



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 985**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 265/36</b> (2006.01)	<b>A61K 31/538</b> (2006.01)
<b>A61P 1/04</b> (2006.01)	<b>A61P 7/00</b> (2006.01)
<b>A61P 9/10</b> (2006.01)	<b>A61P 11/00</b> (2006.01)
<b>A61P 17/00</b> (2006.01)	<b>A61P 25/06</b> (2006.01)
<b>A61P 25/20</b> (2006.01)	<b>A61P 29/00</b> (2006.01)
<b>A61P 37/08</b> (2006.01)	<b>A61P 43/00</b> (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03710260 .5**

96 Fecha de presentación : **06.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1486491**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2004**

54

Título: **Compuestos de ácido carboxílico y fármacos que contienen los compuestos como ingrediente activo.**

30

Prioridad: **19.03.2002 JP 2002-76456**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.10.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.10.2011**

73

Titular/es: **ONO PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**  
**1-5, Doshomachi 2-chome**  
**Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72

Inventor/es: **Iwahashi, Maki;**  
**Kobayashi, Kaoru y**  
**Nambu, Fumio**

74

Agente: **Miltenyi Null, Peter**

ES 2 365 985 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).

## DESCRIPCION

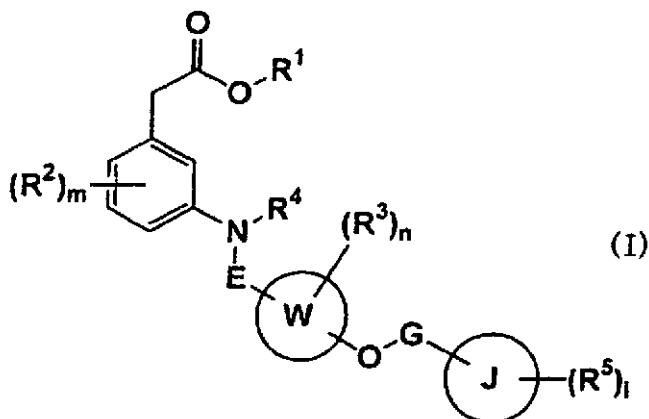
Compuestos de ácido carboxílico y fármacos que contienen los compuestos como ingrediente activo

**Campo de la técnica**

La presente invención está relacionada con un compuesto de ácido carboxílico.

5 Más particularmente, la presente invención está relacionada con:

(1) un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (I)



(en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que aquellos que se mencionarán más adelante) y una sal no tóxica del mismo,

10 (2) un procedimiento para producir el mismo y

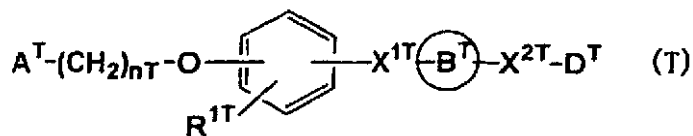
(3) un agente farmacéutico que contiene el mismo como un ingrediente activo.

**Estado de la técnica anterior**

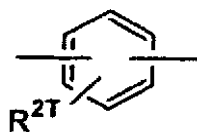
La prostaglandina D<sub>2</sub> (abreviada como PGD<sub>2</sub>) se ha conocido como uno de los metabolitos producidos a través de una cascada de ácido araquidónico y se considera que es uno de los mediadores químicos que participan en las enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, asma bronquial y conjuntivitis alérgica. Se ha conocido que PGD<sub>2</sub> se produce principalmente en y se libera a partir de los mastocitos y que la PGD<sub>2</sub> liberada muestra contracción de los bronquios, estimulación de la permeabilidad vascular, dilatación o contracción de vasos sanguíneos, estimulación de secreción de moco e inhibición de la agregación plaquetaria. También se ha informado que PGD<sub>2</sub> induce también broncoconstricción y obstrucción nasal *in vivo* y cantidades aumentadas de producción de PGD<sub>2</sub> en lesión patológica de pacientes que sufren de mastocitosis sistémica, rinitis alérgica, asma bronquial, dermatitis atópica, urticaria, etc. (*N. Engl. J. Med* 1989; 303: 1400-4, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 597-602, *I. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88 33-42, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Svrg.* 1987; 113: 179-83, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 869-77, *J. Immunol.* 1991; 146: 671-6, *J. Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 905-12, *N. Eng. J. Med* 1986; 315: 800-4, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142, 126-32, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 540-8, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 458-61). También se ha informado que PGD<sub>2</sub> participa en la actividad nerviosa, particularmente en el sueño, la secreción hormonal y el dolor. Adicionalmente, se ha informado también que la misma participa en la agregación plaquetaria, el metabolismo del glicógeno y el ajuste de la presión intraocular.

PGD<sub>2</sub> ejerce su actividad biológica a través de la unión a un receptor DP, que es uno de los receptores de PGD<sub>2</sub>. Debido a que los antagonistas del receptor DP se unen a su receptor y muestran actividad antagonista, se ha pensado que los antagonistas del receptor DP son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de mastocitos, shock anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eccema, acné, aspergilosis pulmonar bronquial alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis por contacto, enfermedades acompañadas de picor (por ejemplo, dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis por contacto), enfermedades (por ejemplo, cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan de forma secundaria como un resultado del comportamiento acompañado de picor (por ejemplo, arañazos y golpes), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperusión isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, trastorno cerebral traumático, hepatopatía, rechazo de injerto, artritis reumatoide crónica, pleuresía, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, etc. También participa en el sueño y en la agregación plaquetaria y se cree que es útil también para tales enfermedades.

Por ejemplo, en la memoria del documento WO 86/05779, los compuestos representados por la fórmula (T) son útiles como antagonistas de SRS-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia):



(en la fórmula,  $A^T$  es un átomo de hidrógeno, fenilo o fenoxi;  $nT$  es un número entero de 3 a 10;  $R^{1T}$  es un átomo de hidrógeno o un alcoxi inferior;  $X^{1T}$  es  $-\text{CH}_2-\text{Y}^{1T}-$  (en el grupo,  $\text{Y}^{1T}$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{NH}-$ ),  $-\text{CO}-\text{Y}^{2T}-$  (en el grupo,  $\text{Y}^{2T}$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{NH}-$ ), etc.;



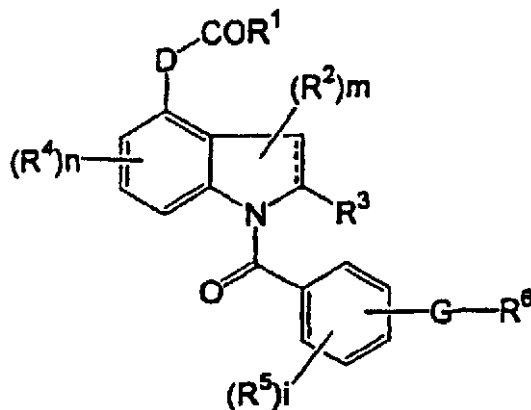
es un grupo representado por la fórmula etc.;  $R^{2T}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, halo alquilo inferior o un grupo representado por  $-\text{NR}^{4T}\text{R}^{5T}-$ , etc.,

10  $X^{2T}$  es una fórmula  $-\text{Y}^{3T}-\text{Y}^{4T}-$  (en el grupo,  $\text{Y}^{3T}$  es un enlace sencillo,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{NH}-$  e  $\text{Y}^{4T}$  es un alquileo  $\text{C}_{1-6}$  que puede estar interrumpido por un átomo de azufre), etc.; y

$D^T$  es carboxilo o un alcoxycarbonilo inferior y similares).

En los receptores de prostaglandina, existen muchos receptores incluyendo subtipos y cada uno de ellos tiene una acción farmacológica diferente. Ahora, si se pueden encontrar compuestos novedosos que se unan específicamente a un receptor DP y se unan débilmente a otros receptores de prostaglandina, los mismos pueden ser 15 agentes farmacéuticos que tengan pocos efectos secundarios ya que no se realizan otras funciones. Por lo tanto, ha existido una demanda para encontrar tales agentes farmacéuticos.

El documento EP-A-1 262 475 describe derivados de indol representados por la siguiente fórmula:



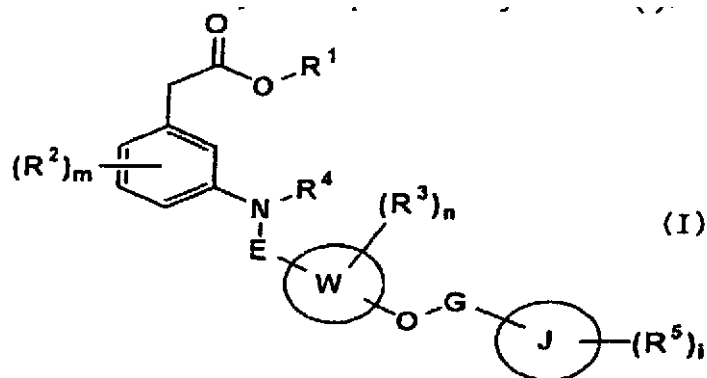
20 un procedimiento para la preparación del mismo y un antagonista del receptor DP que comprende el mismo como un ingrediente activo. Debido a que los compuestos de la fórmula anterior se unen a y son antagonistas de un receptor DP, los mismos son útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades, por ejemplo, enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, etc., mastocitosis sistémica, trastornos debidos a la activación sistémica de mastocitos, shock anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eccema, etc.), enfermedades acompañadas de picor (dermatitis atópica, urticaria, etc.), enfermedades secundarias provocadas por comportamientos (comportamientos de arañazos, golpes, etc.) (cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección, trastornos del sueño, etc.), inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastorno de reperusión isquémica, trastorno cerebrovascular, pleuritis complicada por artritis reumatoide, colitis ulcerativa y similares.

### Explicación de la invención

30 Los inventores de la presente invención han realizados estudios intensivos para encontrar compuestos que unan específicamente a receptores de DP y ejerzan una actividad antagonista y, como resultado, han descubierto que los compuestos de ácido carboxílico representados por la fórmula (I) logran que el problema cumpla la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (I):



(en la fórmula, R<sup>1</sup> representa (1) átomo de hidrógeno, (2) un alquilo C<sub>1-4</sub>, (3) un alqueno C<sub>2-4</sub> o (4) bencilo;

E representa -C(=O)-, -SO<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-;

5 R<sup>2</sup> representa (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, (3) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4) hidroxilo,

(5) trihalometilo, (6) ciano, (7) fenilo, (8) piridilo, (9) nitro, (10) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (11) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -OR<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> representa (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, (3) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4) hidroxilo, (5) trihalometilo, (6) ciano, (7) fenilo, (8) piridilo, (9) nitro, (10) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (11) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -OR<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> ;

10 R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> fenilo o piridilo;

R<sup>4</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub> o (3) bencilo;

R<sup>5</sup> representa (1) alquilo C<sub>1-6</sub> , (2) alcoxi C<sub>1-10</sub>, (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4) un átomo de halógeno, (5) hidroxilo, (6) trihalometilo, (7) nitro, (8) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (9) fenilo, (10) fenoxi, (11) oxo, (12) a acilo C<sub>2-6</sub>, (13) ciano o (14) -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

15 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> ;

R<sup>11</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;



representa un anillo de carbono C<sub>5-12</sub> monocíclico o bicíclico;

G representa (1) alqueno C<sub>1-6</sub> que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (2) alqueno C<sub>2-6</sub> que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o (3) alqueno C<sub>2-6</sub> que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;



representa dihidrobenzoxacina;

m representa 0 ó un número entero de 1 a 4;

n representa 0 o un número entero de 1 a 4; e

25 i representa 0 o un número entero de 1 a 5;

en la que cuando m es 2 o más, R<sup>2</sup> son iguales o diferentes; cuando n es 2 o más, R<sup>3</sup> son iguales o diferentes; e i es 2 o más, R<sup>5</sup> son iguales o diferentes,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(2) un procedimiento para producir el mismo y

30 (3) un producto farmacéutico que comprende el mismo como un ingrediente activo.

**Descripción detallada de la invención**

En la presente memoria, alquilo C<sub>1-4</sub> incluye alquilo C<sub>1-4</sub> lineal y ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

5 En la presente memoria, alquilo C<sub>1-6</sub> incluye alquilo C<sub>1-6</sub> lineal y ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo e isohexilo.

En la presente memoria, alcoxi C<sub>1-6</sub> incluye alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal y ramificado, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi e isohexiloxi.

10 En la presente memoria, alcoxi C<sub>1-10</sub> incluye alcoxi C<sub>1-10</sub> lineal y ramificado seleccionado entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi y deciloxi.

En la presente memoria, acilo C<sub>2-6</sub> incluye acilo C<sub>2-6</sub> lineal y ramificado, tal como etanoílo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, hexanoílo, 2-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, 4-metilpentanoílo, 2-etilbutanoílo y 2,3-dimetilbutanoílo.

15 En la presente memoria, un átomo de halógeno incluye el mismo en forma de un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria, son ejemplos del trihalometilo que está sustituido con tres átomos de halógeno.

En la presente memoria, alquileo C<sub>1-4</sub> incluye alquileo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno e isobutileno.

20 En la presente memoria, alquenileno C<sub>2-4</sub> incluye alquenileno C<sub>2-4</sub> lineal o ramificado, tal como vinileno, propenileno, 1- ó 2- butenileno y butadienileno.

En la presente memoria, alquinileno C<sub>2-4</sub> incluye alquinileno C<sub>2-4</sub> lineal o ramificado, tal como etinileno, 1- ó 2- propinileno y 1- ó 2- butinileno.

En la presente memoria, alquileo C<sub>1-6</sub> que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre incluye

25 alquileo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, pentileno y hexileno o

30 alquileo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado en el que uno o dos átomos de carbono en metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, pentileno y hexileno está/están sustituidos con uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tal como alquileo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-

en los que sólo un átomo de carbono en el alquileo se une a un -O- adyacente.

35 En la presente memoria, alquenileno C<sub>2-6</sub> que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre incluye

alquenileno C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado, tal como vinileno, propenileno, 1- o 2- butenileno, butadienileno, pentenileno y hexenileno o

40 alquenileno C<sub>2-6</sub> en el que en el que uno o dos átomos de carbono en vinileno, propenileno, 1- o 2- butenileno, butadienileno, pentenileno y hexenileno está/están sustituidos con uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tal como alquenileno C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo -CH=CH-NH-, -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-, -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-O- y -CH=CH-CH<sub>2</sub>-S-

en el que solo un átomo de carbono en el alquileo se une a un -O- adyacente.

45 En la presente memoria, alquinileno C<sub>2-6</sub> que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre incluye tal como

alquinileno C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado, tal como etinileno, 1- o 2- propinileno, 1- o 2- butinileno, pentinileno y hexinileno o

alquinileno C<sub>2-6</sub> en el que uno o dos átomos de de carbono en etinileno, 1- o 2- propinileno, 1- o 2- butinileno,

pentinileno, hexinileno y hexenileno está/están sustituidos con dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tal como alquinileno  $C_{2-6}$  lineal o ramificado alquinileno que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo  $-C\equiv C-NH-$ ,  $-C\equiv C-N(CH_3)-$ ,  $-C\equiv CO-$ ,  $-C\equiv C-S-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-NH-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-N(CH_3)-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-O-$  y  $-C\equiv C-CH_2-S-$

5 en los que sólo un átomo de carbono en el alquileo se une a un -O- adyacente.

En la presente memoria, los ejemplos del anillo de carbono  $C_{5-12}$  monocíclicos o bicíclicos incluyen un anillo de anillo de carbono o anillo de carbono  $C_{5-12}$  monocíclico o bicíclico que está total o parcialmente saturado, tal como ciclohexano, cicloheptano, ciclohepteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno y perhidronaftaleno.

10




En la presente memoria, un anillo de carbono saturado  $C_{5-6}$  dichos anillos ciclohexano y ciclohexano.

En la presente memoria, un anillo de carbono  $C_{5-6}$  dicho anillo ciclohexano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexeno, ciclohexadieno, ciclohexadieno y benceno.

15

Además, todos los isómeros debidos a un doble enlace, anillo y anillo condensado (sustancias E-, Z-, cis- y trans-), isómeros debidos a la presencia de un carbono asimétrico, etc. (sustancias enantiómeros y diastereómeros R-, S-,  $\alpha$ - y  $\beta$ -), sustancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (sustancias D-, L-, d- y l-), sustancias polares por separación cromatográfica (sustancia altamente polar y sustancia bajamente polar), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica se incluyen en la presente invención.

20

A menos que se indique específicamente otra cosa en la presente memoria descriptiva, un símbolo  se refiere a un enlace en la cara opuesta del papel (es decir, configuración  $\alpha$ ),  se refiere a un enlace en esta cara del papel (es decir, configuración  $\beta$ ) y  se refiere a una mezcla de las configuraciones  $\alpha$  y  $\beta$  como será evidente para los expertos en la materia.

25

Los compuestos de la presente invención se convierten en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos por métodos conocidos. En lo que respecta a las sales farmacéuticamente aceptables, se prefieren aquellas no tóxicas y solubles en agua. Son ejemplos de sales adecuadas. sales con metal alcalino (tal como litio, sodio y potasio), sal con metal alcalinotérreo (tal como calcio o magnesio), sal de amonio (tal como sal de tetrametilamonio y sal de tetrabutilamonio), sal con amina orgánica (tal como trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclohexilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina) y sales de adición de ácidos (tal como sal de ácido orgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato) y sales de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isotionato, glucuronato y gluconato)).

30

La sal del compuesto de la presente invención también incluye solvatos y también solvatos con la sal de metal alcalino (térreo) mencionada anteriormente, sal de amonio, sal de amina orgánica y sal de adición de ácido.

35

El solvato es preferentemente no tóxico y soluble en agua. Son ejemplos de un solvato adecuado, solvatos con agua y con un disolvente alcohólico (tal como etanol).

$R^1$  en la fórmula (I) es preferentemente un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o bencilo y, más preferentemente, un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .

40

$R^2$  en la fórmula (I) es preferentemente un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo, trihalometilo, ciano, fenilo, piridilo, nitro o  $NR^6R^7$  y, más preferentemente, un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo.

$R^3$  en la fórmula (I) es preferentemente un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo, trihalometilo o ciano y, más preferentemente, un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o hidroxilo.

$R^8$  en la fórmula (I) es preferentemente alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo.


45

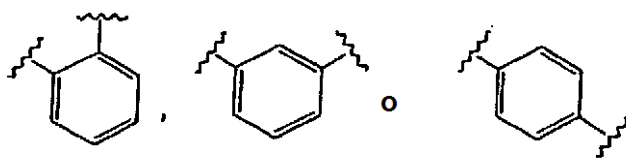
$R^4$  en la fórmula (I) es preferentemente un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o bencilo y, más preferentemente, un átomo de hidrógeno o un alquilo  $C_{1-4}$ .

$R^5$  en la fórmula (I) es preferentemente alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-10}$ , un átomo de halógeno, hidroxilo, trihalometilo, fenilo o ciano y, más preferentemente, alquilo  $C_{1-6}$  o un átomo de halógeno.



50

Un anillo  en la fórmula (I) es preferentemente un anillo de carbono monocíclico  $C_{5-6}$ . Más específicamente, un anillo preferido es un anillo de ciclohexano, ciclohexano o benceno y es más preferido un anillo de benceno. Se prefiere particularmente un anillo de carbono monocíclico  $C_{5-6}$  y, para ser más específicos, este es un anillo benceno representado por la fórmula:



5 Con respecto a G en la fórmula (I), es preferentemente (1) alquileo C<sub>1-6</sub> que tiene 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (2) alquilenilo C<sub>2-6</sub> o (3) alquinileno C<sub>2-6</sub>, más preferentemente, (1) alquileo C<sub>1-6</sub> alquileo que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (2) grupo alquilenilo C<sub>2-4</sub> o (3) alquinileno C<sub>2-4</sub> y, particularmente preferentemente, (1) alquileo C<sub>1-4</sub>, (2) alquilenilo C<sub>2-4</sub> o (3) alquinileno C<sub>2-4</sub>.



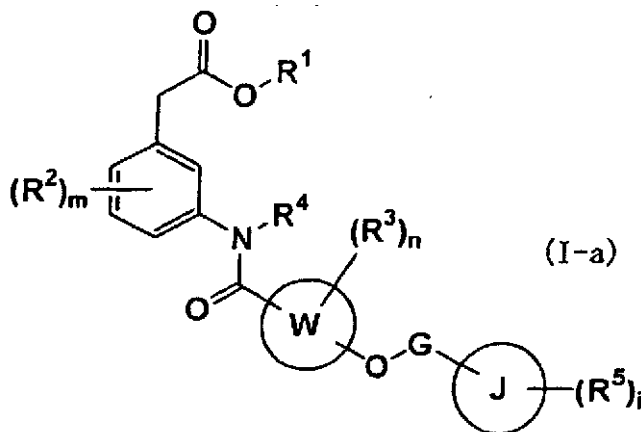
es dihidrobenzoxacina.

Con respecto a m, se prefiere 0, 1 ó 2.

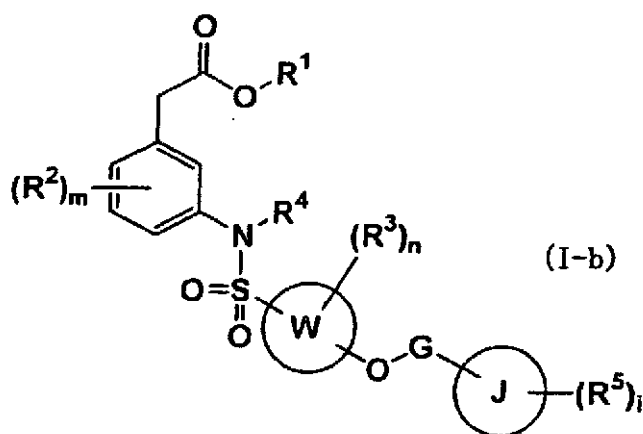
Con respecto a n, se prefiere 0, 1 ó 2.

10 Con respecto a i, se prefiere 0 o un número entero de 1 a 5.

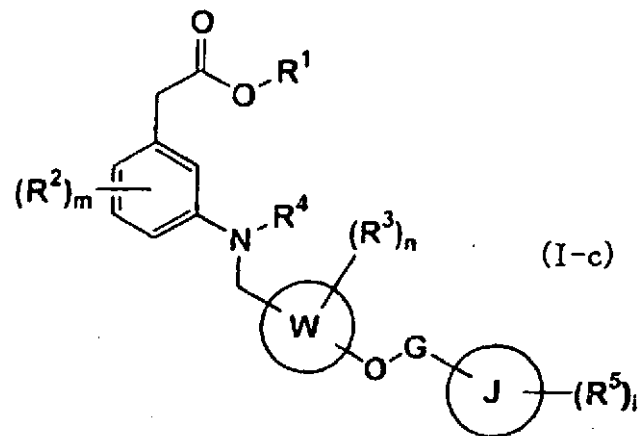
Con respecto al compuesto representado por la fórmula (I), un compuesto preferido es un compuesto representado por la fórmula (I-a)



15 (en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), un compuesto representado por la fórmula (I-b)



(en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) o un compuesto representado por la fórmula (I-c)



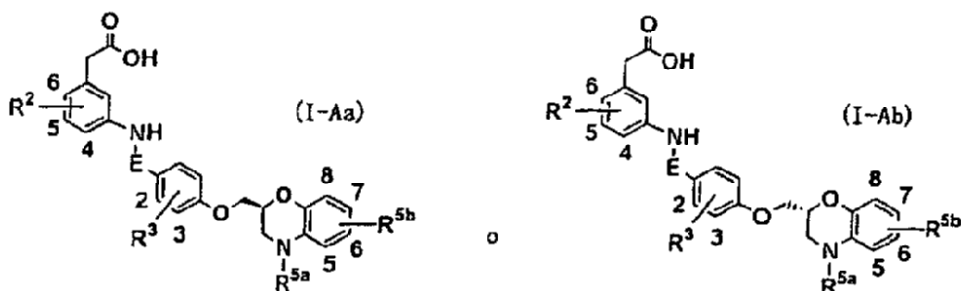
(en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

Son compuestos específicos de la presente invención los compuestos mencionados en Figura 1 a Figura 12, los compuestos mencionados en los y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



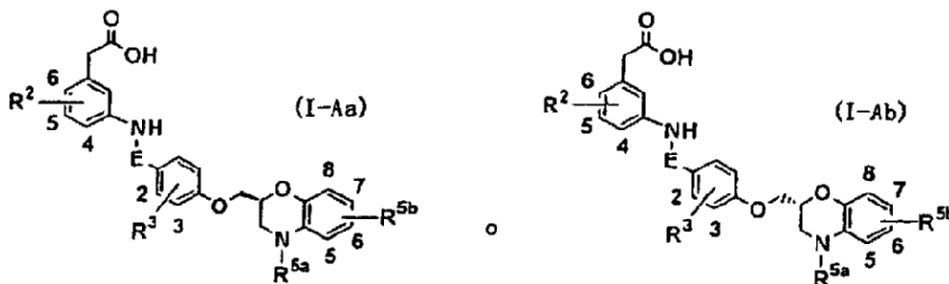


Figura 2



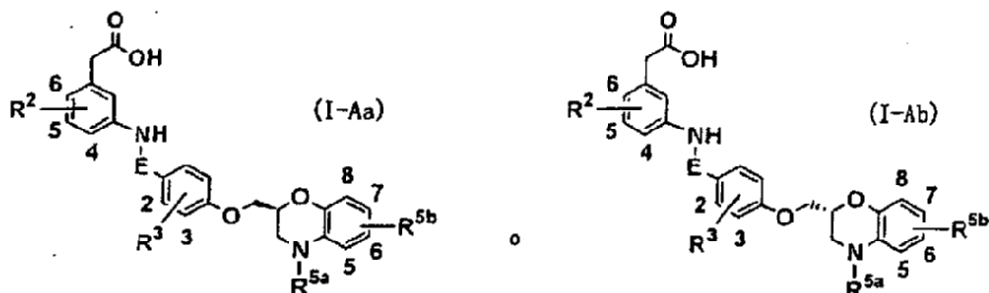
Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>	Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>
1	H	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	37	H	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
2	H	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	38	H	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
3	H	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	39	H	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
4	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	40	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
5	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	41	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
6	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	42	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
7	4-Cl	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	43	4-Cl	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
8	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	44	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
9	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	45	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
10	4-F	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	46	4-F	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
11	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	47	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
12	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	48	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
13	H	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	49	H	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
14	H	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	50	H	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
15	H	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	51	H	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
16	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	52	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
17	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	53	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
18	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	54	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
19	4-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	55	4-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
20	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	56	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
21	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	57	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
22	4-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	58	4-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
23	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	59	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
24	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	60	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
25	H	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	61	H	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
26	H	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	62	H	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
27	H	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	63	H	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
28	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	64	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
29	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	65	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
30	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	66	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
31	4-Cl	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	67	4-Cl	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
32	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	68	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
33	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	69	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
34	4-F	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	70	4-F	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
35	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	71	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
36	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	8-F	72	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>

Figura 3



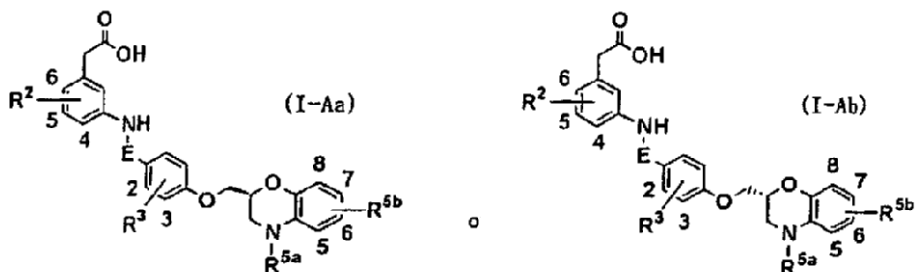
N°	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>	N°	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>
1	H	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	37	H	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
2	H	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	38	H	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
3	H	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	39	H	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
4	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	40	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
5	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	41	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
6	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	42	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
7	4-Cl	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	43	4-Cl	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
8	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	44	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
9	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	45	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
10	4-F	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	46	4-F	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
11	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	47	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
12	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	48	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
13	H	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	49	H	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
14	H	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	50	H	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
15	H	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	51	H	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
16	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	52	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
17	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	53	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
18	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	54	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
19	4-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	55	4-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
20	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	56	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
21	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	57	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
22	4-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	58	4-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
23	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	59	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
24	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F	60	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
25	H	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	61	H	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
26	H	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	62	H	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
27	H	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	63	H	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
28	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	64	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
29	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	65	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
30	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	66	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
31	4-Cl	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	67	4-Cl	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
32	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	68	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
33	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	69	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
34	4-F	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	70	4-F	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
35	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	71	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
36	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-F	72	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>

Figura 4



Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>	Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>
1	H	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	37	H	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
2	H	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	38	H	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
3	H	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	39	H	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
4	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	40	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
5	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	41	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
6	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	42	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
7	4-Cl	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	43	4-Cl	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
8	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	44	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
9	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	45	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
10	4-F	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	46	4-F	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
11	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	47	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
12	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	48	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F
13	H	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	49	H	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
14	H	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	50	H	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
15	H	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	51	H	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
16	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	52	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
17	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	53	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
18	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	54	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
19	4-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	55	4-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
20	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	56	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
21	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	57	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
22	4-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	58	4-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
23	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	59	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
24	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	60	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F
25	H	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	61	H	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
26	H	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	62	H	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
27	H	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	63	H	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
28	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	64	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
29	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	65	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
30	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	66	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
31	4-Cl	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	67	4-Cl	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
32	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	68	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
33	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	69	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
34	4-F	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	70	4-F	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
35	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	71	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F
36	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	72	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-F

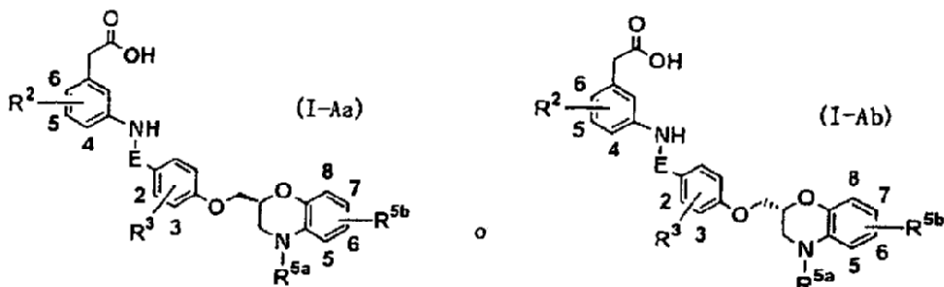
Figura 5



Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>	Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>
1	H	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	37	H	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
2	H	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	38	H	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
3	H	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	39	H	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
4	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	40	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
5	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	41	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
6	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	42	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
7	4-Cl	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	43	4-Cl	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
8	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	44	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
9	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	45	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
10	4-F	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	46	4-F	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
11	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	47	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
12	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	48	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
13	H	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	49	H	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
14	H	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	50	H	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
15	H	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	51	H	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
16	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	52	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
17	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	53	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
18	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	54	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
19	4-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	55	4-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
20	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	56	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
21	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	57	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
22	4-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	58	4-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
23	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	59	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
24	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	60	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
25	H	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	61	H	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
26	H	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	62	H	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
27	H	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	63	H	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
28	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	64	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
29	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	65	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
30	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	66	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
31	4-Cl	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	67	4-Cl	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
32	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	68	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
33	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	69	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
34	4-F	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	70	4-F	-CO-	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
35	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	71	4-F	-SO <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F
36	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	72	4-F	-CH <sub>2</sub> -	2-F	CH <sub>3</sub>	5-F



Figura 7

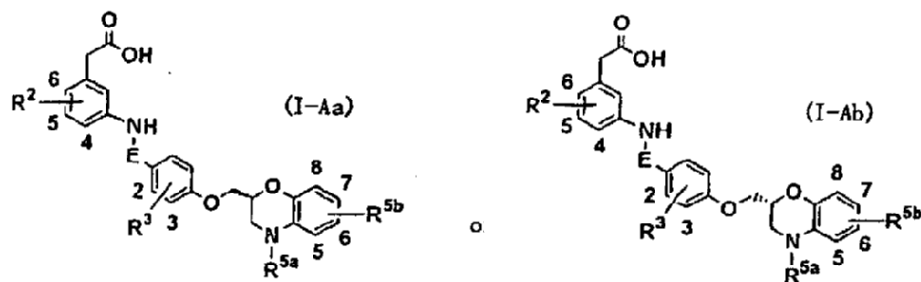


Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>	Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>
1	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	37	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
2	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	38	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
3	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	39	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
4	5-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	40	5-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
5	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	41	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
6	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	42	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
7	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	43	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
8	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	44	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
9	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	45	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
10	5-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	46	5-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
11	5-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	47	5-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
12	5-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	48	5-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
13	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	49	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
14	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	50	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
15	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	51	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
16	5-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	52	5-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
17	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	53	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
18	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	54	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
19	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	55	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
20	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	56	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
21	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	57	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
22	5-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	58	5-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
23	5-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	59	5-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
24	5-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	60	5-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
25	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	61	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
26	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	62	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
27	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	63	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
28	5-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	64	5-Cl	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
29	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	65	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
30	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	66	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
31	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	67	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
32	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	68	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
33	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	69	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
34	5-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	70	5-F	-CO-	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
35	5-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	71	5-F	-SO <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
36	5-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	72	5-F	-CH <sub>2</sub> -	2-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>



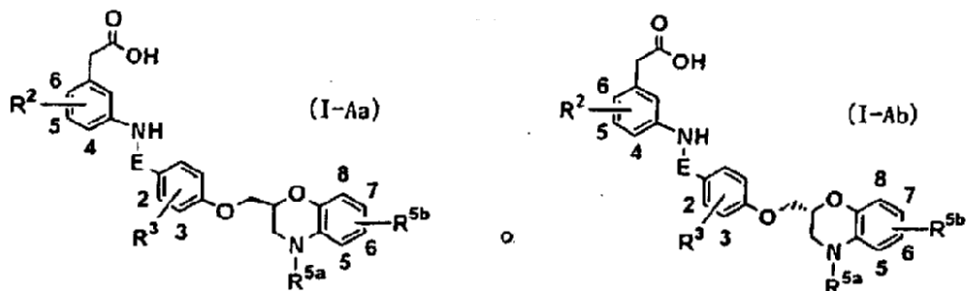


Figura 9



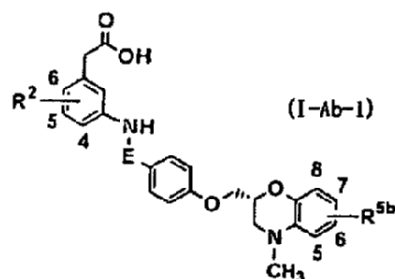
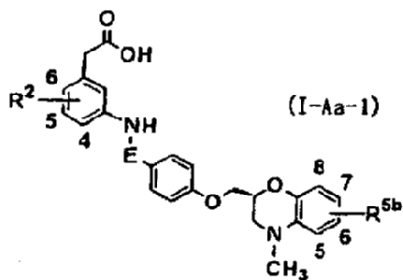
Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>	Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>
1	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	37	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
2	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	38	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
3	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	39	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
4	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	40	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
5	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	41	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
6	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	42	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
7	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	H	43	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
8	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	H	44	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
9	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	H	45	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
10	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	H	46	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
11	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	H	47	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
12	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	H	48	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
13	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	49	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
14	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	50	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
15	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	51	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
16	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	52	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
17	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	53	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
18	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	54	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
19	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	55	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
20	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	56	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
21	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	57	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
22	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	58	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
23	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	59	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
24	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	60	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-F
25	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	61	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
26	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	62	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
27	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	63	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
28	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	64	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
29	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	65	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
30	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-F	66	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
31	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	67	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
32	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	68	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
33	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	69	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
34	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	70	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
35	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	71	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
36	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	8-F	72	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>

Figura 10



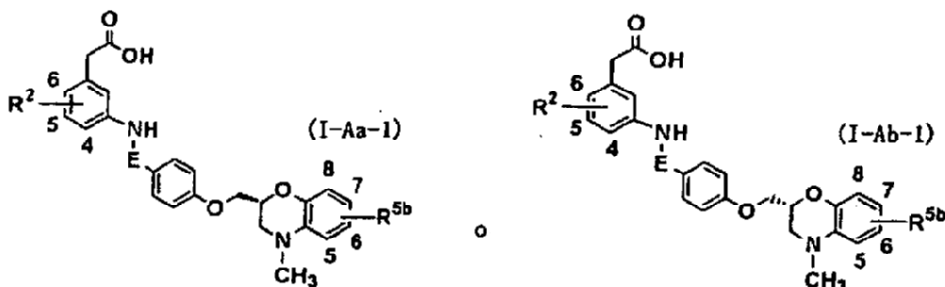
Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>	Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5b</sup>
1	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	37	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
2	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	38	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
3	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	39	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
4	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	40	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
5	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	41	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
6	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	42	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-F
7	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	43	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
8	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	44	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
9	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	45	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
10	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	46	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
11	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	47	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
12	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	48	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-F
13	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F	49	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
14	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F	50	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
15	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F	51	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
16	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F	52	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
17	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F	53	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
18	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-F	54	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
19	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F	55	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
20	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F	56	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
21	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F	57	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
22	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F	58	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
23	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F	59	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
24	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-F	60	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
25	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	61	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
26	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	62	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
27	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	63	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
28	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	64	4-Cl	-CO-	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
29	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	65	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
30	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	66	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
31	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	67	4-Cl	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
32	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	68	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
33	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	69	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
34	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	70	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
35	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	71	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
36	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	72	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	3-Cl	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>

Figura 11



N°	R <sup>2</sup>	E	R <sup>5b</sup>	N°	R <sup>2</sup>	E	R <sup>5b</sup>	N°	R <sup>2</sup>	E	R <sup>5b</sup>
1	H	-CO-	H	43	H	-CO-	8-F	85	H	-CO-	7-F
2	H	-SO <sub>2</sub> -	H	44	H	-SO <sub>2</sub> -	8-F	86	H	-SO <sub>2</sub> -	7-F
3	H	-CH <sub>2</sub> -	H	45	H	-CH <sub>2</sub> -	8-F	87	H	-CH <sub>2</sub> -	7-F
4	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	H	46	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	8-F	88	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	7-F
5	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	H	47	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	8-F	89	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	7-F
6	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	H	48	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	8-F	90	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	7-F
7	4-Cl	-CO-	H	49	4-Cl	-CO-	8-F	91	4-Cl	-CO-	7-F
8	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	H	50	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	8-F	92	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	7-F
9	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	H	51	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	8-F	93	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	7-F
10	4-F	-CO-	H	52	4-F	-CO-	8-F	94	4-F	-CO-	7-F
11	4-F	-SO <sub>2</sub> -	H	53	4-F	-SO <sub>2</sub> -	8-F	95	4-F	-SO <sub>2</sub> -	7-F
12	4-F	-CH <sub>2</sub> -	H	54	4-F	-CH <sub>2</sub> -	8-F	96	4-F	-CH <sub>2</sub> -	7-F
13	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	H	55	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	8-F	97	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	7-F
14	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	H	56	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	8-F	98	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	7-F
15	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	H	57	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	8-F	99	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	7-F
16	5-Cl	-CO-	H	58	5-Cl	-CO-	8-F	100	5-Cl	-CO-	7-F
17	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	H	59	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	8-F	101	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	7-F
18	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	H	60	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	8-F	102	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	7-F
19	5-F	-CO-	H	61	5-F	-CO-	8-F	103	5-F	-CO-	7-F
20	5-F	-SO <sub>2</sub> -	H	62	5-F	-SO <sub>2</sub> -	8-F	104	5-F	-SO <sub>2</sub> -	7-F
21	5-F	-CH <sub>2</sub> -	H	63	5-F	-CH <sub>2</sub> -	8-F	105	5-F	-CH <sub>2</sub> -	7-F
22	H	-CO-	8-CH <sub>3</sub>	64	H	-CO-	7-CH <sub>3</sub>	106	H	-CO-	7-OCH <sub>3</sub>
23	H	-SO <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	65	H	-SO <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	107	H	-SO <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
24	H	-CH <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	66	H	-CH <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	108	H	-CH <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
25	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	8-CH <sub>3</sub>	67	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	7-CH <sub>3</sub>	109	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	7-OCH <sub>3</sub>
26	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	68	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	110	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
27	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	69	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	111	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
28	4-Cl	-CO-	8-CH <sub>3</sub>	70	4-Cl	-CO-	7-CH <sub>3</sub>	112	4-Cl	-CO-	7-OCH <sub>3</sub>
29	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	71	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	113	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
30	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	72	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	114	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
31	4-F	-CO-	8-CH <sub>3</sub>	73	4-F	-CO-	7-CH <sub>3</sub>	115	4-F	-CO-	7-OCH <sub>3</sub>
32	4-F	-SO <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	74	4-F	-SO <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	116	4-F	-SO <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
33	4-F	-CH <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	75	4-F	-CH <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	117	4-F	-CH <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
34	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	8-CH <sub>3</sub>	76	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	7-CH <sub>3</sub>	118	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	7-OCH <sub>3</sub>
35	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	77	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	119	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
36	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	78	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	120	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
37	5-Cl	-CO-	8-CH <sub>3</sub>	79	5-Cl	-CO-	7-CH <sub>3</sub>	121	5-Cl	-CO-	7-OCH <sub>3</sub>
38	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	80	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	122	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
39	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	81	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	123	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
40	5-F	-CO-	8-CH <sub>3</sub>	82	5-F	-CO-	7-CH <sub>3</sub>	124	5-F	-CO-	7-OCH <sub>3</sub>
41	5-F	-SO <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	83	5-F	-SO <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	125	5-F	-SO <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>
42	5-F	-CH <sub>2</sub> -	8-CH <sub>3</sub>	84	5-F	-CH <sub>2</sub> -	7-CH <sub>3</sub>	126	5-F	-CH <sub>2</sub> -	7-OCH <sub>3</sub>

Figura 12



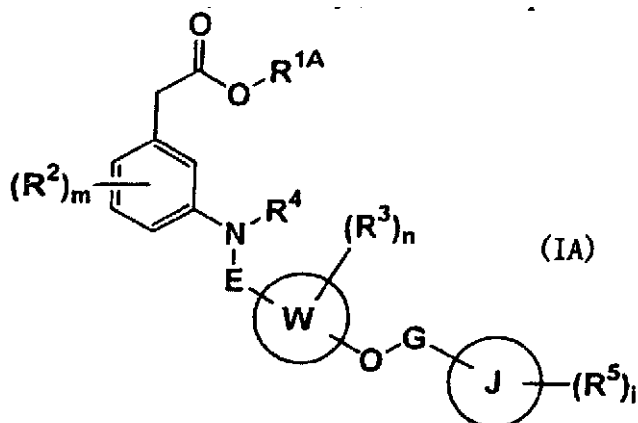
Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>5b</sup>	Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>5b</sup>	Nº	R <sup>2</sup>	E	R <sup>5b</sup>
1	H	-CO-	6-CH <sub>3</sub>	43	H	-CO-	6-OCH <sub>3</sub>	85	H	-CO-	5-CH <sub>3</sub>
2	H	-SO <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	44	H	-SO <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	86	H	-SO <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
3	H	-CH <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	45	H	-CH <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	87	H	-CH <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
4	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	6-CH <sub>3</sub>	46	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	6-OCH <sub>3</sub>	88	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	5-CH <sub>3</sub>
5	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	47	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	89	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
6	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	48	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	90	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
7	4-Cl	-CO-	6-CH <sub>3</sub>	49	4-Cl	-CO-	6-OCH <sub>3</sub>	91	4-Cl	-CO-	5-CH <sub>3</sub>
8	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	50	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	92	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
9	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	51	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	93	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
10	4-F	-CO-	6-CH <sub>3</sub>	52	4-F	-CO-	6-OCH <sub>3</sub>	94	4-F	-CO-	5-CH <sub>3</sub>
11	4-F	-SO <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	53	4-F	-SO <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	95	4-F	-SO <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
12	4-F	-CH <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	54	4-F	-CH <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	96	4-F	-CH <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
13	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	6-CH <sub>3</sub>	55	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	6-OCH <sub>3</sub>	97	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	5-CH <sub>3</sub>
14	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	56	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	98	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
15	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	57	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	99	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
16	5-Cl	-CO-	6-CH <sub>3</sub>	58	5-Cl	-CO-	6-OCH <sub>3</sub>	100	5-Cl	-CO-	5-CH <sub>3</sub>
17	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	59	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	101	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
18	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	60	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	102	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
19	5-F	-CO-	6-CH <sub>3</sub>	61	5-F	-CO-	6-OCH <sub>3</sub>	103	5-F	-CO-	5-CH <sub>3</sub>
20	5-F	-SO <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	62	5-F	-SO <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	104	5-F	-SO <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
21	5-F	-CH <sub>2</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	63	5-F	-CH <sub>2</sub> -	6-OCH <sub>3</sub>	105	5-F	-CH <sub>2</sub> -	5-CH <sub>3</sub>
22	H	-CO-	6-F	64	H	-CO-	5-F	106	H	-CO-	5-OCH <sub>3</sub>
23	H	-SO <sub>2</sub> -	6-F	65	H	-SO <sub>2</sub> -	5-F	107	H	-SO <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
24	H	-CH <sub>2</sub> -	6-F	66	H	-CH <sub>2</sub> -	5-F	108	H	-CH <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
25	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	6-F	67	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	5-F	109	4-CH <sub>3</sub>	-CO-	5-OCH <sub>3</sub>
26	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	6-F	68	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	5-F	110	4-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
27	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	6-F	69	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	5-F	111	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
28	4-Cl	-CO-	6-F	70	4-Cl	-CO-	5-F	112	4-Cl	-CO-	5-OCH <sub>3</sub>
29	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	6-F	71	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	5-F	113	4-Cl	-SO <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
30	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	6-F	72	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	5-F	114	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
31	4-F	-CO-	6-F	73	4-F	-CO-	5-F	115	4-F	-CO-	5-OCH <sub>3</sub>
32	4-F	-SO <sub>2</sub> -	6-F	74	4-F	-SO <sub>2</sub> -	5-F	116	4-F	-SO <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
33	4-F	-CH <sub>2</sub> -	6-F	75	4-F	-CH <sub>2</sub> -	5-F	117	4-F	-CH <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
34	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	6-F	76	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	5-F	118	5-CH <sub>3</sub>	-CO-	5-OCH <sub>3</sub>
35	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	6-F	77	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	5-F	119	5-CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
36	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	6-F	78	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	5-F	120	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
37	5-Cl	-CO-	6-F	79	5-Cl	-CO-	5-F	121	5-Cl	-CO-	5-OCH <sub>3</sub>
38	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	6-F	80	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	5-F	122	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
39	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	6-F	81	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	5-F	123	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
40	5-F	-CO-	6-F	82	5-F	-CO-	5-F	124	5-F	-CO-	5-OCH <sub>3</sub>
41	5-F	-SO <sub>2</sub> -	6-F	83	5-F	-SO <sub>2</sub> -	5-F	125	5-F	-SO <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>
42	5-F	-CH <sub>2</sub> -	6-F	84	5-F	-CH <sub>2</sub> -	5-F	126	5-F	-CH <sub>2</sub> -	5-OCH <sub>3</sub>

5 El compuesto de la presente invención se une específicamente a receptores de DP y se une débilmente a otros receptores de prostaglandinas. Además, los compuestos de la presente invención son los compuestos que tienen solubilidad excelente. Dichas propiedades son importantes para su desarrollo como fármacos y se cree que los compuestos de la presente invención tienen requisitos para fármacos muy útiles [*The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* (17ª Ed.), publicado por Merck & Co.]

[Procedimiento para la producción del compuesto de la presente invención]

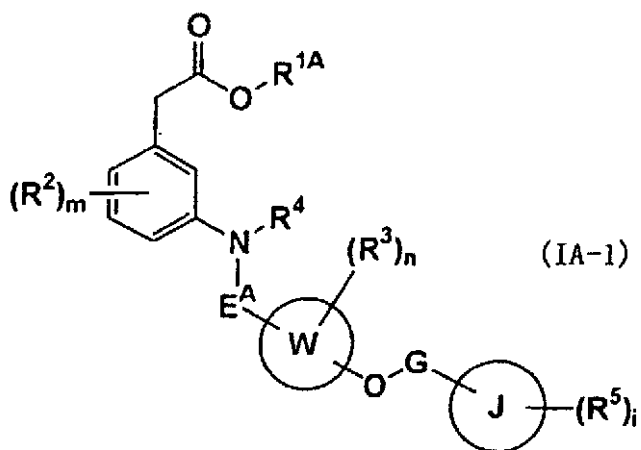
El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) puede producirse por, por ejemplo, el método que se muestra.

10 [I] Entre los compuestos representado por la fórmula (I), el compuesto en el que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub> o bencilo, es decir, aquellos representados por la fórmula (IA)

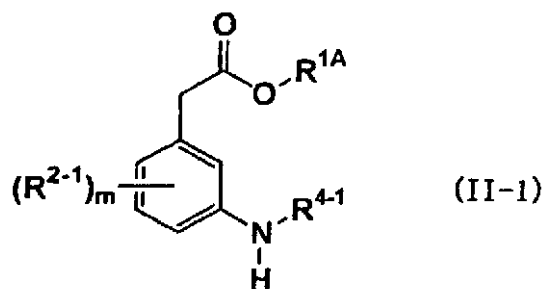


(en la fórmula, R<sup>1A</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub> o bencilo y los otros símbolos tienen los significados ya definidos anteriormente), puede producirse de acuerdo con el procedimiento que se ha mencionado anteriormente.

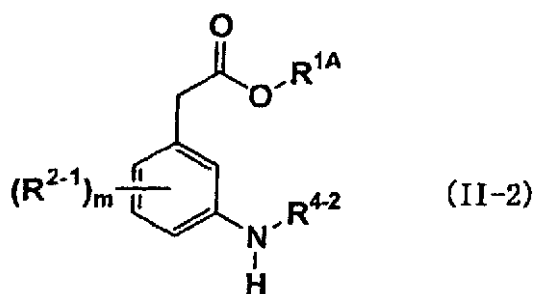
15 (a) El compuesto en el que E representa -C(=O)- o -S(O)<sub>2</sub>- en la fórmula (IA), es decir, el compuesto representado por la fórmula (IA-1)



(en la fórmula, E<sup>A</sup> es -C(=O)- o -S(O)<sub>2</sub>- y los otros símbolos tienen los significados que se han definido anteriormente) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula (II-1)

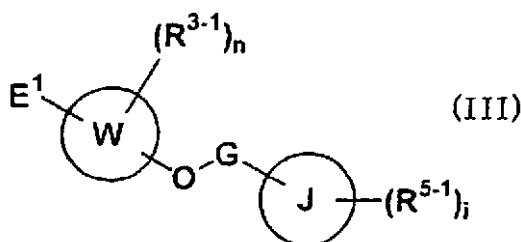


(en la fórmula,  $R^{2-1}$  tiene el mismo significado que  $R^2$  e hidroxilo o amino en el grupo representado por  $R^{2-1}$  se protege, si es necesario.;  $R^{4-1}$  es un átomo de hidrógeno; y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente) o el compuesto representado por la fórmula (II-2)



5

(en la fórmula,  $R^{4-2}$  es un alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo y los otros símbolos tienen los significados que ya se han definido anteriormente) a una reacción de amidación con un compuesto representado por la fórmula (III)



10

(en la fórmula,  $E^1$  es  $-COOH$  o  $-SO_3H$ ;  $R^{3-1}$  y  $R^{5-1}$  tienen el mismo significado que  $R^3$  y  $R^5$ , respectivamente e hidroxilo o amino en el grupo representado por  $R^{3-1}$  y  $R^{5-1}$  se protege, es decir protegido, si se necesita; y los otros símbolos tienen los significados que ya se han definido anteriormente) seguido, sometiéndolo a desprotección, si se necesita.

La reacción de amidación es conocida y sus ejemplos son

- (1) un procedimiento que usa un haluro ácido,
- (2) un procedimiento que usa un anhídrido de ácido mixto y
- (3) un procedimiento que usa un agente de condensación.

15

Dichos procesos se ilustrarán de manera específica como se indica a continuación.

20

(1) A procedimiento que usa un haluro de ácido se realiza, por ejemplo, de una manera que el ácido carboxílico reacciona con un agente para producir un haluro de ácido (tal como cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, dimetoxietano y tolueno) o sin disolvente de  $-20^{\circ}C$  a la temperatura de reflujo y el haluro de ácido resultante reacciona con una amina en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico inerte (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico y tetrahydrofurano) a la temperatura de  $0$  a  $40^{\circ}C$ . También es posible conducir la reacción con un haluro de ácido de  $0$  a  $40^{\circ}C$  en un disolvente orgánico (tal como dioxano, tetrahydrofurano, diclorometano y tolueno) en presencia o ausencia de catalizador de transferencia de fases (tal como una sal de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio y bromuro de tetrametilamonio) usando una solución acuosa alcalina (tal como solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución acuosa de hidróxido sódico).

25

(2) A procedimiento que usa un anhídrido de ácido mixto se realiza, por ejemplo, de tal manera que se hace reaccionar ácido carboxílico con un haluro de ácido (tal como cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo o cloruro de mesilo) o

5 con un derivado de ácido (tal como cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo) de 0 a 40°C en presencia o ausencia de un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico y tetrahidrofurano) o sin un disolvente en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina) y el anhídrido de ácido mixto resultante se hace reaccionar con una amina de 0 a 40°C en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico y tetrahidrofurano).

10 (3) A procedimiento que usa un agente de condensación se realiza, por ejemplo, de una manera tal que se someten ácido carboxílico y una amina a una reacción de 0 a 40 °C con o sin 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) usando un agente de condensación (tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico en presencia o ausencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminilina y dimetilaminopiridina) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico y tetrahidrofurano) o sin un disolvente.

Se prefiere que todas las reacciones (1), (2) y (3) se realicen en una atmósfera de gas inerte (tal como argón y nitrógeno) en una condición anhidra.

15 La reacción de desprotección de un grupo protector para hidroxilo o amino es conocida y sus ejemplos son como se indican a continuación.

(1) una reacción de hidrolización con un metal alcalino;

(2) una reacción de desprotección en una condición ácida;

(3) una reacción de desprotección por hidrogenólisis;

(4) una reacción de desprotección de sililo;

20 (5) una reacción de desprotección usando metal; y

(6) una reacción de desprotección usando un metal orgánico.

Los métodos se ilustrarán específicamente como se indica a continuación.

25 (1) Una reacción de desprotección usando un alcalino se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C usando un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio), un hidróxido de un metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario e hidróxido de calcio), un carbonato (tal como carbonato sódico y carbonato potásico), una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (tal como metanol, tetrahidrofurano y dioxano).

30 (2) Una reacción de desprotección en una condición ácida se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 100°C en un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico), un ácido inorgánico (ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (tal como bromuro de hidrógeno/ácido acético) en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo y anisol).

35 (3) Una reacción de desprotección por hidrogenólisis se realiza, por ejemplo, a la temperatura de 0 a 200°C en una atmósfera de hidrógeno de presión normal o alta presión o, en presencia de formiato amónico, en presencia de catalizador [tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, hidróxido de platino, óxido de platino y níquel Raney) en un disolvente (tal como uno de tipo éter (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dietílico), uno de tipo alcohol (tal como metanol y etanol), uno de tipo benceno (tal como benceno y tolueno), a uno de tipo cetona (tal como acetona y metil etil cetona), uno de tipo nitrilo (tal como acetonitrilo), uno de tipo amida (tal como dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto que comprende dos de los mismos].

40 (4) Una reacción de desprotección de sililo se realiza, por ejemplo, a la temperatura de 0 a 40°C usando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico miscible en agua (tal como tetrahidrofurano y acetonitrilo).

(5) Una reacción de desprotección usando un metal se realiza, por ejemplo, a la temperatura de 0 a 40°C con o sin onda ultrasónica en presencia de cinc en polvo en un disolvente ácido (tal como ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 y una solución mixta de una solución de los mismos con un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano).

45 (6) Una reacción de desprotección usando un complejo metálico se realiza, por ejemplo, a la temperatura de 0 a 40°C usando un complejo metálico (tal como tetraquitrifenilfosfina paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato paladio (II) y cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio (I)) en presencia o ausencia de un agente de fosfina (tal como trifenil fosfina) en presencia de un reactivo trampa (tal como tributilestaño hidruro, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina y pirrolidina), un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido fórmico y ácido 2-etilhexanoico) y/o una sal de ácido orgánico (tal como 2-etilhexanoato sódico y 2-etilhexanoato potásico) en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano y etanol), agua o un disolvente mixto de los mismos.

50 El grupo protector para hidroxilo incluye grupos tales como metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropiranilo (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo, aliloxicarbonilo (Alloc) y 2,2,2-

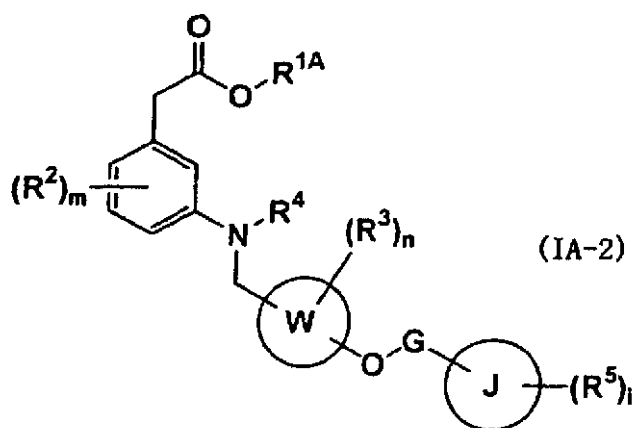
tricloroetoxicarbonilo (Troc).

El grupo protector de amino incluye tales como benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, aliloxicarbonil (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonil (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo, benciloximetil (BOM) y 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y similares.

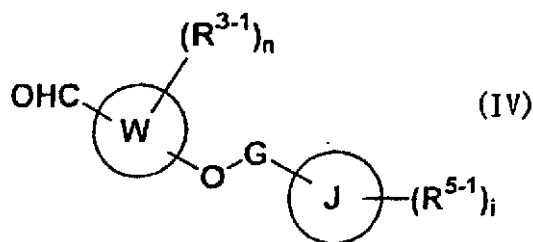
5 Con respecto al grupo protector para hidroxilo y para amino, no existe limitación particular a los anteriores en la medida en el un grupo que sea capaz de separarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, una reacción de desprotección puede realizarse por un método mencionado en "T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999"

10 Como entenderán fácilmente las personas expertas en la materia, el compuesto que es objeto de la presente invención es capaz de producirse fácilmente usando las reacciones adecuadas entre las reacciones de desprotección.

(b) Un compuesto de fórmula (IA) en el que E representa  $-CH_2-$  o, en otras palabras, un compuesto representado por la fórmula (IA-2)



15 (en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (II-1) o la fórmula (II-2) y un compuesto representado por la fórmula (IV)

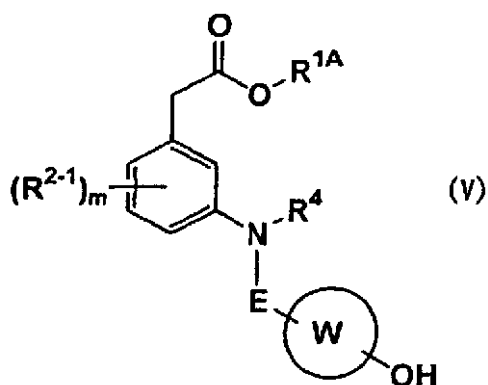


(en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) para una reacción de aminación reductora.

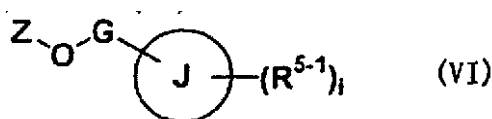
20 La reacción de aminación reductora es conocida y, por ejemplo, se realiza a la temperatura de 0 a 40°C en presencia de un agente reductor (tal como triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y borohidruro sódico) en un disolvente orgánico (tal como dicloroetano, diclorometano, dimetilformamida, ácido acético y mezclas de los mismos).

25 (c) Un compuesto representado por la fórmula (IA) también puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (V)





(en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (VI)

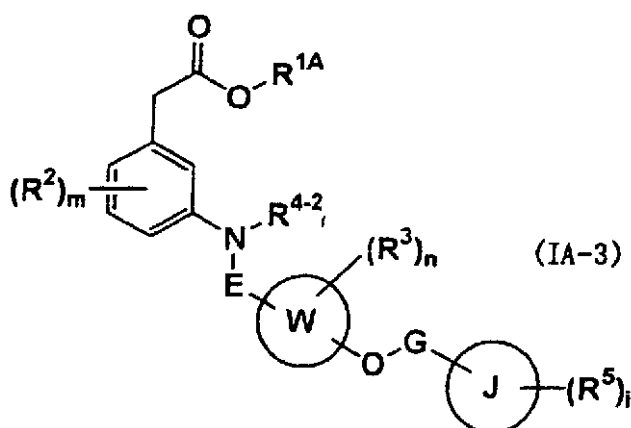


5 (en la fórmula, Z es un grupo saliente o un átomo de hidrógeno y todos los otros símbolos tienen el mismo significado que los definidos anteriormente) por una reacción de esterificación.

10 La reacción de esterificación es conocida y, cuando se usa un compuesto representado por la fórmula (VI) en el que Z es un grupo saliente, se realiza, por ejemplo, de 0°C a la temperatura de reflujo en presencia de hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario e hidróxido de calcio) un carbonato (tal como carbonato de cesio, carbonato sódico y carbonato potásico), un hidruro de metal alcalino (tal como hidruro sódico e hidruro potásico), una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano y metil *tert*-butil éter).

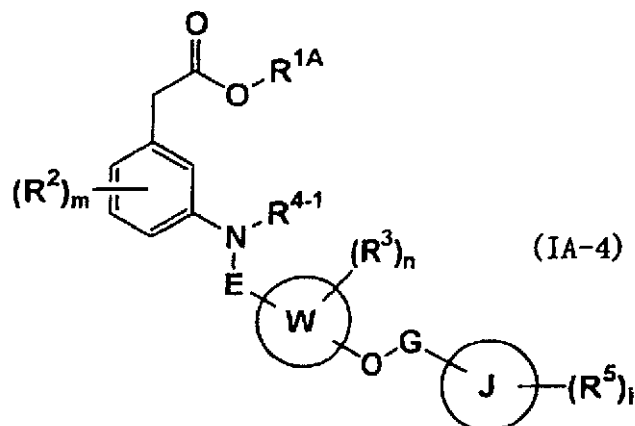
15 Cuando se usa un compuesto representado por la fórmula (VI), en el que Z es un átomo de hidrógeno, se realiza, por ejemplo, de 0 a 60°C en presencia de un compuesto de azo (tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina y 1,1'-azobis(*N,N*-dimetilformamida) y un compuesto de fosfina (tal como trifenil fosfina, tributil fosfina, trimetil fosfina y trifenilfosfina soportada con polímero) en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno y tolueno).

(d) Un compuesto en que R<sup>4</sup> es R<sup>4-2</sup> o, en otras palabras, un compuesto representado por la fórmula (IA-3)



20

(en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (IA-4)

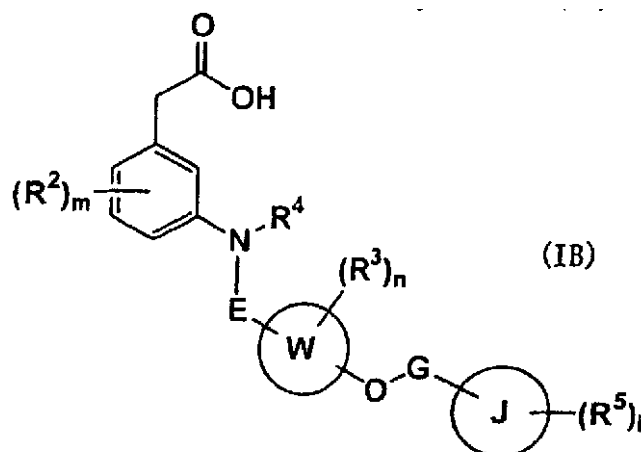


(en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) a una reacción de *N*-alquilación.

5 Una reacción de *N*-alquilación es conocida y es capaz de realizarse mediante una reacción, por ejemplo, de 0 a 40 °C usando un haluro de alquilo (C<sub>1-6</sub>) o un haluro de bencilo en presencia de un carbonato (tal como carbonato de cesio, carbonato sódico y carbonato potásico) en un disolvente orgánico (tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, éter dietílico y tetrahidrofurano).

10 En el caso de un compuesto en el que E en fórmula (IA-4) es -SO<sub>2</sub>-, también puede realizarse, por ejemplo, de 0 a 60 °C usando un alcohol de alquilo C<sub>1-6</sub> o alcohol bencílico en presencia de un compuesto azo (tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina y 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) y un compuesto de fosfina (tal como trifenil fosfina, tributil fosfina, trimetil fosfina y trifenil fosfina soportada con polímero) en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno y tolueno).

15 [II] En el caso de un compuesto en el que R<sup>1</sup> en la fórmula (I) representa un átomo de halógeno o, en otras palabras, un compuesto representado por la fórmula (IB)



20 (en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (IA) a una reacción de desprotección de un grupo protector para un carboxilo seguido de, someter a una reacción de desprotección de un grupo protector para hidroxilo o amino, si se necesita.

La reacción de desprotección de carbonilo es bien conocida y sus ejemplos son como se indican a continuación.

- (1) Hidrólisis con un alcalino,
- (2) una reacción de desprotección en una condición ácida,
- 25 (3) una reacción de desprotección por hidrogenólisis y
- (4) una reacción de desprotección usando metal.

Dichos métodos se ilustrarán de manera específica como se indica a continuación.

5 (1) Una reacción de desprotección usando un grupo alcalino se realiza, por ejemplo, a la temperatura de 0 a 40°C usando un hidróxido de un metal alcalino (tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario e hidróxido de calcio), a carbonato (tal como carbonato sódico y carbonato potásico), una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (tal como metanol, tetrahidrofurano y dioxano).

10 (2) Una reacción de desprotección en una condición ácida se realiza, por ejemplo, a la temperatura de 0 a 100°C en un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico), un ácido inorgánico (ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (tal como bromuro de hidrógeno/ácido acético) en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo y anisol).

15 (3) Una reacción de desprotección por hidrogenólisis se realiza, por ejemplo, a la temperatura de 0 a 200°C en una atmósfera de hidrógeno a presión normal, alta presión o en presencia de formiato amónico en presencia de un catalizador (tal como paladio-carbono, paladio negro, hidróxido de paladio, óxido de platino y níquel Raney), en un disolvente (tal como uno de tipo éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dietílico), uno de tipo alcohol (por ejemplo, metanol y etanol), uno de tipo benceno (por ejemplo, benceno y tolueno), uno de tipo cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), uno de tipo nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo), uno de tipo amida (tal como dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto que comprende dos o más de los mismos).

20 (4) Una reacción de desprotección que usa un metal se realiza, por ejemplo, a la temperatura de 0 a 40 °C, con o sin onda ultrasónica en presencia de cinc en polvo en un disolvente ácido (tal como tampón de ácido acético de pH 4,2 a 7,2 o mezcla del tampón y un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano).

Como los expertos en la materia entenderán fácilmente el compuesto que es objeto de la presente invención puede producirse fácilmente usando las adecuadas entre las reacciones de desprotección.

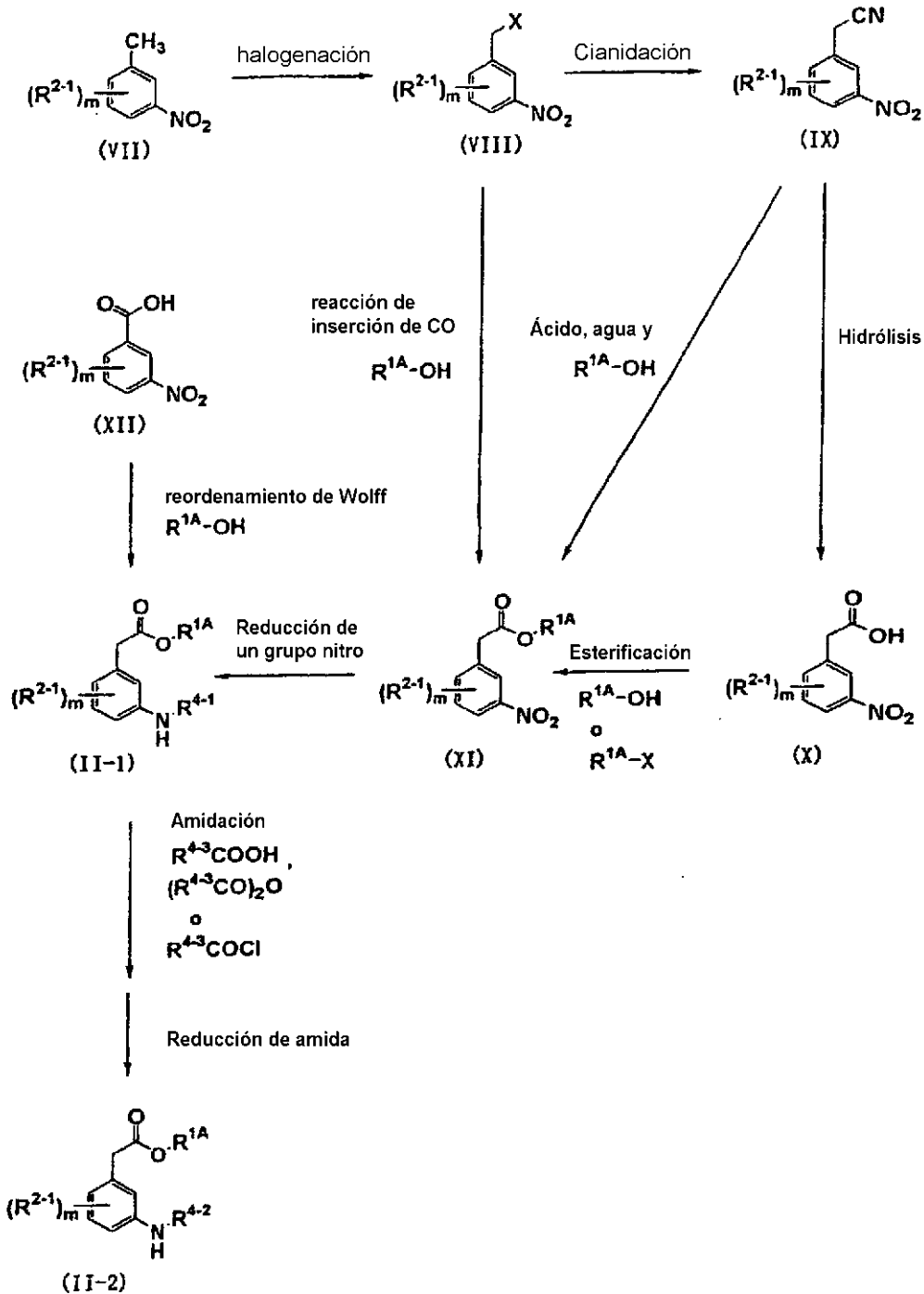
Una reacción de desprotección de hidroxilo o amino puede realizarse por los mismos métodos que se han mencionado anteriormente.

25 Los compuestos representados por las fórmulas (II-1), (II-2), (III), (IV), (V) y (VI) son *per se* conocidos o pueden prepararse fácilmente por métodos conocidos.

Por ejemplo, los compuestos representados por las fórmulas (II-1) y (II-2) pueden producirse por los procedimientos que se muestran en la siguiente fórmula 1 de etapa de reacción.

30 En la etapa de reacción, X representa un átomo de halógeno, R<sup>4-3</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub> o fenilo y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

**Fórmula 1 de la Etapa de Reacción**



En la fórmula 1 de la etapa de reacción anterior, los compuestos representados por las fórmulas (VII) y (XII) usado como materiales de partida son o conocidos o pueden producirse fácilmente por métodos conocidos.

5 En cada una de las reacciones mencionadas en la presente memoria, el producto de reacción puede purificarse por un método de purificación convencional, tal como destilación a presión ordinaria o cromatografía líquida de alto rendimiento, cromatografía de capa fina o cromatografía en columna usando gel de sílice o silicato de magnesio y recristalización. La purificación puede realizarse para cada reacción o después de completar algunas reacciones.

[Actividad farmacológica del compuesto de la presente invención]

10 En lo sucesivo en la presente memoria, se explicarán ejemplos experimentales que evalúan la actividad de los compuestos de la presente invención para el receptor DP. Aunque el procedimiento para la medición se menciona, por

ejemplo, en la memoria del documento WO 96/23066, los inventores de la presente invención realizaron varias mejoras con el fin de medir la actividad de la sustancia de ensayo para el receptor DP de forma fácil y precisa. Para ser más específicos, como se muestra en los siguientes ejemplos experimentales, se condujeron usando células de ovario de hámster Chino (CHO) que expresan de forma estable el receptor DP humano.

5 (i) Unión a ligando usando células que expresan el receptor DP prostanoide.

Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor DP humano se cultivaron y, de acuerdo con un procedimiento común, se preparó una fracción de membrana.

10 La fracción de membrana (50  $\mu$ l) (contenido de proteína: 40 a 150  $\mu$ g), 100  $\mu$ l de un tampón de ensayo (25 mmol/l de HEPES/NaOH que contiene 1 mmol/l de EDTA, 5 mmol/l de  $Mg^{2+}$  y 10 mmol/l de  $Mn^{2+}$ ; pH 7,4), 1  $\mu$ l de un vehículo (dimetilsulfóxido; DMSO) o el compuesto de la presente invención (concentración final de DMSO: 0,5%) y 50  $\mu$ l de 10 mmol/l de [ $^3$ H]PGD<sub>2</sub> (concentración final: 2,5 mmol/l) se añadieron a un tubo de polietileno y se incubó una mezcla de incubación a temperatura ambiente. En un grupo de unión inespecífica, se añadieron 2 mmol/l de PGD<sub>2</sub> en lugar del vehículo (concentración final de PGD<sub>2</sub>: 10  $\mu$ mol/l). Veinte minutos más tarde, se añadió 1 ml de tampón de lavado enfriado con hielo (10 mmol/l de tampón Tris-HCl que contiene albúmina sérica bovina (BSA) al 0,01% y 10 mmol/l de NaCl; pH 7,4) al tubo para terminar la reacción. Inmediatamente, la fracción de membrana se recogió en un filtro de fibra de vidrio (GF/B) mediante filtración en presión reducida. La fracción de membrana en el filtro de fibra de vidrio se lavó una vez con aproximadamente 2 ml de tampón de lavado y el filtro de fibra de vidrio se secó. El filtro de fibra de vidrio seco se colocó en un vial de vidrio, se añadió un cocktail de escintilación líquido al mismo y se midió la radiactividad mediante un contador de escintilación líquida.

20 Se calculó una unión específica de [ $^3$ H]-PGD<sub>2</sub> al receptor DP restando la radiactividad en el grupo de unión inespecífica de aquella en los grupos diferentes al grupo de unión inespecífica. Se calculó una inhibición mediante el compuesto de la presente invención en base a la unión específica de [ $^3$ H]-PGD<sub>2</sub> en el vehículo y los grupos de la presente invención. El valor de K<sub>i</sub> (constante de disociación del compuesto de la presente invención) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula usando el valor de CI<sub>50</sub> estimado (concentración del compuesto de la presente invención necesaria para inhibir la unión específica en el grupo de vehículo en el 50%).

$$K_i = CI_{50} / (1 + ([L]^* / K_d))$$

[L]\*: Concentración de [ $^3$ H]-PGD<sub>2</sub> (2,5 nmol/l).

K<sub>d</sub>: Constante de disociación de [ $^3$ H]-PGD<sub>2</sub>.

30 El valor de K<sub>d</sub> de [ $^3$ H]-PGD<sub>2</sub> se estimó a partir de un análisis de regresión no lineal después de calcular las uniones específicas de [ $^3$ H]-PGD<sub>2</sub> tras la adición de diversas concentraciones de [ $^3$ H]-PGD<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente.

A partir de los resultados de la medición anterior, se observó que los compuestos de la presente invención se unieron de forma marcada al receptor DP a los valores de K<sub>i</sub> de no más de 10  $\mu$ mol/l.

(ii) Medición de la actividad antagonista frente al receptor DP usando células que expresan el receptor DP prostanoide.

35 Células CHO que expresan de forma estable el receptor DP humano se construyeron, se sembraron en una placa de cultivo de 24 pocillos a una densidad celular de  $1 \times 10^5$  células/pocillo y se incubaron a 37°C durante 2 días en CO<sub>2</sub> al 5%. Cada pocillo se lavó con 500  $\mu$ l de MEM (medio esencial mínimo) y las células se incubaron a 37°C durante 10 minutos después de añadir 500  $\mu$ l de MEM que contenía 2  $\mu$ mol/l de diclofenaco. Después de eliminar el sobrenadante mediante aspiración, se añadieron 450  $\mu$ l de un MEM que contenía 1 mmol/l de 3-isobutil-1-metilxantina, 2  $\mu$ mol/l de diclofenaco y BSA al 1% (medio de ensayo), seguido por incubación a 37°C durante 10 minutos. La reacción se inició mediante la adición de 50  $\mu$ l de un medio de ensayo que contenía PGD<sub>2</sub> y vehículo o un medio de ensayo que contenía PGD<sub>2</sub> y el compuesto de la presente invención (concentración final de PGD<sub>2</sub>: 10 nmol/l), seguido por incubación a 37°C. Diez minutos más tarde, se añadieron 500  $\mu$ l de ácido tricloroacético enfriado con hielo (TCA, 10% p/v) para terminar la reacción. Después de congelar (-80°C) y descongelar la mezcla de reacción una vez, las células se desprendieron de la misma usando un raspador celular seguido por centrifugación a 13.000 rpm durante 3 minutos. El sobrenadante resultante se recogió y se determinó la concentración de AMPc en el sobrenadante mediante un radioinmunoensayo usando un kit de ensayo de AMPc (fabricado por Amersham). Por tanto, se añadió un tampón del kit de ensayo de [ $^{125}$ I]AMPc a una alícuota de 125  $\mu$ l del sobrenadante preparado anteriormente para que el volumen fuera de 500  $\mu$ l y la solución resultante se mezcló con 1 ml de 0,5 mol/l de tri-*n*-octilamina en cloroformo. Después de la extracción de TCA en una capa de cloroformo, se cuantificó la cantidad de AMPc en una capa acuosa de acuerdo con el procedimiento mencionado en el kit de ensayo de [ $^{125}$ I]AMPc.

55 La potencia de la actividad antagonista del compuesto de la presente invención para el receptor DP se expresó como un valor de CI<sub>50</sub> (una concentración del compuesto de la presente invención que es necesaria para suprimir la producción de AMPc en ausencia del compuesto de la presente invención en el 50%). El valor de CI<sub>50</sub> se calculó a partir del porcentaje inhibitor de la producción de AMPc obtenido por 10 nmol/l de PGD<sub>2</sub>, en el cual PGD<sub>2</sub> provocó una producción de AMPc submáxima.

A partir de los resultados de medición mencionados anteriormente, se observó que los compuestos de la presente invención antagonizaban de forma marcada el receptor DP a los valores de  $CI_{50}$  de no más de 10  $\mu\text{mol/l}$ .

[Toxicidad]

5 La toxicidad del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) es suficientemente baja y se confirmó que era suficientemente segura para usarse como un agente farmacéutico.

Aplicabilidad Industrial

[Aplicación a agentes farmacéuticos]

10 Debido a que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) se unen a receptores DP y muestran actividad antagonista, se cree que los mismos son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades provocadas por la activación del receptor DP tales como enfermedad alérgica (tal como rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de mastocitos, shock anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eccema, granos, aspergilosis pulmonar  
15 enfermedad alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis por contacto, enfermedades acompañadas de picor (tales como dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis por contacto), enfermedades (tales como cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan de forma secundaria como un resultado del comportamiento acompañado de picor (tal como arañazos y golpes), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, trastorno cerebral traumático, hepatopatía, rechazo de injerto, artritis reumatoide crónica, pleuresía, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis  
20 ulcerativa y síndrome del intestino irritable. Los mismos también participan en el sueño y la agregación plaquetaria y se cree que son útiles también para esas enfermedades.

Entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), ya que los compuestos que se unen débilmente a sustancias diferentes a los receptores DP no expresan otra actividad, los mismos pueden ser agentes farmacéuticos que tienen pocos efectos secundarios.

25 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) se puede administrar como una preparación combinada combinándolo con otros agentes farmacéuticos con el propósito de

- 1) complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto,
- 2) mejorar la farmacocinética y absorción y reducción de dosis del compuesto y/o
- 3) reducir el efecto secundario del compuesto.

30 La preparación combinada del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) con otros agentes farmacéuticos se puede administrar en una forma de un agente compuesto en el cual ambos componentes se forman en compuesto en una preparación o pueden estar en una forma en la que los mismos se administren por medio de preparaciones separadas. El caso de administración por medio de preparaciones separadas incluye una administración simultánea y administraciones con diferencia de tiempo. En el caso de administraciones con diferencia  
35 de tiempo, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) se puede administrar en primer lugar seguido por la administración del otro agente farmacéutico o el otro agente farmacéutico se puede administrar en primer lugar seguido por la administración del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I). Los procedimientos para cada una de las administraciones son iguales o diferentes.

40 No existe una limitación particular para las enfermedades que muestran efecto de prevención y/o tratamiento por la preparación combinada mencionada anteriormente, en la medida en que sea una enfermedad en la que el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) esté complementado y/o potenciado.

45 El otro agente farmacéutico para complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) para rinitis alérgica incluye tales como agente antihistamínico, supresor de la liberación de mediador, inhibidor de la tromboxano sintetasa, antagonista del receptor A2 de tromboxano, antagonista del receptor de leucotrieno, esteroide, estimulante del receptor de  $\alpha$ -adrenalina, derivado de xantina, agente anticolinérgico y supresor de la monóxido de nitrógeno sintetasa.

50 El otro agente farmacéutico para complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) para conjuntivitis alérgica incluye tales como antagonistas del receptor de leucotrieno, agente antihistamínico, supresor de la liberación de mediador, agente antiinflamatorio no esteroideo, prostaglandinas, esteroides e inhibidor de la monóxido de nitrógeno sintetasa.

55 El agente antihistamínico incluye tales como fumarato de ketotifeno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, oxatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NTP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andrast, auranofina y acrivastina.

El supresor de la liberación de mediador incluye tales como tranilast, cromoglicato de sodio, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast y pemirolast de potasio.

Los ejemplos del supresor de las enzimas para la síntesis de tromboxano son clorhidrato de ozagrel e imitorodast sódico.

5 El antagonista del receptor A<sub>2</sub> de tromboxano incluye tales como seratrodist, ramatroban, domitroban de hidrato de calcio y KT-2-962.

El antagonista para el receptor de leucotrieno incluye tales como hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, MCC-847, KCA-757, CS-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIL-284 y ONO-4057.

10 El agente esteroide, según su aplicación externa, incluye tales como propionato de clobetasol, acetato de diflorasona, fluocinonida, furancarboxilato de mometasona, dipropionato de betametasona, propionato butirato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato butirato de hidrocortisona, propionato de deprodona, 15 propionato valerato de prednisolona, acetónido de fluocinolona, propionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, propionato de alclometasona, valerato de clobetasol, prednisolona, propionato de beclometasona y fludrocortida.

20 El agente para uso oral y para inyección incluye tales como acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, acetato de butil prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona y betametasona.

25 El agente de inhalación incluye tales como propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitoato de dexametasona, furancarboxilato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona y succinato sódico de metilprednisolona.

El derivado de xantina incluye tales como aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina y diprofilina.

30 El agente anticolinérgico incluye tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropio, temiberin, bromuro de tiotropio y levatropato (UK-112166).

35 El agente anti-inflamatorio no esteroideo incluye tales como sasapirina, salicilato de sodio, aspirina, compuesto de aspirina dialuminato, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamac, felbinaco, diclofenaco, tolmetina sódica, clinoril, fenbufen, nabumetona, proglumetacina, farnesil indometacina, acetaminofeno, maleato de proglumetacina, amfenaco sódico, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, axetil flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, ketofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxiam, pomada de NapagelN, epirizol, clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, emorfazona, sulpirina, migrenina, salidon, Sedes G, Amipilo-N, Solbon, remedio de tipo pirazolona para resfriado común, paracetamol, fenacetina, mesilato de dimetotiacina, agente en compuesto con simetrida y remedio de tipo no pirazolona para resfriado común.

40 Las prostaglandinas (en lo sucesivo en la presente memoria, abreviadas como PG) incluyen tales como un agonista para el receptor de PG y un antagonista para el receptor de PG.

El receptor de PG incluye tales como receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP y CRTH2), receptor de PGF (FP), receptor de PGI (IP) y receptor de TX (TP).

45 No existe una limitación particular para la proporción en peso del compuesto representado por la fórmula (I) a otros agentes farmacéuticos.

Con respecto a otros agentes farmacéuticos, se pueden formar en compuestos y administrar cualquiera de dos o más.

50 Con respecto a otros agentes farmacéuticos que complementan y/o potencian el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto representado por la fórmula (I), se incluyen no sólo aquellos que se han encontrado hasta ahora sino también aquellos que se encontrarán en el futuro en base al mecanismo mencionado anteriormente.

55 Cuando el compuesto representado por la fórmula (I) o sal no tóxica del mismo usado en la presente invención o una preparación combinada del compuesto representado por la fórmula (I) con otro agente farmacéutico se usa con el propósito mencionado anteriormente, habitualmente se administra por vía sistémica o por vía tópica en una forma oral o parenteral.

5 Aunque la dosis varía dependiendo de la edad, peso corporal, síntoma, efecto terapéutico, procedimiento de administración, tiempo de tratamiento y similares, habitualmente se administra por vía oral dentro de un intervalo de 1 mg a 1.000 mg para una administración a un adulto desde una hasta varias veces al día; por vía parenteral (preferentemente, como un agente nasal, colirio o pomada) dentro de un intervalo de 1 mg a 100 mg para una administración a un adulto desde una hasta varias veces al día; o por vía intravenosa dentro de un intervalo de 1 a 24 horas por día de una manera sostenida.

No hace falta decir que la dosis varía en diversas condiciones como se ha descrito anteriormente y por consiguiente, que en algunos casos, menos dosis de la anterior puede ser suficiente mientras que, en otros casos, puede ser necesaria más dosis que el intervalo anterior.

10 En la administración del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal no tóxica del mismo o una preparación combinada del compuesto representado por la fórmula (I) con otro agente farmacéutico, se usa como una composición sólida, composición líquida y otra composición para administración oral o como una inyección, agente para aplicación externa, supositorio y similares para la administración parenteral.

15 La composición sólida para administración oral incluye tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvo diluido y gránulos.

Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

20 En una composición sólida de este tipo, una o más sustancias activas se mezclan con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y metasilicato aluminato de magnesio. La composición puede contener un aditivo que es diferente al diluyente inerte mediante un procedimiento convencional tal como un lubricante tal como estearato de magnesio, un agente disgregante tal como glicolato de celulosa de calcio, un estabilizante tal como lactosa y un agente solubilizante tal como ácido glutámico y ácido aspártico. El comprimido o píldora, si es necesario, se puede revestir con película de una sustancia soluble por vía intragástrica o entérica tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o se puede revestir con dos o más capas. La cápsula de una sustancia que es capaz de absorberse tal como gelatina también está incluida.

25 La composición líquida para administración oral incluye tales como emulsión/suspensión, solución, jarabe y elixir farmacéuticamente aceptables. En una composición líquida de este tipo, se incluye una o más sustancias activas en un diluyente inerte usado comúnmente (tal como agua pura y etanol). Además del diluyente inerte, la composición puede contener un adyuvante tal como un humectante y un agente de suspensión, edulcorante, saporífero, agente aromático y agente antiséptico.

30 Otra composición para administración oral incluye un agente de pulverización que contiene una o más sustancias activas y se formula mediante un procedimiento conocido *per se*. Además del diluyente inerte, la composición puede contener un estabilizante tal como sulfito de hidrógeno de sodio y un tampón que proporciona isotonicidad tal como un agente de isotonicidad (tal como cloruro de sodio, citrato de sodio y ácido cítrico). El procedimiento para la preparación de agentes de pulverización se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos N° 2.868.691 y N° 3.095.355 en detalle.

35 La inyección parenteral de acuerdo con la presente invención incluye solución, suspensión y emulsión acuosa y/o no acuosa aséptica. La solución y suspensión acuosa incluye tales como agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. La solución y suspensión no acuosa incluye tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva, alcohol tal como etanol y Polisorbato 80 (Marca Registrada). También es posible que la solución, suspensión y emulsión acuosa o no acuosa aséptica se mezclen y usen. Una composición de este tipo puede contener además adyuvantes tales como agente antiséptico, humectante, emulsificante, de dispersión, agente estabilizante (tal como lactosa) y solubilizante (tal como ácido glutámico y ácido aspártico). Los mismos se esterilizan mediante, por ejemplo, filtración haciéndolos pasar a través de un filtro de fijación de bacterias, formación de compuesto con un desinfectante o radiación. Los mismos también se pueden usar de una manera tal que se prepare una composición sólida aséptica y, antes del uso como un producto liofilizado por ejemplo, los mismos se disuelven en agua esterilizada o destilada aséptica para inyección o en otros disolventes.

40 Una forma de administración de colirio para administración parenteral incluye colirios, colirios de tipo suspensión, colirios de tipo emulsión, colirios que se disuelven ante el uso y ungüento ocular.

45 Tales colirios se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento conocido. Por ejemplo, en el caso de los colirios, se seleccionan y se preparan apropiadamente de acuerdo con la necesidad un agente de isotonicidad (tal como cloruro de sodio y glicerol concentrado), un agente tampón (tal como fosfato de sodio y acetato de sodio), un tensioactivo (tal como Polisorbato 80 (marca comercial), polioxil estearato 40 y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno), estabilizante (tal como citrato de sodio y edetato de sodio), agente antiséptico (tal como cloruro de benzalconio y parabeno) y similares. Los mismos se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante una operación aséptica.

55 El agente de inhalación para administración parenteral incluye una preparación en aerosol, polvo para inhalación y líquido para inhalación. El líquido para inhalación puede ser de una forma tal que, durante el uso, el



ingrediente se disuelve o suspende en agua o en otro medio apropiado.

Tales agentes de inhalación se preparan de acuerdo con un procedimiento conocido.

5 Por ejemplo, en el caso de líquido para inhalación, se seleccionan apropiadamente y preparan de acuerdo con la necesidad un agente antiséptico (tal como cloruro de benzalconio y parabeno), agente colorante, tampón (tal como fosfato de sodio y acetato de sodio), agente de isotonicidad (tal como cloruro de sodio y glicerol concentrado), espesante (tal como polímero de carboxivinilo), promotor de la absorción y similares.

10 En el caso de polvo para inhalación, se seleccionan apropiadamente y se preparan de acuerdo con la necesidad un lubricante (tal como ácido esteárico y sal del mismo), aglutinante (tal como almidón y dextrina), excipiente (tal como lactosa y celulosa), agente colorante, antiséptico (tal como cloruro de benzalconio y parabeno), promotor de la absorción y similares.

En la administración del líquido para inhalación, habitualmente se usa un dispositivo de pulverización (tal como atomizador y nebulizador) mientras, en la administración del polvo para inhalación, habitualmente se usa un dispositivo de administración para inhalación de un agente farmacéutico en polvo.

15 Otra composición para administración parenteral incluye una o más sustancias activas y solución externa, ungüento, linimento, supositorio para administración intrarrectal, supositorio vaginal para administración intravaginal y similares que se formulan mediante un procedimiento convencional.

### Mejor modo de realizar la Invención

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia ilustran la presente invención, pero no limitan la presente invención.

20 Los disolventes en los paréntesis muestran el desarrollo o los disolventes de elusión y las proporciones de los disolventes se usan en volumen en separaciones cromatográficas o TLC. Los disolventes en los paréntesis en RMN muestran los disolventes para medición.

Ejemplo de Referencia 1: *N*-formil-2-fluoroanilina

25 A un anhídrido acético (15,5 ml) se le añadió gota a gota ácido fórmico (6,1 ml) a 0 grados en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 50 grados durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tetrahidrofurano (THF; 10 ml). A la solución diluida se le añadió 2-fluoroanilina (5,56 g) en THF (20 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

30 El compuesto del título obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC: Rf 0,70 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo de Referencia 2: *N*-metil-2-fluoroanilina

35 A una solución del compuesto preparada en el Ejemplo de Referencia 1 en THF anhidro (25 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1 M de THF; 125 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 50 grados durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (30 ml) y cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (10 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 60 grados durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró a través de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió un disolvente mixto (hexano:acetato de etilo = 10:1) y después se filtró a través de gel de sílice.

40 El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (6,45 g) que tenían los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,85 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,00-6,91 (m, 2H), 6,80-6,55 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 2,82 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 3: (2S)-3-(*N*-(2-fluorofenil)-*N*-metilamino)-1,2-propanodiol

45 Una mezcla del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 2 (1,24 g), (R)-(+)-glicidol (1,11 g, Aldrich, 98% de ee) y etanol (1 ml) se agitó a 50 grados durante 12 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos. El compuesto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo de Referencia 4: (2S)-2-hidroximetil-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

50 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 3 en dimetilformamida anhidra (DMF; 10 ml) se le añadió *t*-butóxido potásico (1,68 g) en un baño de agua, la mezcla se agitó a 80 grados durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución

acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título (1,55 g, 97,6% de ee) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

- 5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90-6,79 (m, 2H), 6,70-6,60 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,82 (dd, *J* = 13,0, 4,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 13,0, 4,2 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 11,4, 5,4 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H).

La pureza óptica del compuesto del título se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Columna: CHIRALCEL OD (Daicel Chemical Industries Ltd.), 0,46 cmφ x 25 cm, Caudal: 1 ml/minuto

Disolvente: hexano:2-propanol = 93:7,

- 10 Longitud de honda detectada: 254 nm,

Tiempo de retención: 30,70 minutos,

Temperatura: 24 grados.

Ejemplo de Referencia 5: (2S)-2-mesiloximetil-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

- 15 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 4 (20 g) en tolueno (80 ml) se le añadió trietilamina (23 ml). La mezcla se enfrió a 5 grados. A la mezcla se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (9,5 ml) y la mezcla se agitó a 5 grados durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente,

- 20 se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró a través de Celite (marca registrada). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos. El compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

TLC: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,88 (m, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,75-6,65 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,27 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

- 25 Ejemplo de Referencia 6: éster metílico del ácido 4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoico

- 30 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 5 y éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico (23,2 g) en DMF (200 ml) se le añadió carbonato potásico (38,3 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 grados durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y después se extrajo con un disolvente mixto (acetato de etilo:hexano = 1:2). La capa orgánica de lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró a través de Celite (marca registrada). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos. El compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

TLC: Rf 0,62 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

- 35 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99(d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,94-6,79 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,39 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 7: ácido 4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoico

- 40 El compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 6 se disolvió en metanol (150 ml) y THF (150 ml). A la solución se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se lavó con un disolvente mixto (acetato de etilo:hexano = 1:2). La capa acuosa se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 2 N (260 ml) y el cristal que apareció se recogió por filtración. El material filtrado se lavó con agua, se secó a presión reducida durante 2 días para dar el compuesto del título (39 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,13 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

- 45 Ejemplo de Referencia 8: cloruro de 4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoílo

- 50 A una solución del compuesto en el Ejemplo de Referencia 7 (5 g) en dimetoxietano (21 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (2,75 ml) en una atmósfera de argón, la mezcla se agitó a 40 grados durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (4,7 g) que tenía los siguientes datos físicos. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,16-6,95 (m, 4H), 5,07-4,96 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,87 (dd, *J* = 12,9, 2,1 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 12,9, 10,5 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 9: éster metílico del ácido 3-aminofenilacético

Se enfrió metanol (20 ml) a -10 grados en una atmósfera de argón. Al disolvente se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,31 ml) y una solución de ácido 3-aminofenilacético (3,00 g) en metanol (25 ml) y la mezcla se agitó a -10 ~ 0 grados durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (3,90 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 1:1); RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69-6,57 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).

Ejemplo 1: éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)fenilacético

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9 (165 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió piridina (161 µl) en una atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 8 (350 mg) en cloruro de metileno (2,5 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 0 grados durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió metanol y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (447 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,23 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 1(1)~1(15)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando aminas correspondientes en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9.

Ejemplo 1(1): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-clorofenilacético

TLC: Rf 0,27 (acetato de etilo:hexano = 3:7);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10-6,98 (m, 3H), 6,94-6,80 (m, 2H), 6,78-6,66 (m, 2H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 1(2): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético

TLC: Rf 0,15 (acetato de etilo:hexano = 3:7);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,93-6,81 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 1(3): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-metilfenilacético

TLC: Rf 0,17 (acetato de etilo:hexano = 3:7);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H),

4,30 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 1(4): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-metilfenilacético

TLC: Rf 0,68 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,92-6,80 (m, 3H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 12,0, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 1(5): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-clorofenilacético

TLC: Rf 0,29 (acetato de etilo:tolueno =1:9);

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 1(6): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-hidroxifenilacético

TLC. Rf 0,56 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,96-6,80 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo 1(7): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-metoxifenilacético

15 TLC: Rf 0,55 (acetato de etilo:hexano= 1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50-8,42 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,92-

6,81 (m, 3H), 6,76-6,68 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

20 Ejemplo 1(8): éster metílico del ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-clorofenilacético

TLC: Rf 0,61 (acetato de etilo:hexano= 1:1);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 1(9): éster metílico del ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metoxi-3-metilfenilacético

TLC: Rf 0,50 (acetato de etilo:hexano = 1 : 1);

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 1(10): éster metílico del ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-hidroxi-3-metilfenilacético

35 TLC: Rf 0,21 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,66-8,58 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

40 Ejemplo 1(11): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-fenoximetilfenilacético TLC: Rf 0,59 (acetato de etilo:hexano - 1:1);

Ejemplo 1(12): éster metílico del ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-cloro-2-fluorofenilo

TLC: Rf 0,71 (acetato de etilo:hexano =1:1);

45 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,76-6,64 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 1(13): éster metílico del ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,47 (acetato de etilo:hexano =1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,10-6,98

(m, 3H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

- 5 Ejemplo 1(14): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,21 (acetato de etilo:hexano = 3:7);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92-6,75 (m, 3H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

10

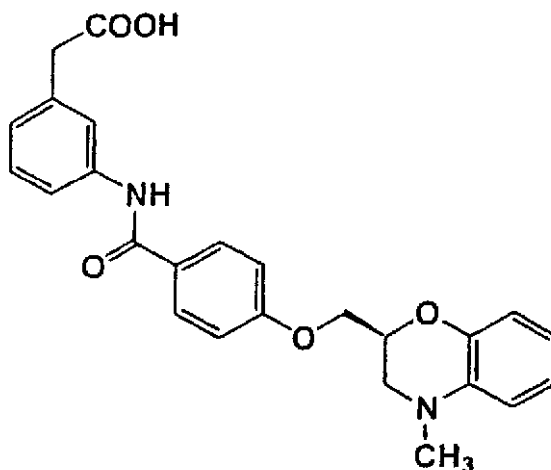
Ejemplo 1(15): éster metílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-metoximetilfenilacético

TLC: Rf 0,26 (acetato de etilo:hexano =1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,44-3,33 (m, 4H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

15

Ejemplo 2: ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)fenilacético



20

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 1 (224 mg) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2,5 ml) y metanol (2,5 ml) se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se lavó con metil *t*-butil éter. La capa acuosa se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1 N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano =1:1 ~ acetato de etilo:metanol =10:1) para dar el compuesto del título (123 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

25

TLC: Rf 0,52 (acetato de etilo:metanol =19:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90-7,78 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H).

30

Ejemplo 2(1)~2(15)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando los compuestos preparados en el Ejemplo 1(1)~1(15).

Ejemplo 2(1): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-clorofenilacético

TLC: Rf 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

35

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08-6,98 (m,

3H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J = 9,6, 4,8$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 9,6, 6,3$  Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,40 (dd,  $J = 12,0, 3,0$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 12,0, 6,9$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 2(2): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético

TLC: Rf 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);

- 5 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,85 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,11 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J = 9,6, 5,1$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 9,6, 6,3$  Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,40 (dd,  $J = 11,4, 3,3$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 11,4, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 2(3): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-metilfenilacético

- 10 TLC: Rf 0,34 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 9,9, 6,6$  Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,40 (dd,  $J = 11,4, 2,7$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 11,4, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 2(4): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-metilfenilacético

- 15 TLC: Rf 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,82 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,92-6,81 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,28 (dd,  $J = 9,9, 5,4$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J = 9,9, 6,6$  Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (dd,  $J = 11,7, 3,3$  Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J = 11,7, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 2(5): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-clorofenilacético

- 20 TLC: Rf 0,46 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,52 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J = 9,9, 5,4$  Hz, 1H), 4,20 (dd,  $J = 9,9, 6,3$  Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (dd,  $J = 11,4, 2,7$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 11,4, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 2(6): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-

- 25 ilmetoxi)benzoilamino)-4-hidroxifenilacético

TLC: Rf 0,28 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,10(s, 1H), 7,86 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,14(d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,08-6,97 (m, 4H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd,  $J = 9,6, 5,1$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 9,6, 6,3$  Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,40 (dd,  $J = 11,7, 3,0$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 11,7, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 2(7): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-

ilmetoxi)benzoilamino)-4-metoxifenilacético

TLC: Rf 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

- 35 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,51-8,44 (m, 2H), 7,85 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,92-6,82 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J = 9,9, 6,6$  Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,40 (dd,  $J = 11,7, 2,7$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 11,7, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 2(8): ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-clorofenilacético

TLC: Rf 0,62 (cloroformo:metanol = 4:1);

- 40 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,86-7,76 (m, 3H), 7,66 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,94-6,80 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,28 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J = 9,9, 6,3$  Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,39 (dd,  $J = 11,4, 2,7$  Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J = 11,4, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 2(9): ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-

ilmetoxi)benzoilamino)-2-metoxi-3-metilfenilacético

TLC: Rf 0,70 (cloroformo : metanol = 4:1);

- 45 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J = 9,9, 6,3$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,40 (dd,  $J = 11,7, 3,0$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 11,7, 6,3$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 2(10): ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-hidroxi-3-metilfenilacético

TLC: Rf 0,22 (cloroformo: metanol = 4:1);

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 2(11): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-fenoximetilfenilacético

TLC: Rf 0,47 (cloroformo:metanol =9:1);

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05-6,92 (m, 5H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,74-6,66 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 2(12): ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-cloro-2-fluorofenil

TLC: Rf 0,37 (cloroformo:metanol = 9 : 1);

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 2(13): ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,50 (cloroformo:metanol = 9 : 1);

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93-6,81 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 2(14): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,28 (cloroformo:metanol = 9:1);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86-7,77 (m, 3H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92-6,76 (m, 3H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 2(15): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-

ilmetoxi)benzoilamino)-5-metoximetilfenilacético

TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,07-6,97 (m, 3H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 10: éster metílico del ácido 3-(*N*-etilamino)fenilacético

35 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9 (820 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadieron piridina (802 µl) y anhídrido acético (517 µl) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto de acetilo en bruto.

40 La solución del compuesto de acetilo en bruto en THF anhidro (3 ml) se enfrió por refrigeración con hielo en una atmósfera de argón. A la solución se le añadió complejo borano-sulfuro de dimetilo (solución 2 M en THF; 4,97 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 60 grados durante 15 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción con hielo, a la mezcla de reacción se le añadieron metanol y cloruro hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó a 60 grados durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una  
45 solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1) para dar el compuesto del título (320 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,49 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,55-6,48 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,15 (c, J

= 7,2 Hz, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Ejemplo 3: éster metílico del ácido 3-(N-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-N-etilamino)fenilacético

5 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 10 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9. TLC: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 3(1): éster metílico del ácido 3-(N-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-N-metilamino)fenilacético

10 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 3-(N-metilamino)fenilacético en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9.

TLC: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 4: ácido 3-(N-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-N-etilamino)fenilacético

El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando el compuesto preparado en el en el Ejemplo 3 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1.

15 TLC: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,30-7,18 (m, 3H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,92-6,66 (m, 7H), 4,54 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J = 10,8, 4,8$  Hz, 1H), 4,03 (dd,  $J = 10,8, 7,5$  Hz, 1H), 3,99 (dc,  $J = 2,4, 7,2$  Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,39 (dd,  $J = 11,7, 2,4$  Hz, 1H), 3,07 (dd,  $J = 11,7, 7,8$  Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,22 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Ejemplo 4(1): ácido 3-(N-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-N-metilamino)fenilacético

20 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando el compuesto preparado en el Ejemplo 3(1) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1.

TLC: Rf 0,49 (acetato de etilo:metanol = 19 : 1);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,29-7,20 (m, 4H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,91-6,69 (m, 6H), 4,55 (m, 1H), 4,28 (dd,  $J = 10,8, 4,8$  Hz, 1H), 4,04 (dd,  $J = 10,8, 7,2$  Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,38 (dd,  $J = 11,4, 2,4$  Hz, 1H), 3,09 (dd,  $J = 11,4, 7,2$  Hz, 1H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 5: éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)fenilacético

30 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando cloruro 2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoílo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 8.

TLC: Rf 0,14 (acetato de etilo:hexano = 3:7);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,60-7,38 (m, 4H), 7,32 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 4H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd,  $J = 9,6, 5,4$  Hz, 1H), 4,14 (dd,  $J = 9,6, 6,6$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,39 (dd,  $J = 11,4, 3,0$  Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J = 11,4, 7,8$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

35 Ejemplo 5(1)~5(14)

Los siguientes compuestos de la presente invención se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 5 usando los derivados correspondientes en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 8 y usando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9 o los derivados correspondientes en su lugar.

40 Ejemplo 5(1): éster metílico del ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)fenilacético

TLC. Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

45 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,33 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,99-6,81 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,27 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1H), 4,17 (dd,  $J = 9,9, 6,0$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,38 (dd,  $J = 11,4, 2,7$  Hz, 1H), 3,25 (dd,  $J = 11,4, 6,3$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 5(2): éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético

TLC: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 1:1);



- RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80-7,70 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,78 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (dd, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
- 5 Ejemplo 5(3): éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-clorofenilacético
- TLC: Rf 0,68 (hexano:acetato de etilo =1:1);
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,92-6,80 (m, 4H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 9,6, 6,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,40 (dd, *J* = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).
- 10 Ejemplo 5(4): éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-fluorofenilacético
- TLC: Rf 0,54 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
- 15 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56-7,42 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,92-6,76 (m, 5H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).
- Ejemplo 5(5): éster metílico del ácido 5-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-fluorofenilacético
- TLC: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo =1:1);
- 20 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60-7,35 (m, 4H), 7,06 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,93-6,75 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).
- Ejemplo 5(6): éster metílico del ácido 5-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metoxifenilacético
- TLC: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo =1:1);
- 25 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57-7,48 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,93-6,76 (m, 5H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,25 (dd, *J* = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).
- Ejemplo 5(7): éster metílico del ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-clorofenilacético
- 30 TLC: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
- RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10-6,80 (m, 5H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).
- 35 Ejemplo 5(8): éster metílico del ácido 5-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-fluorofenilacético
- TLC: Rf 0,44 (hexano:acetato de etilo =1:1);
- 40 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,98-6,80 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,38 (dd, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).
- Ejemplo 5(9): éster metílico del ácido 5-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metoxifenilacético
- TLC: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
- 45 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,98-6,81 (m, 4H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,38 (dd, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).
- Ejemplo 5(10): éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-metilfenilacético

TLC: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo =1:1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,92-6,78 (m, 4H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

5

Ejemplo 5(11): éster metílico del ácido 5-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-cloro-2-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,70 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92-6,80 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

10

Ejemplo 5(12): éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-metilfenilacético

TLC: Rf 0,51 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,30 (s a, 1H), 6,92-6,76 (m, 5H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

15

Ejemplo 5(13): éster metílico del ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-metilfenilacético

TLC: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo =1:1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,93-6,81 (m, 2H), 6,75-6,67 (m, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 9,9, 5,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

20

Ejemplo 5(14): éster metílico del ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-metilfenilacético

TLC: Rf 0,49 (hexano:acetato de etilo =1:1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99-6,81 (m, 4H), 6,76-6,67 (m, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

25

Ejemplo 6: ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)fenilacético

El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 5, TLC: Rf 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62-7,40 (m, 4H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,92-6,76 (m, 4H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

35

Ejemplo 6(1)~6(14)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 6 usando los compuestos preparados en el Ejemplo 5(1)~5(14).

Ejemplo 6(1): ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)fenilacético

TLC: Rf 0,29 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,98-6,80 (m, 3H), 6,76-6,67 (m, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

40

Ejemplo 6(2): ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético

TLC: Rf 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82-7,68 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,38-7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

45

- Ejemplo 6(3): ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-clorofenilacético
- TLC: Rf 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);
- 5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,93-6,78 (m, 4H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
- Ejemplo 6(4): ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-fluorofenilacético
- TLC: Rf 0,41 (cloroformo : metanol = 9:1);
- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56-7,40 (m, 3H), 7,20 (s a, 1H), 6,93-6,75 (m, 5H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
- Ejemplo 6(5): ácido 5-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-fluorofenilacético
- 15 TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);
- RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (s a, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 7,07 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,92-6,76 (m, 4H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 9,3, 6,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).
- Ejemplo 6(6): ácido 5-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metoxifenilacético
- 20 TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol = 9:1);
- RMN. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58-7,39 (m, 3H), 7,34 (s a, 1H), 6,93-6,76 (m, 5H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 9,3, 6,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).
- Ejemplo 6(7): ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-clorofenilacético
- TLC: Rf 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);
- 30 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).
- Ejemplo 6(8): ácido 5-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-fluorofenilacético
- TLC: Rf 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);
- 35 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,08 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,99-6,81 (m, 3H), 6,76-6,67 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,38 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).
- Ejemplo 6(9): ácido 5-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metoxifenilacético
- TLC: Rf 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);
- 40 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,97-6,81 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,38 (dd, *J* = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).
- Ejemplo 6(10): ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-metilfenilacético
- 45 TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,04-7,86 (a, 1H), 7,53-7,42 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 1H), 7,19 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,92-6,76 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd,  $J = 9,9, 4,8$  Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J = 9,9, 6,6$  Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,39 (dd,  $J = 11,7, 2,7$  Hz, 1H), 3,25 (dd,  $J = 11,7, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

5 Ejemplo 6(11): ácido 5-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi) benzoilamino)-4-cloro-2-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,54-8,43 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,92-6,80 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd,  $J = 9,9, 4,8$  Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J = 9,9, 6,6$  Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,38 (dd,  $J = 11,7, 3,0$  Hz, 1H), 3,25 (dd,  $J = 11,7, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

10 Ejemplo 6(12): ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi) benzoilamino)-5-metilfenilacético

TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol = 9:1);

15 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,48-7,28 (m, 4H), 6,92-6,76 (m, 5H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1H), 4,14 (dd,  $J = 9,9, 6,6$  Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,39 (dd,  $J = 11,4, 2,7$  Hz, 1H), 3,25 (dd,  $J = 11,4, 6,6$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 6(13): ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-metilfenilacético

TLC: Rf 0,42 (cloroformo : metanol = 9 : 1);

20 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,02 (s, 2H), 7,90 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,93-6,81 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd,  $J = 9,6, 5,1$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J = 9,6, 6,3$  Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,39 (dd,  $J = 11,7, 2,7$  Hz, 1H), 3,25 (dd,  $J = 11,7, 6,3$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 6(14): ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-5-metilfenilacético

TLC: Rf 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

25 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,01 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,98-6,81 (m, 4H), 6,75-6,67 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1H), 4,17 (dd,  $J = 9,9, 6,3$  Hz, 1 H), 3,64 (s, 2H), 3,38 (dd,  $J = 11,4, 2,7$  Hz, 1H), 3,25 (dd,  $J = 11,4, 6,3$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 11: 2-metoxi-5-nitrofenilacetónitrilo

30 A una solución de bromuro de 2-metoxi-5-nitrobencilo (984 mg) en dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadió cianuro sódico (216 mg) y la mezcla se agitó a 80 grados durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos. El compuesto del título obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

TLC: Rf 0,30 (acetato de etilo:hexano = 3:7).

35 Ejemplo de Referencia 12: éster etílico del ácido 2-metoxi-5-nitrofenilacético

40 Al compuesto preparado en el en el Ejemplo de Referencia 11 se le añadieron ácido sulfúrico conc. (10 ml), agua (10 ml), etanol (10ml) y dimetoxietano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua, y cloruro sódico acuoso saturado, sucesivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (500 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,44 (acetato de etilo:hexano = 3:7);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,21 (dd,  $J = 9,0, 2,7$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,18 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 13: éster etílico del ácido 2-metoxi-5-aminofenilacético

45 El compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 12 (250 mg) se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo (3 ml), metanol (3 ml) y THF (3 ml) en una atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió paladio al 10% sobre carbono (65 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada). El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna gel sobre sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del título (90 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

50

TLC: Rf 0,55 (acetato de etilo:hexano =1:1).

Ejemplo de Referencia 14: éster etílico del ácido 2-hidroxi-5-nitrofenilacético

5 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 12 (250 mg) en cloruro de metileno (4 ml) se le añadió tribromuro de boro (solución 1 M de cloruro de metileno; 3,1 ml) a -15 grados y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió hielo picado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo - 7:3) para dar el compuesto del título (100 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,49 (acetato de etilo:hexano -1:1);

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,25 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 15: éster etílico del ácido 2-hidroxi-5-aminofenilacético

15 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 13 usando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 14 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 12.

TLC: Rf 0,29 (acetato de etilo:hexano =1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,19 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20 Ejemplo 7: éster etílico del ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metoxifenilacético

El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 13 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9.

TLC: Rf 0,51 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,08-6,80 (m, 5H), 6,75-6,65 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,36-4,05 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,40 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 7(1): éster etílico del ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-hidroxifenilacético

30 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 15 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9. TLC: Rf 0,68 (acetato de etilo:hexano =1:1).

Ejemplo 8: ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metoxifenilacético

35 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 7 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1.

TLC: Rf 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,94-6,80 (m, 3H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

40 Ejemplo 8(1): ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-hidroxifenilacético

El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando el compuesto preparado en el Ejemplo 7(1) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1.

TLC: Rf 0,29 (cloroformo:metanol - 5:1);

45 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86-7,72 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,04-6,92 (m, 2H), 6,92-6,78 (m, 3H), 6,74-6,64 (m, 2H), 4,70-4,56 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1R), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 16: éster bencílico del ácido 2-metil-5-nitrofenilacético

A una solución de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (2,45 g) en tolueno (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,88 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se

- concentrara la mezcla, el residuo se disolvió en un disolvente mixto de THF (25 ml) y acetonitrilo (25 ml). A la mezcla se le añadió trimetilsilildiazometano (solución 2 M en hexano; 12,5 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 0 grados durante 1 hora. Después de removed el disolvente, al residuo obtenido se le añadieron alcohol bencílico (15 ml) y colidina (15 ml) y la mezcla se agitó a 180 grados durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para dar el compuesto del título (1,4 g) que tenía los siguientes datos físicos.
- TLC: Rf 0,60 (acetato de etilo:hexano = 3:7).
- 5 Ejemplo de Referencia 17: éster bencílico del ácido 2-metil-5-aminofenilacético
- El compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 16 (1,4 g) se disolvió en un disolvente mixto de ácido acético (100 ml) y agua (10 ml). A la solución se le añadió polvo de hierro (3,77 g) y la mezcla se agitó a 60 grados durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite (marca registrada). El filtrado se concentró. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
- 15 (hexano:acetato de etilo = 9 : 1) para dar el compuesto del título (1,1 g) que tenía los siguientes datos físicos.
- TLC: Rf 0,31 (acetato de etilo:hexano = 3:7);
- 20 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40-7,24 (m, 5H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,60-6,50 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,00-3,60 (a, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).
- Ejemplo 9: éster bencílico del ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético
- El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 17 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9, TLC: Rf 0,19 (acetato de etilo:hexano = 3:7);
- 25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,74-6,66 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
- 30 Ejemplo 9(1)~9(5)
- Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 9 usando los compuestos correspondiente.
- Ejemplo 9(1): éster bencílico del ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-fluorofenilacético
- 35 TLC: Rf 0,28 (acetato de etilo:hexano = 3:7);
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,43 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,50-7,20 (m, 5H), 7,14-6,92 (m, 4H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,76-6,64 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).
- Ejemplo 9(2): éster bencílico del ácido 5-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético
- 40 TLC: Rf 0,63 (acetato de etilo:hexano = 1:1);
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50-7,24 (m, 9H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92-6,76 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
- 45 Ejemplo 9(3): éster bencílico del ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-fluorofenilacético
- TLC: Rf 0,66 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
- RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68-7,60 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 6H), 7,10-6,76 (m, 6H), 6,76-6,64 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).
- 50 Ejemplo 9(4): éster bencílico del ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3, 4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-

ilmetoxi)benzoilamino)-4-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,61 (hexano:acetato de etilo =1:1);

5 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50-8,40 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44-7,24 (m, 6H), 7,13-6,80 (m, 6H), 6,76-6,66 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 12,0, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 9(5): éster bencílico del ácido 5-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético

TLC: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo =1:1);

10 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,98-6,80 (m, 3H), 6,75-6,67 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 10: ácido 5-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético

15 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando el compuesto preparado en el Ejemplo 9 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1.

TLC: Rf 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 12,0, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

20 Ejemplo 10(1)~10(5)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 10 usando los derivados correspondientes en lugar de los compuestos preparados en el Ejemplo 9(1)~9(5).

Ejemplo 10(1): ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-4-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,29 (cloroformo:metanol = 9:1);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,45 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,16-6,93 (m, 4H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 10(2): ácido 5-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi) benzoilamino)-2-metilfenilacético

30 TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56-7,34 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92-6,76 (m, 4H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

35 Ejemplo 10(3): ácido 3-(2-metil-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi) benzoilamino)-4-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol = 9 : 1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,14-6,76 (m, 6H), 6,76-6,68 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 9,3, 6,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2 H), 3,40 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

40 Ejemplo 10(4): ácido 3-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi) benzoilamino)-4-fluorofenilacético

TLC: Rf 0,43 (cloroformo:metanol = 9:1);

45 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51-8,42 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,15-6,80 (m, 7H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 10(5): ácido 5-(2-cloro-4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)-2-metilfenilacético

TLC: Rf 0,47 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,98-6,81 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,38 (dd, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

5 Ejemplo de Referencia 18: sal piridina del ácido 4-(acetiloxi)bencenosulfónico

Una solución de ácido 4-(hidroxi)bencenosulfónico (3 g) en piridina (10 ml) y anhídrido acético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El cristal obtenido se recogió por filtración y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (4 g) que tenía los siguientes datos físicos.

RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,02-7,89 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

10 Ejemplo de Referencia 19: acetato de 4-(clorosulfonil)fenilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 18 (4 g) en dimetoxietano (20 ml) se le añadió cloruro de tionilo (2,5 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0 grados durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le vertió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (2,76 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 7:3).

Ejemplo de Referencia 20: éster metílico del ácido 3-(((4-acetiloxi)fenil)sulfonil)amino)fenilacético

20 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9 (300 mg) y el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 19 (426 mg).

TLC: Rf 0,11 (hexano:acetato de etilo = 7:3).

Ejemplo de Referencia 21: éster metílico del ácido 3-(((4-hidroxi)fenil)sulfonil)amino)fenilacético

25 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 20 en metanol (10 ml) y dimetoxietano (5 ml) se le añadió carbonato potásico (354 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (370 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,22 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

30 Ejemplo 11: éster metílico del ácido 3-(((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)amino)fenilacético

35 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 21 (370 mg) en DMF (15 ml) se le añadió (2S)-2-tosiloximetil-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (384 mg), que se preparara de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1→Ejemplo de Referencia 2→Ejemplo de Referencia 3→Ejemplo de Referencia 4→Ejemplo de Referencia 5 usando un compuesto correspondiente, en presencia de carbonato de cesio (750 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 grados durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (282 mg) que tenía los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

40 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74-7,66 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06-6,78 (m, 7H), 6,75-6,65 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,23 (dd, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,36 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 12: ácido 3-(((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)amino)fenilacético

45 El compuesto del título (90 mg) que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 11 (11 mg).

TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol = 9:1);

50 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,94-6,70 (m, 8H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,2, 5,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,37 (dd, *J* = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 11,4, 7,2 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H).



## Ejemplo 12(1)~12(6)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18→Ejemplo de Referencia 19→Ejemplo de Referencia 20→Ejemplo de Referencia 21→Ejemplo 11→Ejemplo 12 usando los compuestos correspondientes.

- 5 Ejemplo 12(1): ácido 3-(N-((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)-N-metilamino)fenilacético  
 TLC: Rf 0,47 (cloroformo : metanol = 9:1);  
 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46-7,39 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,96-6,72 (m, 7H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 10,5, 5,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,41 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 11,7, 7,2 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).
- 10 Ejemplo 12(2): ácido 3-(N-((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)-N-etilamino)fenilacético  
 TLC: Rf 0,56 (cloroformo : metanol = 9:1);  
 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52-7,44 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,96-6,80 (m, 4H), 6,80-6,71 (m, 3H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 10,8, 5,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,70-3,50 (m, 4H), 3,41 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 11,7, 7,2 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
- 15 Ejemplo 12(3): ácido 3-(N-((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)-N-propilamino)fenilacético  
 TLC: Rf 0,56 (cloroformo:metanol = 9:1);  
 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,97-6,71 (m, 7H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 10,5, 5,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,41 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,50-1,36 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
- 20 Ejemplo 12(4): ácido 3-(N-((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)-N-butilamino)fenilacético  
 TLC: Rf 0,56 (cloroformo:metanol = 9:1);  
 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 7,00-6,70 (m, 7H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,2, 6,3 Hz, 1H), 3,60-3,45 (m, 4H), 3,42 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 11,4, 7,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,45-1,20 (m, 4H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
- 25 Ejemplo 12(5): ácido 3-(N-((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)-N-isopropilamino)fenilacético  
 TLC: Rf 0,50 (cloroformo:metanol = 9:1);  
 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 7,00-6,81 (m, 5H), 6,79-6,69 (m, 2H), 4,72-4,52 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 10,2, 5,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,2, 6,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,41 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
- 30 Ejemplo 12(6): ácido 3-(N-((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)-N-isobutilamino)fenilacético  
 TLC: Rf 0,51 (cloroformo:metanol = 9:1);  
 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 6,96-6,80 (m, 4H), 6,80-6,71 (m, 3H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 10,8, 5,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,42 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 12,0, 7,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,63-1,50 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
- 35 Ejemplo de Referencia 22: 4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzaldehído  
 El compuesto del título (270 mg) que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 11, usando 4-hidroxibenzaldehído (150 mg).
- 40 Ejemplo 13: éster metílico del ácido 3-((4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)-N-bencilamino)fenilacético  
 TLC: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 7:3).

5 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 22 (270 mg) y el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 9 (180 mg) en dicloroetano (5 ml) se le añadió ácido acético (0,097 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (462 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (330 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,46 (tolueno:acetato de etilo = 1 : 9);

10 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,24 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,72-6,60 (m, 3H), 6,58-6,50 (m, 2H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 14: ácido 3-((4-((2S)-4-metil-3, 4-dihidro-2H-1, 4-benzoxazin-2-ilmetoxi) bencil) Amino)fenilacético

El compuesto del título (48 mg) que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2,3 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 13(110 mg).

TLC: Rf 0,47 (cloroformo : metanol = 9:1);

15 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,24 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94-6,80 (m, 4H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 3H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 14(1)~14(2)

20 Los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 22→Ejemplo 13→Ejemplo 14 usando los compuestos correspondientes.

Ejemplo 14(1): ácido 3-(N-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)bencil)-N-metilamino)fenilacético

TLC: Rf 0,50 (cloroformo:metanol = 9:1);

25 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22-7,10 (m, 3H), 6,94-6,79 (m, 4H), 6,75-6,60 (m, 5H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 14(2): ácido 3-(N-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)bencil)-N-etilamino)fenilacético

TLC: Rf 0,49 (cloroformo:metanol = 9: 1);

30 RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19-7,09 (m, 3H), 6,92-6,79 (m, 4H), 6,74-6,64 (m, 2H), 6,64-6,55 (m, 3H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,22 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,44 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,38 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

#### Ejemplos de Formulación 1

Los siguientes componentes se mezclaron mediante un método convencional y se perforaron para obtener 100 tabletas que contenía cada una 50 mg del principio activo.

35	• Ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)fenilacético	5,0 g
	• Carboximetil celulosa cálcica (agente disgregante)	0,2 g
	• Estearato de magnesio (lubricante)	0,1 g
	• Celulosa macrocristalina	4,7 g

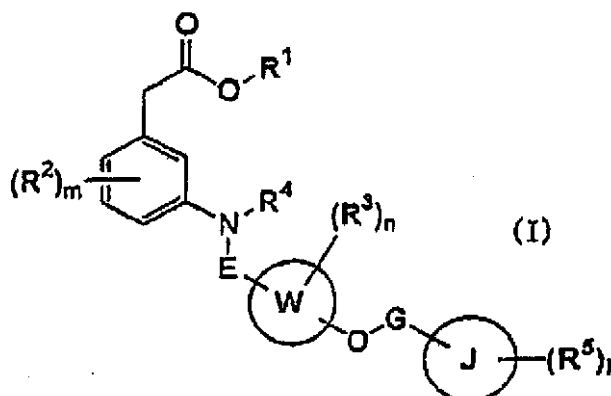
#### Ejemplos de Formulación 2

40 Los siguientes componentes se mezclaron mediante un método convencional, y la solución se esterilizó mediante un método convencional, colocado en 5 ml en ampollas y liofilizado mediante una método convencional para obtener de esta manera 100 ampollas que contenía cada una 20 mg de del principio activo.

45	• Ácido 3-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoilamino)fenilacético	2,0 g
	• Mannitol	20 g
	• Agua destilada	1000 ml

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (I):



- 5 en la que R<sup>1</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) C<sub>1-4</sub> alquilo, (3) alqueno C<sub>2-4</sub> o (4) bencilo;  
 E representa -C(=O)-, -SO<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>2</sup> representa (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, (3) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4) hidroxilo, (5) trihalometilo, (6) ciano, (7) fenilo, (8) piridilo, (9) nitro, (10) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (11) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -OR<sup>8</sup>;  
 R<sup>3</sup> representa (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, (3) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4) hidroxilo, (5) trihalometilo, (6) ciano, (7) fenilo, (8) piridilo, (9) nitro, (10) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (11) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con -OR<sup>8</sup>;  
 10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo o piridilo;  
 R<sup>4</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub> o (3) bencilo;  
 R<sup>5</sup> representa (1) alquilo C<sub>1-6</sub>, (2) alcoxi C<sub>1-10</sub>, (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4) un átomo de halógeno, (5) hidroxilo, (6) trihalometilo, (7) nitro, (8) -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (9) fenilo, (10) fenoxi, (11) oxo, (12) acilo C<sub>2-6</sub>, (13) ciano o (14) -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
 15 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>11</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;



representa un anillo de carbono C<sub>5-12</sub> monocíclico o bicíclico;

- 20 G representa (1) alqueno C<sub>1-6</sub> que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (2) alqueno C<sub>2-6</sub> que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o (3) alqueno C<sub>2-6</sub> que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;



representa dihidrobenzoxazina;

- m representa 0 ó un número entero de 1 a 4;  
 n representa 0 ó un número entero de 1 a 4; e  
 25 i representa 0 ó un número entero de 1 a 5;  
 donde cuando m es 2 o más, R<sup>2</sup> son iguales o diferentes; cuando n es 2 o más, R<sup>3</sup> son iguales o diferentes; y cuando i es 2 o más, R<sup>5</sup> son iguales o diferentes;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo de carbono monocíclico C<sub>5-6</sub> es un anillo de benceno.  
 30 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el anillo de carbono monocíclico C<sub>5-6</sub> es un anillo de benceno.  
 4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
 5. Un agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, trastornos acompañados de activación mastocítica sistémica, shock anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eccema, acné, aspergilosis pulmonar bronquial alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis por contacto, enfermedades acompañadas de picor, enfermedades que se generan de forma secundaria como resultado del comportamiento acompañado de picor, inflamación, enfermedades pulmonares

obstructivas crónicas, lesión de reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, trastorno cerebral traumático, hepatopatía, rechazo de injerto, artritis reumatoide crónica, pleuresía, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, trastornos del sueño o agregación plaquetaria, que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. El agente para la prevención y/o tratamiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad alérgica es rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial o alergia alimentaria.
7. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un producto farmacéutico.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, que es para la fabricación de un producto farmacéutico para la prevención y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, trastornos acompañados de activación mastocítica sistémica, shock anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eccema, acné, aspergilosis pulmonar bronquial alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis por contacto, enfermedades acompañadas de picor, enfermedades que se generan de forma secundaria como un resultado del comportamiento acompañado de picor, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, pleuresia complicada con artritis reumatoide crónica, colitis ulcerativa, trastornos del sueño o agregación plaquetaria.
- 10
- 15 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad alérgica es rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial de alergia alimentaria.