síntesis de ácido 2-(4-((2-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

45

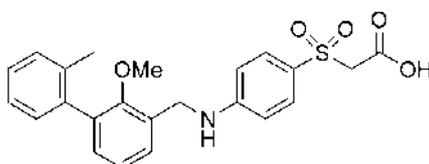


50

55 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,55 (d, 2H), 7,39-7,20 (m, 8H), 6,73 (d, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

60 Ejemplo 13: Síntesis de ácido 2-(4-((2-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

60



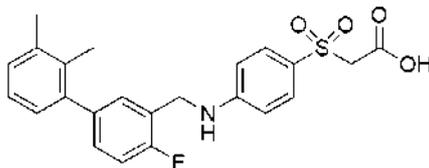
65

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

## ES 2 791 542 T3

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,54 (d, 2H), 7,30-7,22 (m, 5H), 7,21-7,06 (m, 3H), 6,66 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

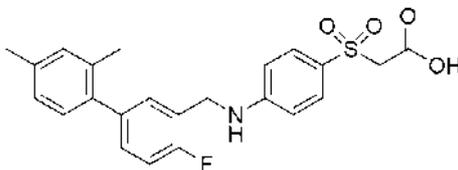
Ejemplo 14: Síntesis de ácido 2-(4-((4-fluoro-2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético



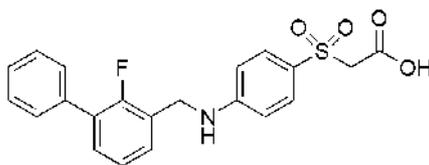
El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (d, 2H), 7,20-6,96 (m, 6H), 4,41 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 15: Síntesis de ácido 2-(4-((4-fluoro-2',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético



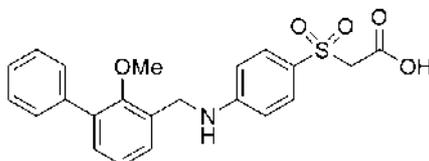
El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,68 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,56-7,54 (m, 4H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,17 (s, 3H).

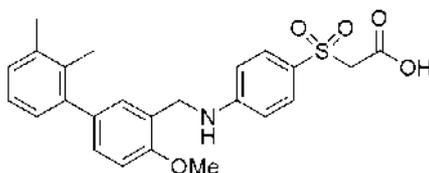
Ejemplo 17: Síntesis de ácido 2-(4-((2-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,57-7,52 (m, 4H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

Ejemplo 18: Síntesis de ácido 2-(4-((4-metoxi-2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético

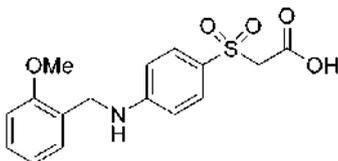


El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,51 (d, 2H), 7,18-7,05 (m, 6H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,66 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,09 (2H), 3,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

5

Ejemplo 19: Síntesis de ácido 2-(4-(2-metoxibencilamino)fenilsulfonil)acético



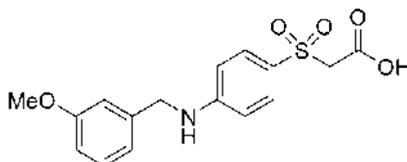
10

15

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,51 (d, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,65 (d, 2H), 4,29 (s, 2H) 4,20 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

20



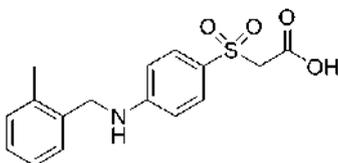
25

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,64 (d, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

30

Ejemplo 21: Síntesis de ácido 2-(4-(2-metilbencilamino)fenilsulfonil)acético



35

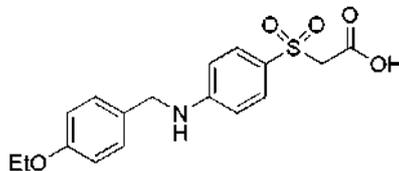
40

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,54 (d, 2H), 7,24-7,10 (m, 4H), 6,66 (d, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

45

Ejemplo 22: Síntesis de ácido 2-(4-(4-etoxibencilamino)fenilsulfonil)acético



50

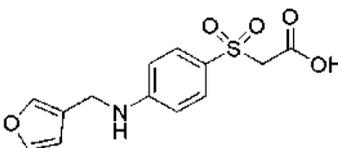
55

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52-7,48 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,69-6,62 (m, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,98 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

60

Ejemplo 23: Síntesis de ácido 2-(4-(furan-3-il-metilamino)fenilsulfonil)acético

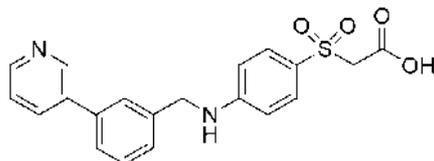


65

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,64-7,61 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,21 (s, 2H) 4,16 (d, 2H).

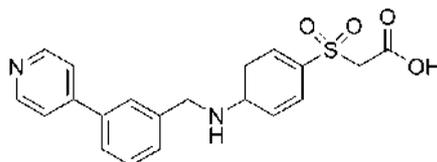
5 Ejemplo 24: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(piridin-3-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético



15 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,55-8,54 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 4H), 6,68 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,00 (d, 2H).

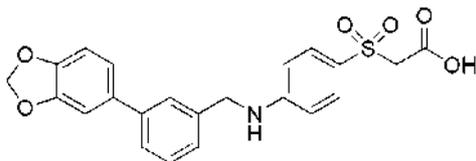
20 Ejemplo 25: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(piridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético



30 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  8,77 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 4H), 6,72 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,12 (s, 2H).

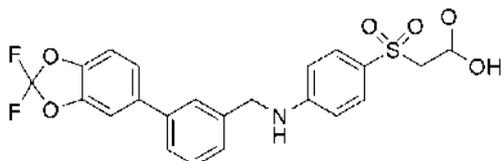
35 Ejemplo 26: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(benzod1,3dioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético



45 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  7,62 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 4H), 6,72 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,12 (s, 2H).

50 Ejemplo 27: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(2,2-difluoro-benzod1,3dioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético



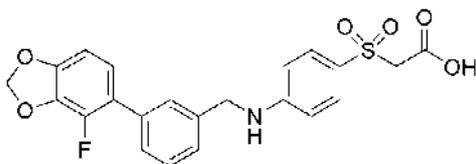
55 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,44 (t, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,71 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (s, 2H).

60 Ejemplo 28: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(4-fluoro-benzod1,3dioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético

65

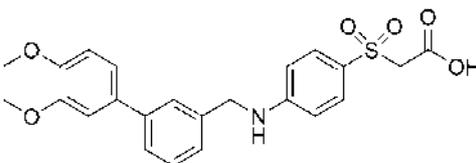
5



10 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,54 (d, 2H), 7,47-7,30 (m, 4H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,20 (s, 2H).

Ejemplo 29: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(2,3-dihydrobenzob[1,4]dioxin-6-il)benzilamino)fenilsulfonil)acético

15



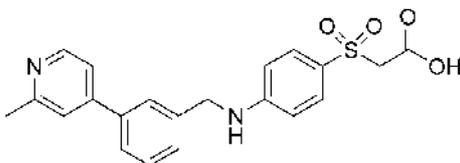
20

25 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,63 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,27 (s, 4H), 4,20 (s, 2H).

25

Ejemplo 30: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)benzilamino)fenilsulfonil)acético

30



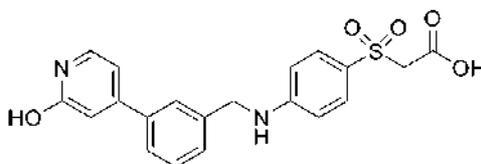
35

40 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,49 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,35 (m, 6H), 6,69 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

40

Ejemplo 31: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(2-hidroxipiridin-4-il)benzilamino)fenilsulfonil)acético

45



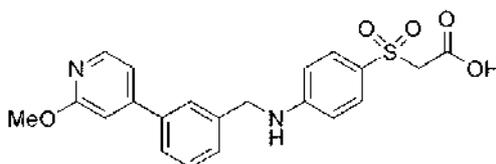
50

55 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,49 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,35 (m, 6H), 6,69 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

55

Ejemplo 32: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)benzilamino)fenilsulfonil)acético

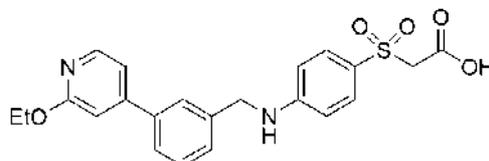
60



65 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,22 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,48-7,29 (m, 5H), 7,09 (s, 1H),

6,70 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 2H).

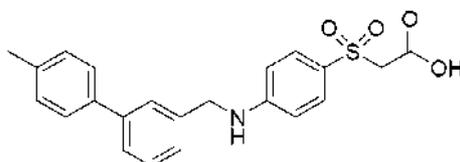
Ejemplo 33: Síntesis de ácido 2-(4-(3-(2-etoxipiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,22 (d, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,69 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,34 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,35 (t, 3H).

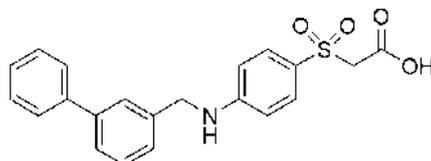
Ejemplo 34: Síntesis de ácido 2-(4-((4'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,63 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 5H), 7,40 (t, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 6,72 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

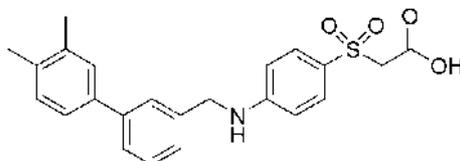
Ejemplo 35: Síntesis de ácido 2-(4-(bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (d, 2H), 7,58-7,52 (m, 4H), 7,44 (m, 3H), 7,37-7,25 (m, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,04 (s, 2H).

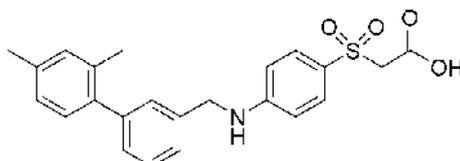
Ejemplo 36: Síntesis de ácido 2-(4-((3',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (d, 2H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,65 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

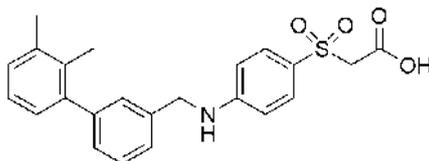
Ejemplo 37: Síntesis de ácido 2-(4-((2',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,19 (d, 2H), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,70 (d, 2H), 4,40 (d, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

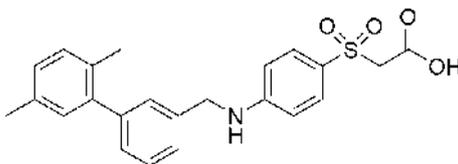
5 Ejemplo 38: Síntesis de ácido 2-(4-((2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



15 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

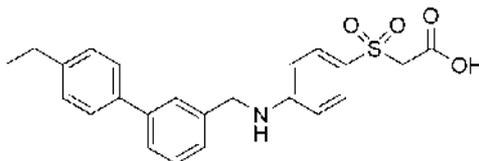
20 Ejemplo 39: Síntesis de ácido 2-(4-((2',5'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



30 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,71 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

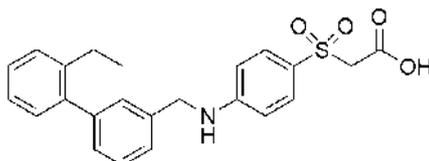
35 Ejemplo 40: Síntesis de ácido 2-(4-((4'-etilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



45 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (d, 2H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,22-7,20 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,62 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

50 Ejemplo 41: Síntesis de ácido 2-(4-((2'-etilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

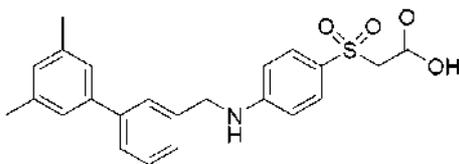


60 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,51 (d, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,25-7,17 (m, 3H), 6,70 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,48 (q, 2H), 0,94 (t, 3H).

65 Ejemplo 42: Síntesis de ácido 2-(4-((3',5'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

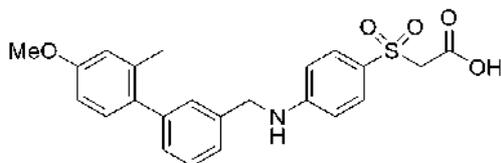
5



10 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,63 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,33 (s, 6H).

15 Ejemplo 43: Síntesis de ácido 2-(4-((4'-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

15



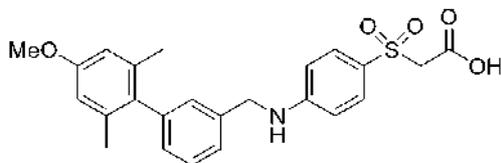
20

25 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,53-7,50 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,72-6,67 (m, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

25

30 Ejemplo 44: Síntesis de ácido 2-(4-((4'-metoxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

30



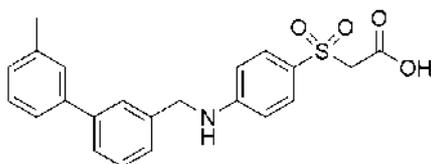
35

40 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H).

40

45 Ejemplo 45: Síntesis de ácido 2-(4-((3'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

45

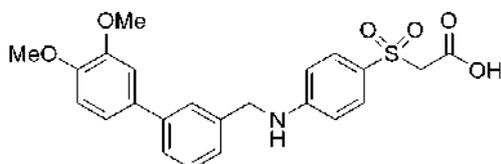


50

55 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,65 (s, 2H), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

60 Ejemplo 46: Síntesis de ácido 2-(4-((3',4'-dimetoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

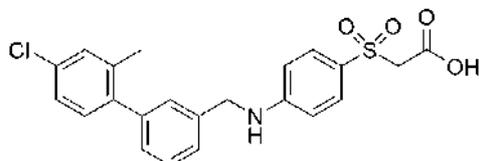
60



65 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,63-7,52 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,72

(d, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

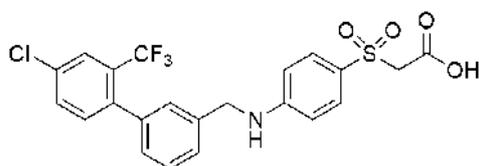
Ejemplo 47: Síntesis de ácido 2-(4-((4'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,21 (t, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

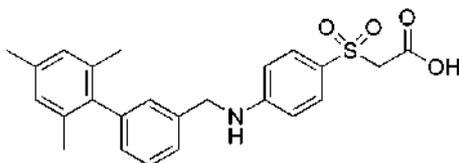
Ejemplo 48: Síntesis de ácido 2-(4-((4'-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,90 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,20 (s, 2H).

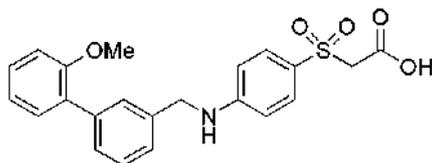
Ejemplo 49: Síntesis de ácido 2-(4-((2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,50 (d, 2H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,68 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 6H).

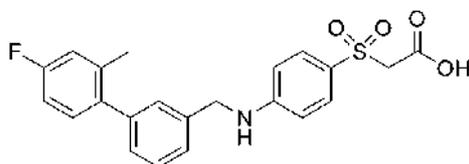
Ejemplo 50: Síntesis de ácido 2-(4-((2'-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,53 (d, 2H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,71 (d, 2H), 4,40 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

Ejemplo 51: Síntesis de ácido 2-(4-((4'-fluro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético



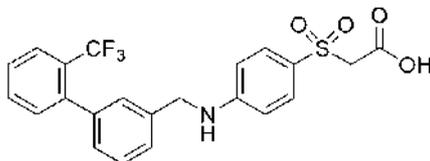
El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,07 (td, 1H), 6,70 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

5

Ejemplo 52: Síntesis de ácido 2-(4-((2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

10



15

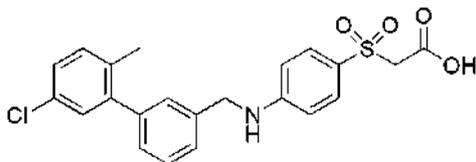
El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,82 (d, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,46-7,35 (d, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (s, 2H).

20

Ejemplo 53: Síntesis de ácido 2-(4-((5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

25



30

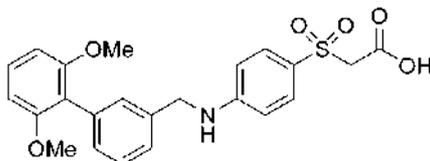
El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,40-7,32 (d, 4H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,71 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

35

Ejemplo 54: Síntesis de ácido 2-(4-((2',6'-dimetoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

40



45

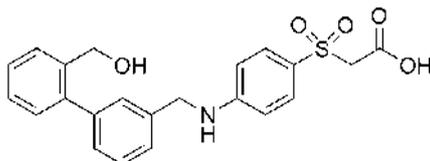
El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, 2H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,73-6,70 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,31 (s, 6H).

50

Ejemplo 55: Síntesis de ácido 2-(4-((2'-(hidroximetil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

55



60

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.

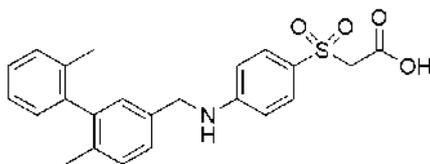
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,57 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,42-7,269 (m, 6H), 7,19 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,20 (s, 2H).

65

Ejemplo 56: Síntesis de ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético

65

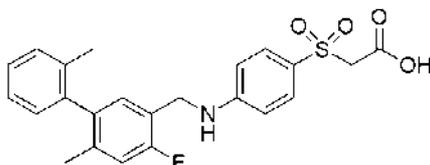
5



10 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,55 (d, 2H), 7,20-7,30 (m, 6H), 7,05 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,95 (d, 3H), 1,90 (s, 3H).

Ejemplo 57: Síntesis de ácido 2-(4-((4-fluoro-2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenil)fenilsulfonil)acético

15



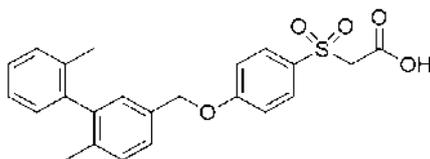
20

25 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,55 (d, 2H), 7,15-7,30 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

25

Ejemplo 58: Síntesis de ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metoxi)fenil)fenilsulfonil)acético

30



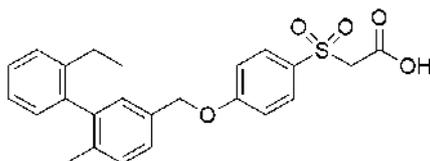
35

40 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (d, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H), 7,10-7,19 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

40

Ejemplo 59: Síntesis de ácido 2-(4-((2'-etil-6-metilbifenil-3-il)metoxi)fenil)fenilsulfonil)acético

45



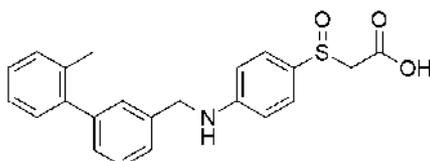
50

55 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (d, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H), 7,10-7,19 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,25-2,45 (m, 2H) 2,07 (s, 3H), 1,01 (t, 3H).

55

Ejemplo 60: Síntesis de ácido 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenil)fenilsulfonil)acético

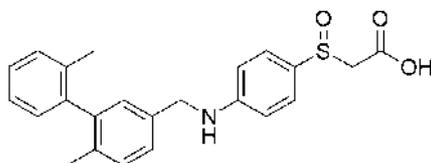
60



65

El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 3.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,20-7,42 (m, 10H), 6,97 (bs, 1H), 6,72 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

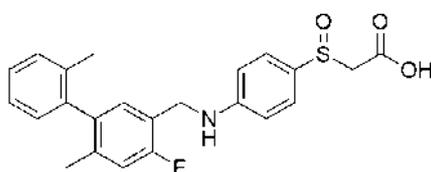
Ejemplo 61: Síntesis de ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 3.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,40 (d, 2H), 7,22-7,27 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 6,90 (bs, 1H), 6,69 (d, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

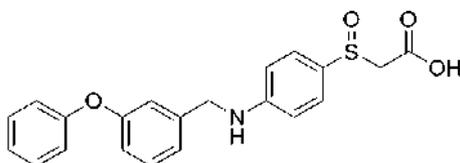
Ejemplo 62: Síntesis de ácido 2-(4-((4-fluoro-2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 3.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,40 (d, 2H), 7,01-7,26 (m, 6H), 6,82 (bs, 1H), 6,70 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

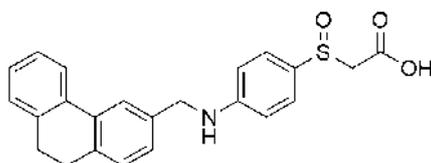
Ejemplo 63: Síntesis de ácido 2-(4-(3-fenoxibencilamino)fenilsulfinil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 3.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,30-7,50 (m, 5H), 6,80-7,20 (m, 7H), 6,82 (bs, 1H), 6,70 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,76 (s, 2H).

Ejemplo 64: Síntesis de ácido 2-(4-((9,10-dihydrofenantren-3-il)metilamino)fenilsulfinil)acético



El compuesto se obtuvo de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 3.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,30-7,50 (m, 2H), 7,20-7,50 (m, 8H), 6,73 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,80 (m, 4H).

Ejemplo experimental 1: ensayo en células de agonistas de GPR40

Mientras tanto, GPR40, que es un tipo de receptor acoplado a proteína G (GPCR), es un receptor de ácidos grasos libres (ácidos grasos libres; FFA) expresado abundantemente en el páncreas, y se ha informado que un compuesto que actúa como un ligando de GPR40 es eficaz en el tratamiento de la diabetes (solicitud de patente internacional WO 2004/041266 y patente de Estados Unidos US 7,960,369)

Para confirmar la actividad reguladora del compuesto de acuerdo con la presente invención en la ruta de señalización de GPR40, se llevó a cabo un ensayo como se describe a continuación con el uso de una línea celular en la que el GPR40

humano se sobreexpresa en células CHO. Específicamente, las células se cultivaron en un matraz, y después se trataron con tripsina al 0,25 % de modo que las células pudieran separarse de la superficie del matraz. La reacción de la tripsina se detuvo por adición de un medio de cultivo y las células se centrifugaron y se recogieron. Las células recogidas se suspendieron en un medio de cultivo, se dividieron en alícuotas en cada pocillo de una placa negra de 96 pocillos a  $6310^4$  células/100 ml y se cultivaron durante 24 horas en una incubadora. Después de eliminar el medio, las células se trataron con 100 ml de colorante Fluo-4NW cada uno de acuerdo con las instrucciones del kit de ensayo de calcio Fluo-4NW (F362056) y se hicieron reaccionar durante 2 horas en una incubadora de células.

Todos los compuestos, que incluyen los grupos de control, se prepararon a una concentración de 10 mM y después se sometieron a una dilución de 3 etapas con DMSO a partir de la concentración máxima de 6 mM. Los compuestos diluidos por etapas se diluyeron nuevamente 6 veces en concentraciones de 6000 nM, 2000 nM, 667 nM, 222 nM, 74 nM, 25 nM y 8 nM en la placa de 96 pocillos con el uso de una solución tampón de calcio y estaban listos para el uso.

Después de completar la reacción de 2 horas, se añadió 20  $\mu$ l de compuestos diluidos 6 veces a las células cargadas con 100  $\mu$ l de colorante Fluo-4NW y se midió la fluorescencia a intervalos de 4 segundos durante 120 segundos con el uso de Synergy Neo (Bio- Teck). Cada compuesto se trató con las concentraciones finales de 1000 nM, 333 nM, 111 nM, 37 nM, 12 nM, 4 nM y 1 nM. Los resultados se midieron mediante la corrección de los valores predeterminados antes del tratamiento de los materiales de prueba con los valores de RFU obtenidos durante la medición, y se obtuvo un gráfico de respuesta a la dosis tomando los valores máximos de RFU para cada concentración, y se calculó un valor  $EC_{50}$ , que se refiere a la concentración que muestra una actividad de 50 % del valor máximo.

Como resultado, el compuesto de la presente invención mostró una excelente actividad con el valor de  $EC_{50}$  de 100 nM o menos.

Ejemplo experimental 2: Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) en ratones ICR

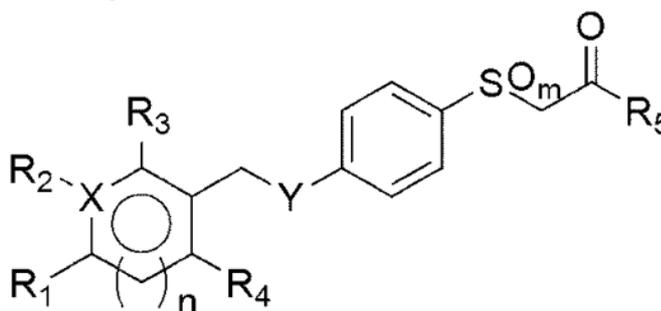
Para evaluar la capacidad de controlar la glucosa en sangre en el cuerpo para el compuesto de acuerdo con la presente invención, se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral con el uso de ratones ICR. El día antes de la prueba, los ratones ICR normales se separaron en cuatro por grupo y se dejaron ayunar durante al menos 16 horas. El peso corporal de cada ratón se midió y registró en la mañana del día de la prueba. El compuesto se preparó en una concentración de 5 mg/ml en metilcelulosa al 0,5 % de modo que pudiera administrarse a una dosis de 50 mg/kg, y después se diluyó adicionalmente a concentraciones de 2 mg/kg, 0,5 mg/kg, y 0,1 mg/kg y se administró en el mismo volumen de modo que pudiera administrarse a dosis de 20 mg/kg, 5 mg/kg y 1 mg/kg. La glucosa se disolvió en agua potable y se preparó en una concentración de 200 mg/ml de modo que pudiera administrarse a una dosis de 2 g/kg. Antes de administrar los compuestos, se extrajo una pequeña cantidad de sangre de la vena caudal de los ratones y se midió la glucosa en sangre con el uso de ACCU-CHEK Active (Art. núm. 2248891001), un glucómetro, y se registró. Se administró un disolvente (MC al 0,5 %) como vehículo y los compuestos preparados anteriormente a todos los ratones a una dosis de 10 ml por 1 kg de peso corporal con el uso de una sonda. Se administró más glucosa y se midió la glucosa en sangre en cada ratón después de 0,5 horas, 1 hora y 2 horas.

Los resultados obtenidos se muestran como las medias y las desviaciones estándar de la glucosa en sangre de acuerdo con cada grupo experimental y el tiempo de medición, y los valores de  $AUC_{0-2h}$  de glucosa, se calcularon para 2 horas después de la administración de glucosa a partir de la cantidad de cambio de glucosa en sangre en el tiempo con el uso del programa WinNonlin Professional (versión 5.3). En base al valor individual calculado de  $AUC_{0-2h}$ , se confirmó estadísticamente un efecto significativo de reducción de la glucosa en sangre por análisis de cada grupo mediante el análisis de la prueba t de Student ( $p < 0,05$ ). De manera representativa, se muestran los resultados medidos para el compuesto del Ejemplo 1 en la Figura 1.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula 1 a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en donde

X es C u O;

Y es NH u O;

m es un número entero de 1 o 2;

n es un número entero de 0 o 1;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo o C<sub>1-4</sub> alcoxi; o forma un anillo hidrocarbonado C<sub>5-10</sub> conectado con R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> está ausente o es halógeno, ariloxi, o arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo,

en donde el arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> hidroxialquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, amino, C<sub>1-4</sub> alquil-amino, acetil-amino, formilo, -(C=O)-(C<sub>1-4</sub> alquil), -(C=O)-morfolino, -(C=C)-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, C<sub>1-4</sub> alquil-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> alcoxi, -SO-(C<sub>1-4</sub> alquil) y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> directamente o a través de una cadena de alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada, o forma un anillo de 5 a 7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno unido a través de dos grupos sustituyentes adyacentes, dicho anillo comprende de 0 a 2 átomos de oxígeno;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, nitro, ciano, amino, C<sub>1-4</sub> alquil-amino, acetil-amino, formilo, -(C=O)-(C<sub>1-4</sub> alquil), -(C=O)-morfolino, -(C=O)-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, -SO-(C<sub>1-4</sub> alquil) o -SO<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> es hidroxilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi o C<sub>1-4</sub> alquil-amino; y

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alquilo

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo o etoxi, o forma un anillo hidrocarbonado C<sub>5-10</sub> conectado con R<sub>2</sub>.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde

R<sub>2</sub> está ausente;

R<sub>2</sub> es halógeno; ariloxi; o

R<sub>2</sub> es fenilo o piridinilo que no está sustituido o está sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> hidroxialquilo, C<sub>1-4</sub> alquil-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> alcoxi, hidroxilo y halógeno, o forma un anillo de 5 a 7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno unido a través de dos grupos sustituyentes adyacentes, dicho anillo que comprende de 0 a 2 átomos de oxígeno.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 3, en donde

R<sub>2</sub> está ausente;

R<sub>2</sub> es bromo; feniloxi; benzofuranilo; 2,3-dihidrobenzob1,4dioxinilo; o

R<sub>2</sub> es fenilo, piridinilo o benzod1,3dioxolilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, hidroximetilo, metil-sulfonil-propoxi, hidroxilo, fluoro y cloro.

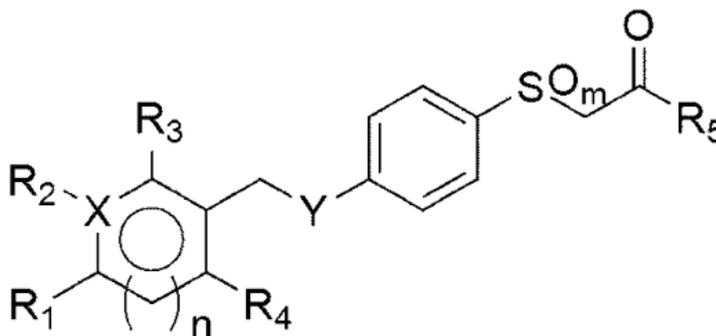
5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, nitro, ciano o amino.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 5, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, metilo o metoxi.
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R<sub>5</sub> es hidroxilo.
8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde cuando X es C, Y es NH u O;  
m es un número entero de 1 o 2;  
n es un número entero de 1;  
R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo o etoxi, o forma un anillo de tetrahidronaftaleno conectado con R<sub>2</sub>;  
R<sub>2</sub> es bromo; fenilo; benzofuranilo; 2,3-dihidrobenzobenzodioxinilo; o fenilo, piridinilo o benzodioxolilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, hidroximetilo, metil-sulfonil-propoxi, hidroxilo, flúor y cloro;  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, metilo o metoxi; y  
R<sub>5</sub> es hidroxilo.
9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde cuando X es O, Y es NH; m es un número entero de 1 o 2; n es un número entero de 0; R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> está ausente;  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos hidrógeno; y  
R<sub>5</sub> es hidroxilo.
10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 1) ácido 2-(4-((2'-metil-bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 2) ácido 2-(4-(3-(benzofuran-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 3) ácido 2-(4-(3-fenoxibencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 4) ácido 2-(4-(3-bromobencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 5) ácido 2-(4-((2',6'-dimetil-4'-(3-(metilsulfonil)propoxi)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 6) ácido 2-(4-((2',6'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 7) ácido 2-(4-((4'-fluorobifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 8) ácido 2-(4-((3'-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 9) ácido 2-(4-((4-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 10) ácido 2-(4-((2',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 11) ácido 2-(4-((4-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 12) ácido 2-(4-((2-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 13) ácido 2-(4-((2-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 14) ácido 2-(4-((4-fluoro-2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 15) ácido 2-(4-((4-fluoro-2',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 16) ácido 2-(4-((2-fluorobifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 17) ácido 2-(4-((2-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 18) ácido 2-(4-((4-metoxi-2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 19) ácido 2-(4-(2-metoxibencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 20) ácido 2-(4-(3-metoxibencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 21) ácido 2-(4-(2-metilbencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 22) ácido 2-(4-(4-etoxibencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 23) ácido 2-(4-(furan-3-il-metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 24) ácido 2-(4-(3-(piridin-3-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 25) ácido 2-(4-(3-(piridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 26) ácido 2-(4-(3-(benzodioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 27) ácido 2-(4-(3-(2,2-difluoro-benzodioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 28) ácido 2-(4-(3-(4-fluoro-benzodioxol-5-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 29) ácido 2-(4-(3-(2,3-dihidrobenzobenzodioxin-6-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 30) ácido 2-(4-(3-(2-metilpiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 31) ácido 2-(4-(3-(2-hidroxipiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 32) ácido 2-(4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 33) ácido 2-(4-(3-(2-etoxipiridin-4-il)bencilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 34) ácido 2-(4-((4'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 35) ácido 2-(4-(bifenil-3-il-metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 36) ácido 2-(4-((3',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 37) ácido 2-(4-((2',4'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 38) ácido 2-(4-((2',3'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,
  - 39) ácido 2-(4-((2',5'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonil)acético,

- 40) ácido 2-(4-((4'-etilbifenil-3-il-metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 41) ácido 2-(4-((2'-etilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 42) ácido 2-(4-((3',5'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 43) ácido 2-(4-((4'-metoxi-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 5 44) ácido 2-(4-((4'-metoxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 45) ácido 2-(4-((3'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 46) ácido 2-(4-((3',4'-dimetoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 47) ácido 2-(4-((4'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 48) ácido 2-(4-((4'-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 10 49) ácido 2-(4-((2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 50) ácido 2-(4-((2'-metoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 51) ácido 2-(4-((4'-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 52) ácido 2-(4-((2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 53) ácido 2-(4-((5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 15 54) ácido 2-(4-((2',6'-dimetoxibifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 55) ácido 2-(4-((2'-(hidroximetil)bifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 56) ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 57) ácido 2-(4-((4-fluoro-2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 58) ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metoxi)fenilsulfonyl)acético,  
 20 59) ácido 2-(4-((2'-etil-6-metilbifenil-3-il)metoxi)fenilsulfonyl)acético,  
 60) ácido 2-(4-((2'-metilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 61) ácido 2-(4-((2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 62) ácido 2-(4-((4-fluoro-2',6-dimetilbifenil-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético,  
 25 63) ácido 2-(4-(3-fenoxibencilamino)fenilsulfonyl)acético y  
 64) ácido 2-(4-((9,10-dihidrofenantren-3-il)metilamino)fenilsulfonyl)acético.

11. Una composición farmacéutica para el uso en un método para prevenir o tratar la diabetes que comprende un compuesto representado por la Fórmula 1 a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo:

[Fórmula 1]



en donde,

X es C u O;

Y es NH u O;

m es un número entero de 1 o 2;

n es un número entero de 0 o 1;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo o C<sub>1-4</sub> alcoxi; o forma un anillo hidrocarbonado C<sub>5-10</sub> conectado con R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> está ausente o es hidrógeno, halógeno, arilo, o arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo,

en donde el arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> hidroxialquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, amino, C<sub>1-4</sub> alquil-amino, acetil-amino, formilo, -(C=O)-(C<sub>1-4</sub> alquil), -(C=O)-morfolino, -(C=O)-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, C<sub>1-4</sub> alquil-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> alcoxi, -SO-(C<sub>1-4</sub> alquil) y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> directamente o a través de una cadena de alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada, o forma un anillo de 5 a 7 miembros no sustituido o sustituido con halógeno unido a través de dos grupos sustituyentes adyacentes, dicho anillo comprende de 0 a 2 átomos de oxígeno;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, nitro, ciano, amino, C<sub>1-4</sub>

alquilamino, acetil-amino, formilo,  $-(C=O)-(C_{1-4} \text{ alquil})$ ,  $-(C=O)\text{-morfolino}$ ,  $-(C=O)\text{-NR}_6\text{R}_7$ , morfolino, piperazinilo, piperidinilo,  $-\text{SO}\text{-}(C_{1-4} \text{ alquil})$  o  $-\text{SO}_2\text{-NR}_6\text{R}_7$ ;

$\text{R}_5$  es hidroxí,  $C_{1-4}$  alcoxi o  $C_{1-4}$  alquil-aminoxí; y

$\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $C_{1-4}$  alquilo.

5

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como ingrediente activo.

FIGURA 1

