

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 393**

51 Int. Cl.:

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2004 E 04773373 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1666473**

54 Título: **Compuestos de ácido carboxílico y composiciones medicinales que los contienen como principio activo**

30 Prioridad:

17.09.2003 JP 2003325198

31.03.2004 JP 2004101863

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

01.04.2013

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME CHUO-KU
OSAKA 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**NAGANAWA, ATSUSHI;
IWAHASHI, MAKI;
KINOSHITA, ATSUSHI;
SHIMABUKURO, ATSUSHI;
OGAWA, SEIJI;
YANO, KOJI;
KOBAYASHI, KAORU;
OKADA, YUTAKA;
KISHIDA, YOKO;
KAWAUCHI, SHOUJI;
TSUKAMOTO, KOHKI;
MATSUNAGA, YOKO y
NAMBU, FUMIO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 399 393 T3

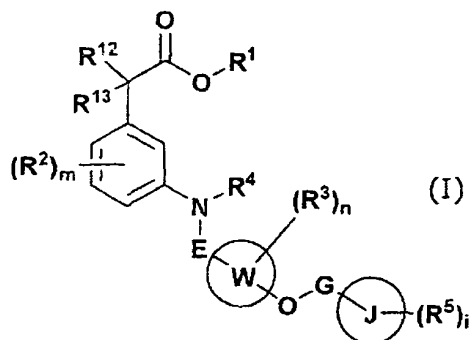
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de ácido carboxílico y composiciones medicinales que los contienen como principio activo

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con (1) un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (I)

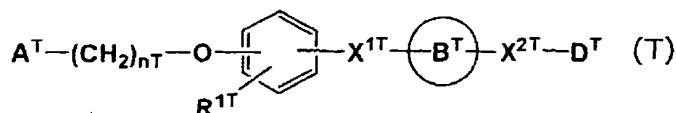


- 10 donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los que se dan a continuación, sus sales y sus solvatos;
- (2) un procedimiento para su producción;
- 15 (3) una composición farmacéutica que lo contiene como principio activo, y
- (4) una utilización para el mismo.

Antecedentes de la invención

- 20 Se conoce la prostaglandina D₂ (abreviada como PGD₂) como uno de los metabolitos producidos a través de la cascada del ácido araquidónico y se considera que es uno de los mediadores químicos que participan en las enfermedades alérgicas, tales como la rinitis alérgica, el asma bronquial y la conjuntivitis alérgica. Se sabe que la PGD₂ es principalmente producida en, y liberada por, las células cebadas y que la PGD₂ liberada muestra
- 25 contracción del bronquio, promoción de la permeabilidad vascular, dilatación o contracción de los vasos sanguíneos, promoción de la secreción de moco e inhibición de la agregación plaquetaria. También se ha descrito que la PGD₂ induce además broncoconstricción y obstrucción nasal *in vivo*, y se observan mayores cantidades de producción de PGD₂ en las lesiones patológicas 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; J. Allergy Clin. Immunol. 1991, 88: 33-42; Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 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 dicho que la PGD₂ participa en la actividad nerviosa, particularmente en el sueño, en la secreción de hormonas y en el dolor. Más aún, también se ha dicho que participa en la agregación plaquetaria, el metabolismo del glucógeno y el ajuste de la presión intraocular.
- 35 La PGD₂ ejerce su actividad biológica por unión a un receptor DP, que es uno de los receptores de PGD₂. Como los antagonistas de los receptores DP se unen a su receptor y muestran actividad antagonista, se piensa que los antagonistas de los receptores DP son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como las enfermedades alérgicas (*v.g.*, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), la mastocitosis sistémica, los trastornos acompañados de activación sistémica de las células cebadas, el choque anafiláctico, la broncoconstricción, la urticaria, el eczema, el acné, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la sinusitis, la migraña, los pólipos nasales, la vasculitis anafiláctica, el síndrome eosinofílico, la dermatitis de contacto, las enfermedades acompañadas de prurito (*v.g.*, dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis de contacto), las enfermedades de prurito (*v.g.*, catarata, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan secundariamente como resultado de un comportamiento acompañado de
- 40 prurito (*v.g.*, arañazos y golpes), la inflamación, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la lesión por isquemia y reperfusión, el accidente cerebrovascular, las enfermedades autoinmunes, el trastorno cerebral traumático, la hepatopatía, el rechazo de injertos, la artritis reumatoide crónica, la pleuresía, la osteoartritis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, el síndrome del intestino irritable, la cistitis intersticial, la distrofia muscular, la polimiositis, la esclerosis múltiple, etc. También participa en el sueño y en la agregación plaquetaria y se cree que es útil también para esas enfermedades.
- 45
- 50

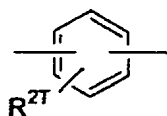
Por ejemplo, en la memoria descriptiva de WO86/05779, los compuestos representados por la fórmula (T)



- 5 (en la fórmula, A^T es un átomo de hidrógeno, fenilo o fenoxi; n^T 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, Y^{1T} es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$), $-\text{CO}-\text{Y}^{2T}$ (en el grupo, Y^{2T} es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$), etc.;



- 10 es un grupo representado por la fórmula



- 15 etc.; R^{2T} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, haloalquilo inferior o un grupo representado por $-\text{NR}^{4T}\text{R}^{5T}$, etc.; X^{2T} es una fórmula $-\text{Y}^{3T}-\text{Y}^{4T}$ (en el grupo, Y^{3T} es un enlace sencillo, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$ e Y^{4T} es un alquileo C_{1-6} que puede estar interrumpido por un átomo de azufre), etc.; y D^T es carboxilo o un alcóxicarbonilo inferior y similares), son útiles como antagonistas de la SRS-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia).

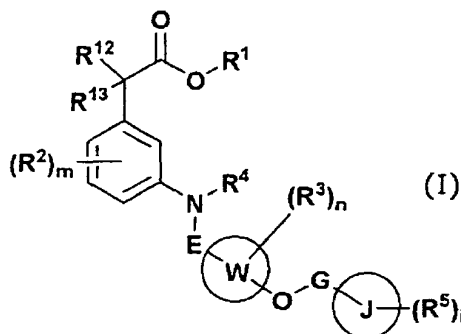
20 Descripción de la invención

- 25 Entre los receptores de prostaglandinas, existen muchos receptores, incluyendo subtipos, y cada uno de ellos tiene una acción farmacológica diferente. Ahora, si se pueden descubrir nuevos compuestos que se unan específicamente a los receptores DP y se unan débilmente a otros receptores de prostaglandinas, éstos pueden constituir agentes farmacéuticos con pocos efectos colaterales, ya que no se ejercen otras funciones. Por lo tanto, se requiere descubrir dichos agentes farmacéuticos.

- 30 Los inventores de la presente invención han realizado estudios intensivos para hallar compuestos que se unan específicamente a los receptores DP y ejerzan actividad antagonista y, como resultado, han visto que los compuestos de ácido carboxílico representados por la fórmula (I) resuelven el problema, logrando así la presente invención.

- 35 Por lo tanto, la presente invención se relaciona con lo siguiente:

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



- 40 donde R^1 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C_{1-4} , (3) alqueno C_{2-4} o (4) bencilo; E representa $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{CH}_2-$;

- 5 R^2 representa (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C_{1-6} , (3) alcoxi C_{1-6} , (4) hidroxilo, (5) trihalometilo, (6) ciano, (7) fenilo, (8) piridilo, (9) nitro, (10) $-NR^6R^7$ o (11) alquilo C_{1-4} sustituido con $-OR^8$, (12) alquilo C_{1-6} oxidado, (13) $-SO_2R^{11}$, (14) $-SOR^{11}$ o (15) $-SR^{11}$, o dos R^2 que substituyen al átomo de carbono adyacente son tomados conjuntamente para representar (1) alquileo C_{2-5} , que puede estar substituido por un substituyente, donde un átomo de carbono del mismo puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, que puede estar oxidado, o (2) alquilenilo C_{2-5} , que puede estar substituido con un substituyente, donde un átomo de carbono del mismo puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre;
- 10 R^3 representa (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C_{1-6} , (3) alcoxi C_{1-6} , (4) hidroxilo, (5) trihalometilo, (6) ciano, (7) fenilo, (8) piridilo, (9) nitro, (10) $-NR^6R^7$ o (11) alquilo C_{1-4} sustituido con $-OR^8$, (12) alquilo C_{1-6} oxidado, (13) $-SO_2R^{11}$, (14) $-SOR^{11}$ o (15) $-SR^{11}$;
- R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^8 representa alquilo C_{1-4} , fenilo o piridilo;
- 15 R^4 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C_{1-6} , (3) bencilo o (4) alquilo C_{1-6} oxidado;
- R^5 representa (1) alquilo C_{1-6} , (2) alcoxi C_{1-10} , (3) alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , (4) un átomo de halógeno, (5) hidroxilo, (6) trihalometilo, (7) nitro, (8) $-NR^9R^{10}$, (9) fenilo, (10) fenoxi, (11) oxo, (12) acilo C_{2-6} , (13) ciano o (14) $-SO_2R^{11}$, (15) $-SOR^{11}$, (16) $-SR^{11}$ o (12) alquilo C_{1-6} oxidado;
- R^9 y R^{10} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^{11} representa alquilo C_{1-6} o fenilo, que puede estar substituido;
- 20 donde los R^6 a los R^{11} en los R^2 a los R^5 pueden ser iguales o cada uno independientemente diferentes;

(W)

- 25 representa un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico C_{5-12} o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros; G representa (1) alquileo C_{1-6} que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (2) alquilenilo C_{2-6} que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o (3) alquilenilo C_{2-6} que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

(J)

- 30 representa un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico C_{5-12} o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros;
- m representa 0 un número entero de 1 a 4;
- 35 n representa 0 o un número entero de 1 a 4, e
- i representa 0 o un número entero de 1 a 11,
- donde los R^2 pueden ser iguales o diferentes cuando m es 2 o más, los R^3 pueden ser iguales o diferentes cuando n es 2 o más y los R^5 pueden ser iguales o diferentes cuando i es 2 o más; y
- 40 R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente (1) alquilo C_{1-4} , que puede estar oxidado, (2) un átomo de halógeno, (3) trihalometilo, (4) hidroxilo, que puede estar protegido, (5) amino, que puede estar protegido, (6) fenilo, que puede estar substituido, (7) piridilo, que puede estar substituido, o (8) un átomo de hidrógeno, o R^{12} y R^{13} son tomados conjuntamente para representar (1) oxo, (2) alquileo C_{2-5} , que puede estar substituido por un substituyente, donde un átomo de carbono del mismo puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, o (3) alquilideno C_{1-6} , que puede estar substituido, y
- 45 donde, cuando R^{12} y R^{13} representan cada uno simultáneamente un átomo de hidrógeno, el compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (I) representa un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en los siguientes compuestos (1)-(32):

- 50 (1) ácido 3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-4-fluorofenil)acético,
- (2) ácido (4-cloro-3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- (3) ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- 55 (4) ácido (4-cloro-3-((5-cloro-2-fluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- (5) ácido (4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,

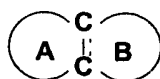
- (6) ácido (4-cloro-3-((2-fluoro-5-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (7) ácido (4-cloro-3-((2,5-difluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 5 (8) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético,
 (9) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético,
 10 (10) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (11) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (12) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético,
 15 (13) ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 (14) ácido (5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético,
 20 (15) ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 (16) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (17) ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 25 (18) ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético,
 (19) ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético,
 30 (20) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético,
 (21) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético,
 (22) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético,
 35 (23) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético,
 (24) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético,
 40 (25) ácido (4-cloro-3-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético,
 (26) ácido (2-cloro-5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (27) ácido (2-cloro-5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 45 (28) ácido (2-cloro-5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (29) ácido (4-cloro-3-((4-((3R)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético,
 50 (30) ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((3R)-5-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (31) ácido (4-cloro-3-((4-((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético y
 (32) ácido (3-((4-(1,3-benzodioxol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-4-clorofenil)acético, una sal del mismo o un solvato del mismo.

2. El compuesto según el punto 1 anterior, donde

55



es



donde



- 5 representa un anillo carbocíclico saturado C_{5-6} o un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre;



- 10 representa un anillo carbocíclico C_{5-6} o un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre; representa un enlace sencillo o un doble enlace; y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos en el punto 1 anterior, una sal del mismo o un solvato del mismo.

- 15 3. El compuesto según el punto 2 anterior, donde

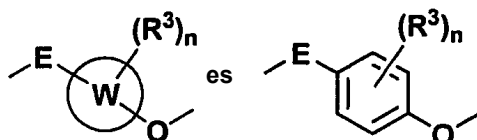


- 20 es un grupo seleccionado entre dihidrobenzoxazina, benzodioxano, benzoxatiano, dihidrobenzofurano e indolina.

4. El compuesto según el punto 2 anterior, donde n es un número entero de 2 a 4.

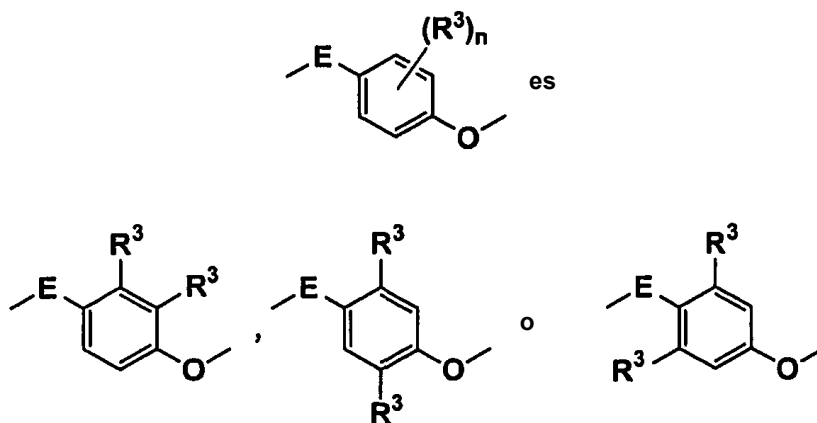
5. El compuesto según el punto 4 anterior, donde

25



donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos en el punto 1 anterior.

- 30 6. El compuesto según el punto 5 anterior, donde



donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos en el punto 1 anterior.

35

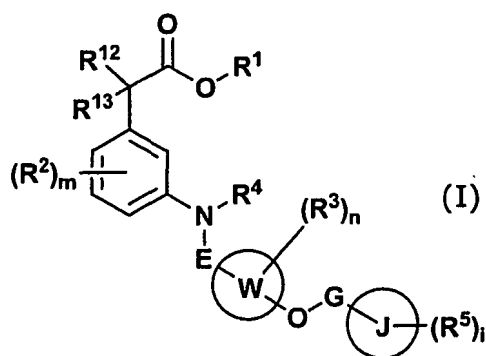
7. El compuesto según el punto 6 anterior, donde los R³ representan cada uno independientemente (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) alcoxi C₁₋₆ o (4) trihalometilo.

8. El compuesto según el punto 2 anterior, donde R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente (1) alquilo C₁₋₄, (2) un átomo de halógeno, (3) hidroxilo, que puede estar protegido, o (4) un átomo de hidrógeno, o R¹² y R¹³ son tomados conjuntamente para representar (1) oxo o (2) alquileo C₂₋₅, que puede estar substituido por un substituyente, donde un átomo de carbono del mismo puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre.

9. El compuesto según el punto 7 anterior, el cual es seleccionado entre:

- (1) ácido 2-(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico,
- (2) ácido (4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil) (difluoro)acético,
- (3) ácido (4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil) (oxo)acético,
- (4) ácido 2-(4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico,
- (5) ácido 2-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico,
- (6) ácido 2-(3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico,
- (7) ácido 1-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil) ciclopropanocarboxílico,
- (8) ácido 1-(4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil) ciclopropanocarboxílico,
- (9) ácido 1-(4-cloro-3-((2-etil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil) ciclopropanocarboxílico,
- (10) (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético y
- (11) (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético.

10. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula (I)



donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos en el punto 1 anterior, una sal del mismo o un solvato del mismo.

11. La composición farmacéutica según el punto 10 anterior, que es un antagonista del receptor DP.

12. La composición farmacéutica según el punto 10 anterior, que es un agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor DP.

13. La composición farmacéutica según el punto 12 anterior, donde la enfermedad mediada por el receptor DP es la enfermedad alérgica, la mastocitosis sistémica, los trastornos acompañados de activación sistémica de las células cebadas, el choque anafiláctico, la broncoconstricción, la urticaria, el eczema, el acné, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la sinusitis, la migraña, los pólipos nasales, la vasculitis anafiláctica, el síndrome

- eosinofílico, la dermatitis de contacto, las enfermedades acompañadas de prurito, las enfermedades generadas secundariamente como resultado de un comportamiento acompañado de prurito, la inflamación, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la lesión por isquemia y reperfusión, el accidente cerebrovascular, la enfermedad autoinmune, el trastorno cerebral traumático, la hepatopatía, el rechazo de injertos, la artritis reumatoide crónica, la pleuresía, la osteoartritis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, el síndrome del intestino irritable, la cistitis intersticial, la distrofia muscular, la polimiositis, la esclerosis múltiple, los trastornos del sueño o la enfermedad relacionada con la agregación plaquetaria.
14. La composición farmacéutica según el punto 13 anterior, donde la enfermedad alérgica es la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la dermatitis atópica, el asma bronquial o la alergia alimentaria.
15. Una composición farmacéutica que incluye una combinación del compuesto representado por la fórmula (I) según el punto 1 anterior, una sal del mismo o un solvato del mismo, y uno o más tipos seleccionados entre un agente antihistamínico, un supresor de la liberación de mediadores, un inhibidor de la tromboxano sintetasa, un antagonista del receptor de tromboxano A2, un antagonista del receptor de leucotrienos, un agente esteroideo, un estimulador de los receptores alfa-adrenérgicos, un derivado de xantina, un agente anticolinérgico y un inhibidor de la óxido nítrico sintasa.
16. Un compuesto representado por la fórmula (I) según el punto 1 anterior, una sal del mismo o un solvato del mismo, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor DP.
17. Utilización del compuesto representado por la fórmula (I) según el punto 1 anterior, de una sal del mismo o de un solvato del mismo, para la producción de un agente farmacéutico útil como antagonista del receptor DP.
- En la presente memoria descriptiva, alquilo C₁₋₄ incluye alquilo lineal y ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.
- En la presente memoria descriptiva, alquilo C₁₋₆ incluye alquilo 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 descriptiva, alquenilo C₂₋₄ incluye alquenilo lineal y ramificado, tal como etenilo, propenilo y butenilo.
- En la presente memoria descriptiva, alcoxi C₁₋₆ incluye alcoxi lineal y ramificado, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi e isohexiloxi.
- En la presente memoria descriptiva, alcoxi C₁₋₁₀ incluye alcoxi lineal y ramificado seleccionado entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi deciloxi.
- En la presente memoria descriptiva, acilo C₂₋₆ incluye acilo 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.
- En la presente memoria descriptiva, un átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.
- En la presente memoria descriptiva, trihalometilo es metilo substituido por tres átomos de halógeno.
- En la presente memoria descriptiva, alquilenilo C₁₋₄ incluye alquilenilo lineal o ramificado, tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butilenos e isobutileno.
- En la presente memoria descriptiva, alquenileno C₂₋₄ incluye alquenileno lineal o ramificado, tal como vinileno, propenileno, 1- o 2-butenileno y butadienileno.
- En la presente memoria descriptiva, alquinileno C₂₋₄ incluye alquinileno lineal o ramificado, tal como etinileno, 1- o 2-propinileno y 1- o 2-butinileno.
- En la presente memoria descriptiva, alquilenilo C₁₋₆ que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre incluye alquilenilo lineal o ramificado, tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, pentileno y hexileno, o alquilenilo C₁₋₆ lineal o ramificado en el que uno o dos átomos de carbono en el metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, pentileno y hexileno están substituidos por uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de

nitrógeno (un enlace residual en dicho átomo de nitrógeno se une a un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₂₋₆ o alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.)), un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, v.g., alquilenilo C₁₋₆ lineal o ramificado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en -(CH₂)₂-NH-, -(CH₂)₂-N(CH₃)-, -(CH₂)₂-O-, -(CH₂)₂-S-, -(CH₂)₃-NH-, -(CH₂)₃-N(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-NH-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)-, -(CH₂)₃-O- y -(CH₂)₃-S-, donde sólo un átomo de carbono en el alquilenilo se une a un -O- adyacente.

En la presente memoria descriptiva, alquilenilo C₂₋₆ que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre incluye alquilenilo lineal o ramificado, tal como vinileno, propenileno, 1- o 2-butenileno, butadienileno, pentenileno y hexenileno, o alquilenilo C₂₋₆ en el que uno o dos átomos de carbono en el vinileno, propenileno, 1- o 2-butenileno, butadienileno, pentenileno y hexenileno están substituidos con uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno (un enlace residual en dicho átomo de nitrógeno se une a un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₂₋₆ o alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.)), un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, v.g., alquilenilo C₂₋₆ lineal o ramificado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en -CH=CH-NH-, -CH=CH-N(CH₃)-, -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -CH=CH-CH₂-NH-, -CH=CH-CH₂-N(CH₃)-, -CH=CH-CH₂-O- y -CH=CH-CH₂-S-, donde sólo un átomo de carbono en el alquilenilo se une a un -O- adyacente.

En la presente memoria descriptiva, alquilenilo C₂₋₆ que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre incluye alquilenilo lineal o ramificado, tal como etinileno, 1- o 2-propinileno, 1- o 2-butenileno, pentinileno y hexinileno, o alquilenilo C₂₋₆ en el que uno o dos átomos de carbono en el etinileno, 1- o 2-propinileno, 1- o 2- butinileno, pentinileno, hexinileno y hexenileno están substituidos con uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno (un enlace residual en dicho átomo de nitrógeno se une a un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₂₋₆ o alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.)), un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, v.g., alquilenilo C₂₋₆ lineal o ramificado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en -C≡C-NH-, -C≡C-N(CH₃)-, -C≡C-O-, -C≡C-S-, -C≡C-CH₂-NH-, -C≡C-CH₂-N(CH₃)-, -C≡C-CH₂-O- y -C≡C-CH₂-S-, donde sólo un átomo de carbono en el alquilenilo se une a un -O- adyacente.

En la presente memoria descriptiva, alquilo C₁₋₆ oxidado incluye alquilo C₁₋₆ substituido por 1 a 3 grupos hidroxilo y/o 1 a 3 grupos oxo, donde el átomo de carbono al que se unen dos o más grupos hidroxilo y/u oxo se limita al átomo de carbono en posición terminal, tal como hidroximetilo, formilo, carboxi, 2-hidroxi-etilo, 2-oxoetilo, carboximetilo, 1-hidroxi-etilo, acetilo, 3-hidroxi-propilo, 3-oxo-propilo, 2-carboxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-oxo-propilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 4-hidroxi-butilo, 4-oxo-butilo, 3-carboxi-propilo, 3-hidroxi-butilo, 3-oxo-butilo, 3-hidroxi-2-metil-propilo, 2-metil-3-oxo-propilo, 2-carboxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-1-metil-propilo, 1-metil-3-oxo-propilo, 2-carboxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 1-metil-2-oxo-propilo, 1-hidroxi-1-metil-propilo, 1-hidroxi-metil-propilo, 1-formil-propilo, 1-carboxi-propilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 1,1-dimetil-2-oxo-etilo y 1-carboxi-1-metil-etilo, etc.

En la presente memoria descriptiva, alquilo C₁₋₄ que puede estar oxidado incluye alquilo C₁₋₄ que puede estar substituido por 1 a 3 grupos hidroxilo y/o 1 a 3 grupos oxo, donde el átomo de carbono al que se unen dos o más grupos hidroxilo y/o grupos oxo se limita al átomo de carbono en posición terminal, tal como alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, hidroximetilo, formilo, carboxi, 2-hidroxi-etilo, 2-oxo-etilo, carboximetilo, 1-hidroxi-etilo, acetilo, 3-hidroxi-propilo, 3-oxo-propilo, 2-carboxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-oxo-propilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 4-hidroxi-butilo, 4-oxo-butilo, 3-carboxi-propilo, 3-hidroxi-butilo, 3-oxo-butilo, 3-hidroxi-2-metil-propilo, 2-metil-3-oxo-propilo, 2-carboxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-1-metil-propilo, 1-metil-3-oxo-propilo, 2-carboxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 1-metil-2-oxo-propilo, 1-hidroxi-1-metil-propilo, 1-hidroxi-metil-propilo, 1-formil-propilo, 1-carboxi-propilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 1,1-dimetil-2-oxo-etilo, 1-carboxi-1-metil-etilo, etc.

En la presente memoria descriptiva, un grupo protector en "hidroxilo que puede estar protegido" y "amino que puede estar protegido" incluye, v.g., alquilo que puede tener substituyentes, anillo carbocíclico que puede tener substituyente(s), heterociclo que puede tener sustituyente(s), alquilsulfonilo (v.g., alquilsulfonilo C₁₋₄, etc., tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), anillo aromático-sulfonilo (v.g., anillo aromático C₆₋₁₀-sulfonilo, etc., tal como fenilsulfonilo, etc.), grupos acilo, etc. Alquilo en "alquilo que puede tener substituyente(s)" incluye, v.g., alquilo C₁₋₂₀ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo, etc. Aquí, el substituyente en "alquilo que puede tener substituyente(s)" incluye hidroxilo, amino, carboxi, nitro, azida, un grupo mono- o di-alquil(C₁₋₆)amino (v.g., metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), N-anillo aromático-grupo amino (v.g., N-fenilamino, etc.), N-anillo aromático-N-grupo alquilamino (v.g., N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-fenil-N-propilamino, N-fenil-N-butilamino, N-fenil-N-pentilamino, N-fenil-N-hexilamino, etc.), alcoxi C₁₋₆ (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hexiloxi, etc.), un grupo cicloalquilo(C₃₋₇) alcoxi(C₁₋₆) (v.g., ciclohexilmetiloxi, ciclopentilmetiloxi, etc.), cicloalquilo(C₃₋₇) (v.g., ciclohexiloxi, etc.),

perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrodibenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzooxazol, perhidrobenzooxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzooxazepina, tetrahidrobenzooxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano y benzoditiano, etc. Aquí, el sustituyente en "heterociclo que puede tener sustituyente(s)" incluye alquilo C₁₋₈ (v.g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-alquil(C₁₋₆)amino (v.g., metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), alcoxi C₁₋₆ (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, hexiloxi, etc.), alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., terc-metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), alquilcarboniloxi C₁₋₆ (v.g., acetoxi, etilcarboniloxi, etc.), alquiltío C₁₋₄ (v.g., metiltío, etiltío, propiltío, butiltío, etc.), un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo), triharometilo (v.g., trifluorometilo, etc.), etc. El heterociclo puede estar substituido por 1 a 4 sustituyentes arbitrarios en la posición reemplazable. El acilo incluye (1) alquilcarbonilo que puede tener sustituyente(s), (2) alquenilcarbonilo que puede tener sustituyentes, (3) alquinilcarbonilo que puede tener sustituyente(s), (4) un grupo carbonilo carbocíclico que puede tener sustituyentes y (5) un grupo carbonilo heterocíclico que puede tener sustituyentes. El acilo puede estar substituido por 1 a 4 sustituyentes arbitrarios en la posición reemplazable. El alquilo que puede tener sustituyente(s) en "alquilcarbonilo que puede tener sustituyente(s)" significa lo mismo que en "alquilo que puede tener sustituyente(s)". El alquenilo que puede tener sustituyente(s) en "alquenilcarbonilo que puede tener sustituyente(s)" incluye, v.g., un grupo alquenilo C₂₋₂₀ lineal o ramificado, etc., tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, etc. Aquí, el sustituyente en el alquenilo significa lo mismo que el sustituyente en el "alquilo que puede tener sustituyente(s)" antes mencionado. El alquinilo que puede tener sustituyente(s) en "alquinilcarbonilo que puede tener sustituyente(s)" incluye, v.g., un grupo alquinilo C₂₋₂₀ lineal o ramificado, etc., tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc. Aquí, el sustituyente en el alquinilo significa lo mismo que el sustituyente en el "alquinilo que puede tener sustituyente(s)" antes mencionado. El anillo carbocíclico que puede tener sustituyente(s) en "grupo carbonilo carbocíclico que puede tener sustituyente(s)" significa lo mismo que el "anillo carbocíclico que puede tener sustituyente(s)" antes mencionado. El anillo carbocíclico que puede tener sustituyente(s) en "carbonilo heterocíclico que puede tener sustituyente(s)" significa lo mismo que el "anillo carbocíclico que puede tener sustituyente(s)" antes mencionado.

En la presente memoria descriptiva, el sustituyente en "fenilo que puede tener sustituyente(s)" incluye alquilo C₁₋₈ (v.g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-alquil(C₁₋₆)amino (v.g., metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), alcoxi C₁₋₆ (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, hexiloxi, etc.), alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., terc-metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), alquilcarboniloxi C₁₋₆ (v.g., acetoxi, etilcarboniloxi, etc.), alquiltío C₁₋₄ (v.g., metiltío, etiltío, propiltío, butiltío, etc.), un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo), trihalometilo (v.g., trifluorometilo, etc.), etc. El fenilo puede estar substituido por 1 a 4 sustituyentes arbitrarios en la posición reemplazable. En la presente memoria descriptiva, el sustituyente en "piridilo que puede tener sustituyente(s)" incluye alquilo C₁₋₈ (v.g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-alquil(C₁₋₆)amino (v.g., metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), alcoxi C₁₋₆ (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, hexiloxi, etc.), alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., terc-metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), alquilcarboniloxi C₁₋₆ (v.g., acetoxi, etilcarboniloxi, etc.), alquiltío C₁₋₄ (v.g., metiltío, etiltío, propiltío, butiltío, etc.), un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo), trihalometilo (v.g., trifluorometilo, etc.), etc. El piridilo puede estar substituido por 1 a 4 sustituyentes arbitrarios en la posición reemplazable.

En la presente memoria descriptiva, el alquileo C₂₋₅ en el que el átomo de carbono puede reemplazar a un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre incluye alquileo C₂₋₅ lineal o ramificado, tal como etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, pentileno, etc., o alquileo C₂₋₅, etc., en donde el átomo de carbono en el etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno o pentileno reemplaza a un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre.

El enlace residual en el átomo de nitrógeno se une a un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₂₋₆ o alcocarbonilo

C₁₋₆ (v.g., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.). El alquileo C₂₋₅ puede estar sustituido por sustituyente(s). Aquí, el sustituyente incluye alquilo C₁₋₈ (v.g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-alquil(C₁₋₆)amino (v.g., metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), alcoxi C₁₋₆ (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, hexiloxi, etc.), alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., terc-metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), alquilcarboniloxi C₁₋₆ (v.g., acetoxi, etilcarboniloxi, etc.), alquiltío C₁₋₄ (v.g., metiltío, etiltío, propiltío, butiltío, etc.), un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo), trihalometilo (v.g., trifluorometilo, etc.), etc. El alquileo C₂₋₅ puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes arbitrarios en la posición reemplazable.

El alquileo C₂₋₅ incluye, v.g., -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₄-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -NH-CH₂-, -NH-(CH₂)₂-, -NH-(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₄-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CH₂-NH-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -N(CH₃)-(CH₂)₂-, -N(CH₃)-(CH₂)₃-, -N(CH₃)-(CH₂)₄-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-, -CH₂-N(CH₃)-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-, -S-CH₂-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-(CH₂)₄-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, etc.

En la presente memoria descriptiva, el alquilenilo C₂₋₅ en el que el átomo de carbono puede reemplazar a un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre incluye alquilenilo C₂₋₅ lineal o ramificado, tal como vinileno, propenileno, isopropenileno, butenileno, isobutenileno, pentenileno, etc., o alquilenilo C₂₋₅, etc., en donde el átomo de carbono en el vinileno, propenileno, isopropenileno, butenileno, isobutenileno o pentenileno reemplaza a un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre. El enlace residual en el átomo de nitrógeno se une a un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₂₋₆ o alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.). El alquilenilo C₂₋₅ puede estar sustituido por sustituyentes. Aquí, el sustituyente incluye alquilo C₁₋₈ (v.g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-alquil(C₁₋₆)amino (v.g., metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), alcoxi C₁₋₆ (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, hexiloxi, etc.), alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., terc-metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), alquilcarboniloxi C₁₋₆ (v.g., acetoxi, etilcarboniloxi, etc.), alquiltío C₁₋₄ (v.g., metiltío, etiltío, propiltío, butiltío, etc.), un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, and un átomo de yodo), trihalometilo (v.g., trifluorometilo, etc.), etc. El alquilenilo C₂₋₅ puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes arbitrarios en la posición reemplazable. El alquilenilo C₂₋₅ incluye, v.g., -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-NH-, -CH=CH-S-, -CH=CH-O-, -N=CH-NH-, etc.

En la presente memoria descriptiva, el alquilideno C₁₋₆ en "alquilideno C₁₋₆ que puede estar sustituido" incluye, v.g., metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, etc. Aquí, el sustituyente en "alquilideno C₁₋₆ que puede estar sustituido" incluye hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, azido, mono- o di-alquil(C₁₋₆)amino (v.g., metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), N-anillo aromático-grupo amino (v.g., N-fenilamino, etc.), N-anillo aromático-N-grupo alquilamino (v.g., N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-fenil-N-propilamino, N-fenil-N-butilamino, N-fenil-N-pentilamino, N-fenil-N-hexilamino, etc.), alcoxi C₁₋₆ (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hexiloxi, etc.), cicloalquilo C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆ (v.g., ciclohexilmetiloxi, ciclopentilmetiloxi, etc.), cicloalquiloxi C₃₋₇ (v.g., ciclohexiloxi, etc.), aralquiloxi C₇₋₁₅ (v.g., benciloxi, fenilmetiloxi, fenilpropiloxi, naftilmetiloxi, naftiloxi, etc.), fenoxi, alcocarbonilo C₁₋₆ (v.g., terc-metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.), alquilcarboniloxi C₁₋₆ (v.g., acetoxi, etilcarboniloxi, etc.), alquiltío C₁₋₄ (v.g., metiltío, etiltío, propiltío, butiltío, etc.), un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo), alquilsulfonilo (v.g., alquilsulfonilo C₁₋₄, etc., tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), anillo aromático-sulfonilo (v.g., anillo aromático C₆₋₁₀-sulfonilo, etc., tal como fenilsulfonilo, etc.), acilo (v.g., alcanóilo C₁₋₆, etc., tal como formilo, acetilo, propanóilo, pivalóilo, etc., y anillo aromático C₆₋₁₀-carbonilo, etc., tal como benzoílo, etc.), etc. El alquilideno C₁₋₆ puede estar sustituido por 1 a 4 sustituyentes arbitrarios en la posición reemplazable.

En la presente memoria descriptiva, el anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico C₅₋₁₂ incluye un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico C₅₋₁₂ arilo o un anillo carbocíclico saturado total o parcialmente, tal como ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno y perhidronaftaleno.

En la presente memoria descriptiva, el heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros incluye un arilo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene heteroátomo(s) seleccionados entre 1 a 4 átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o uno o dos átomos de azufre y el heterociclo que está saturado total o parcialmente. Dicho heterociclo incluye, v.g., pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxazina, tiazina, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolidina, ftalazina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzoazepina, benzodiazepina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina,

5 triazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepán, dihidrobenzoxazepina y tetrahidrobenzoxazepina.

20 En la presente memoria descriptiva, el anillo carbocíclico saturado C₅₋₆ incluye ciclopentano y ciclohexano.





25 En la presente memoria descriptiva, el heterociclo saturado de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre incluye, v.g., pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, perhidropirimidina, perhidropiridazina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrahidrooxazol (oxazolidina), tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), tetrahidrotiazol (tiazolidina), tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), tetrahidrooxazina, tetrahidrotiazina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, etc. En la presente memoria descriptiva, el anillo carbocíclico C₅₋₆ incluye, v.g., ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, benceno, etc.

30 En la presente memoria descriptiva, el heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre incluye, v.g., pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, pirano, tiofeno, tiopirano, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxazina, tiazina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidroxazina, tetrahidroxazina, dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, etc.

40 En la presente memoria descriptiva, el sustituyente en el fenilo que puede estar sustituido significa lo mismo que el sustituyente en el alquilo que puede estar sustituido.

45 En la presente memoria descriptiva, el átomo de azufre que puede estar oxidado incluye sulfona, sulfóxido y sulfuro.

50 A menos que se mencione específicamente de otro modo, todos los isómeros quedan incluidos en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, se incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilenilo, alquenileno y alquinileno lineales y ramificados. Además, se incluyen en la presente invención todos los isómeros debidos a un doble enlace, un anillo y un anillo fusionado (substancias E, Z, cis y trans), los isómeros debidos a la presencia de un carbono asimétrico, etc. (substancias R, S, α - y β , enantiómeros y diastereómeros), las substancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (substancias D, L, d y l), las substancias polares por separación cromatográfica (substancias altamente polares y substancias poco polares), los compuestos en equilibrio, los isómeros rotacionales, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica.

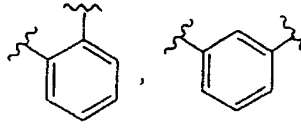
55 A menos que se mencione específicamente de otro modo en la presente memoria descriptiva, como será obvio para los expertos en la técnica, un símbolo  significa un enlace en el lado opuesto del papel (es decir, configuración α),  significa un enlace en este lado del papel (es decir, configuración β),  significa configuración α , configuración β o una mezcla de éstas, y  significa configuración α o configuración β .

60 Los compuestos representados por la fórmula (I) se convierten en sales por métodos conocidos. Las sales incluyen sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de aminas, sales de adición de ácido, etc. Las sales son preferiblemente farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las sales son preferiblemente hidrosolubles. Son sales apropiadas las sales de metales alcalinos (potasio, sodio, etc.), las sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, etc.), las sales de amonio y las sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, etc.).
- 10 Las sales de adición de ácido son preferiblemente hidrosolubles. Como sales de adición de ácido apropiadas, se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato, y sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, lactato, tartrato, oxalato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, isotionato, glucuronato y gluconato.
- 15 Los compuestos representados por la fórmula (I) y sus sales se convierten en solvatos.
- Los solvatos son preferiblemente no tóxicos e hidrosolubles. Como solvatos apropiados, se incluyen solvatos tales como el agua y un solvente alcohólico (v.g., etanol etc.).
- 20 R^1 en la fórmula (I) es preferiblemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o bencilo, y más preferiblemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
- R^2 en la fórmula (I) es preferiblemente un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, trihalometilo, ciano, fenilo, piridilo, nitro o NR^6R^7 , y más preferiblemente un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o hidroxilo.
- 25 R^3 en la fórmula (I) es preferiblemente un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, trihalometilo o ciano, y más preferiblemente un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o trihalometilo.
- 30 R^4 en la fórmula (I) es preferiblemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o bencilo, y más preferiblemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
- R^5 en la fórmula (I) es preferiblemente alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-10} , un átomo de halógeno, hidroxilo, trihalometilo, fenilo o ciano, y más preferiblemente alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-10} o un átomo de halógeno.
- 35 R^{12} en la fórmula (I) es preferiblemente alquilo C_{1-4} , un átomo de halógeno, hidroxilo que puede estar protegido o un átomo de hidrógeno, y más preferiblemente alquilo C_{1-4} o un átomo de hidrógeno.
- R^{13} en la fórmula (I) es preferiblemente alquilo C_{1-4} , un átomo de halógeno, hidroxilo que puede estar protegido o un átomo de hidrógeno, y más preferiblemente alquilo C_{1-4} o un átomo de hidrógeno.
- 40 Un grupo representado por una combinación de R^{12} y R^{13} en la fórmula (I) es preferiblemente un grupo en el que uno de ellos es cualquiera excepto un átomo de hidrógeno, y más preferiblemente un grupo en el que ambos son cualquiera excepto un átomo de hidrógeno.
- 45 El grupo representado por la combinación de R^{12} y R^{13} en la fórmula (I) es preferiblemente oxo o alquileno C_{2-5} en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, y más preferiblemente oxo, etileno o $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$.

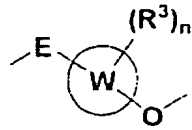
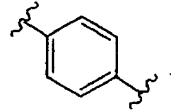


- 50 en la fórmula (I) es preferiblemente un anillo carbocíclico monocíclico C_{5-6} o un heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre, tal como un anillo de ciclopentano, ciclohexano, benceno, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, pirano, tiofeno, tiopirano, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirrolidina, imidazolidina, piperidina o piperazina, y es más preferiblemente un anillo de benceno o de piridina.
- 55 Es además preferiblemente un anillo carbocíclico monocíclico C_{5-6} , tal como los bencenos representados por



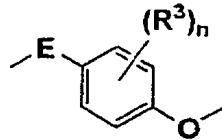
o

5



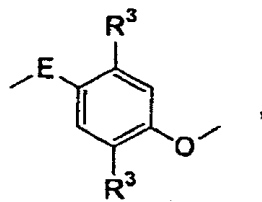
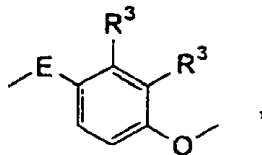
en la fórmula (I) es preferiblemente

10



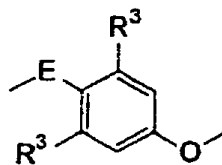
(en la fórmula, todos los símbolos presentan los mismos significados que los antes mencionados), y es más preferiblemente

15



o

20



(en la fórmula, todos los símbolos presentan los mismos significados que los antes mencionados, donde dos R³ pueden ser iguales o diferentes).

25 G en la fórmula (I) es preferiblemente (1) alquileo C₁₋₆ que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (2) alquilenilo C₂₋₆ o (3) alquinileno C₂₋₆, y es más

preferiblemente (1) alquileo C_{1-6} que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (2) alquilenilo C_{2-4} o (3) alquinileno C_{2-4} , y es, más aún, preferiblemente (1) alquileo C_{1-4} , (2) alquilenilo C_{2-4} o (3) alquinileno C_{2-4} .

5



en la fórmula (I) es preferiblemente

10



(en la fórmula,

15



es un anillo carbocíclico saturado C_{5-6} o un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre, y

20



es un anillo carbocíclico C_{5-6} o un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre).

25



es preferiblemente un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre, y es más preferiblemente un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y/o uno o dos átomos de oxígeno. Por ejemplo, es preferiblemente morfolina, dioxano, oxatiano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahydrooxazol (oxazolidina) o imidazolidina, y es más preferiblemente morfolina, tetrahidrofurano o pirrolidina.

30



35

es preferiblemente un anillo carbocíclico C_{5-6} o un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y/o uno o dos átomos de oxígeno, y más preferiblemente un anillo carbocíclico C_{5-6} o un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Por ejemplo, es preferiblemente ciclopentano, ciclohexano, ciclopentadieno, benceno, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, oxazina, piperidina o piperazina, y es más preferiblemente un anillo de ciclohexano, benceno, piridina, pirazina o pirimidina, y es, más aún, preferiblemente benceno.

40



es preferiblemente dihidrobenzoxazina, benzodioxano, benzoxatiano, dihidrobenzofurano o indolina, y más preferiblemente dihidrobenzoxazina, dihidrobenzofurano o indolina, y, más aún, preferiblemente dihidrobenzoxazina.



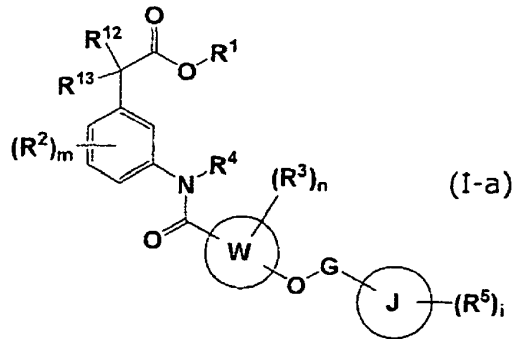
5 es preferiblemente dihidrobenzoxazin-2-ilo, benzodioxan-2-ilo, benzoxatian-2-ilo, dihidrobenzofuran-2-ilo, dihidrobenzofuran-3-ilo, benzodioxol-2-ilo, indolin-2-ilo o indolin-3-ilo, y es más preferiblemente dihidrobenzoxazin-2-ilo, dihidrobenzofuran-2-ilo, dihidrobenzofuran-3-ilo, indolin-2-ilo o indolin-3-ilo, y es, más aún, preferiblemente dihidrobenzoxazin-2-ilo.

El símbolo "m" es preferiblemente 0, 1 ó 2.

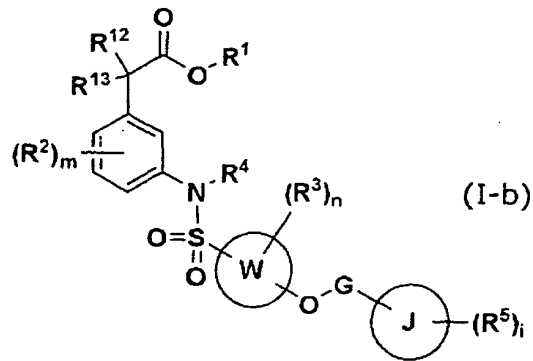
10 El símbolo "n" es preferiblemente 2, 3 ó 4, y es más preferiblemente 2.

El símbolo "i" es preferiblemente 0 o un número entero de 1 a 5.

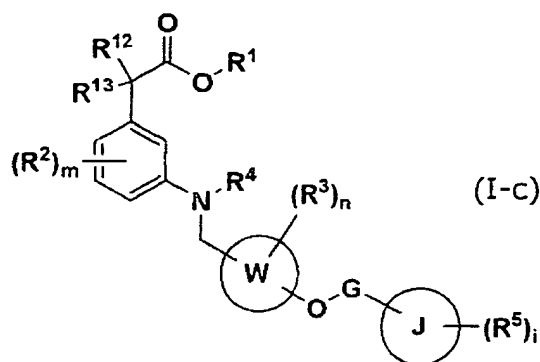
15 Con respecto al compuesto representado por la fórmula (I), un compuesto preferido es un compuesto representado por la fórmula (I-a)



20 donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, un compuesto representado por la fórmula (I-b)



25 donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, o un compuesto representado por la fórmula (I-c)



donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados.

- 5 Como compuestos concretos, la presente invención incluye ácido 3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético, ácido 3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético, ácido 3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético, ácido 4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 4-cloro-3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético, ácido 3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético, ácido 3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético, ácido 3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético, ácido 3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético, ácido 3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético, ácido 3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético, ácido 5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético, ácido 5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético, ácido 2-cloro-5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 2-cloro-5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 2-cloro-5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético, ácido 5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético, ácido 5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético, ácido 2-(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido 4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido 4-cloro-3-((5-cloro-2-fluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 4-cloro-3-((2-fluoro-5-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 4-cloro-3-((2,5-difluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 4-cloro-3-((4-(((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético, ácido 4-cloro-3-((4-(((3R)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético, ácido 4-cloro-3-((4-((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético, ácido 3-((4-(1,3-benzodioxol-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-4-clorofenil)acético, ácido 3-((4-(((2S)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,6-difluorobenzoil)amino)-4-fluorofenil)acético, ácido 3-((2,5-difluoro-4-(((2S)-6-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-fluorofenil)acético, ácido 5-((4-(((2S)-6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,3-difluorobenzoil)amino)-2-fluorofenil)acético, ácido 4-cloro-3-((2,6-dicloro-4-(((2S)-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 3-cloro-5-((2,5-dicloro-4-(((2S)-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 2-cloro-5-((2,3-dicloro-4-(((2S)-7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido 3-((4-(((2S)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2-fluoro-6-metilbenzoil)amino)-4-metilfenil)acético, ácido 3-((2-fluoro-4-(((2S)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-5-metilbenzoil)amino)-5-metilfenil)acético, ácido 5-((2-fluoro-3-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético, ácido 3-((4-(((2S)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-5-fluoro-2-metilbenzoil)amino)-4-fluorofenil)acético, ácido 3-fluoro-5-((3-fluoro-4-(((2S)-6-fluoro-4-metil-3,4-

benzodixin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(4-fluoro-3-((2-fluoro-4-(((2R)-6-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-il)metoxi)-5-metilbenzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(3-((4-(((2R)-6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-il)metoxi)-2-fluoro-6-metilbenzoil)amino)-5-fluorofenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(5-((2,3-dicloro-4-(((2S)-6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(3-((2,5-dicloro-4-(((2S)-6-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-fluorofenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(5-((2,6-dicloro-4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(4-cloro-3-((4-((2R)-1-etil-5-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2,3-difluorobenzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(3-cloro-5-((4-(((2R)-5-cloro-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(2-cloro-5-((4-(((2R)-1-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2,6-difluorobenzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(3-((4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2,3-dimetilbenzoil)amino)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-5-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(5-((4-(((2S)-5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(4-fluoro-3-((2-fluoro-4-(((2S)-5-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(4-cloro-3-((4-(((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(3-((2-cloro-4-((3S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(5-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-2-fluorofenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(2-cloro-5-((4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2,5-dimetilbenzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido 2-(5-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-2,3-dimetilbenzoil)amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanoico, ácido (3-(((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)amino)fenil)acético, ácido (3-(((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)(metil)amino)fenil)acético, ácido (3-(((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)(etil)amino)fenil)acético, ácido (3-(((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)(isobutil)amino)fenil)acético, ácido (3-cloro-5-(((4-(((2S)-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil) sulfonil)amino)fenil)acético, ácido (2-cloro-5-(((4-(((2S)-7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil) sulfonil)(metil)amino)fenil)acético, ácido (3-(((4-(((2S)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil) sulfonil)(etil)amino)-4-metilfenil)acético, ácido (4-fluoro-3-((4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido (3-((4-(((2S)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido (5-((2-cloro-4-(((2S)-6-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)(oxo)acético, ácido (4-cloro-3-((4-(((2S)-6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2-metilbenzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido (3-cloro-5-((4-(((2S)-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido (2-cloro-5-((4-(((2S)-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2, ácido 5-dimetilbenzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido (3-((4-(((2S)-7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,3-dimetilbenzoil)amino)-4-metilfenil)(oxo)acético, ácido (3-((4-(((2S)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,6-difluorobenzoil)amino)-5-metilfenil)(oxo)acético, ácido (5-((2,5-dicloro-4-(((2S)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)(oxo)acético, ácido (3-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-2-fluoro-3-metilbenzoil)amino)-4-fluorofenil)(oxo)acético, ácido (3-((5-cloro-4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2-metilbenzoil)amino)-5-fluorofenil)(oxo)acético, ácido (5-((3-cloro-4-((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetoxi)-2-fluorobenzoil)amino)-2-fluorofenil)(oxo)acético, ácido (3-((2-fluoro-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido (3-((2-cloro-4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-5-metilbenzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido (3-((2-cloro-4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-3-fluorobenzoil)amino)fenil)(oxo)acético, ácido (4-cloro-3-((4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido (3-cloro-5-((4-(((2S)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2-fluorobenzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido (2-cloro-5-((2-cloro-4-(((2S)-6-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido (3-((4-(((2S)-6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2-metilbenzoil)amino)-4-metilfenil)(difluoro)acético, ácido difluoro(3-((4-(((2S)-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-5-metilfenil)acético, ácido (5-((4-(((2S)-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,5-dimetilbenzoil)amino)-2-metilfenil)(difluoro)acético, ácido difluoro(4-fluoro-3-((4-(((2S)-7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,3-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético, ácido (3-((4-(((2S)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,6-difluorobenzoil)amino)-5-fluorofenil)(difluoro)acético, ácido (5-((2,5-dicloro-4-(((2S)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)(difluoro)acético, ácido (4-cloro-3-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-2-fluoro-3-metilbenzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido (3-cloro-5-((5-cloro-4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2-metilbenzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido (2-cloro-5-((3-cloro-4-((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetoxi)-2-fluorobenzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido difluoro(3-((2-fluoro-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido (3-((2-cloro-4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-il)metoxi)-5-metilbenzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido (3-((2-cloro-4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-3-fluorobenzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido (3-((2-cloro-4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-3-fluorobenzoil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido 1-(3-((4-(((2S)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,3-dimetilbenzoil)amino)-4-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-fluoro-5-((4-(((2S)-6-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,5-dimetilbenzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(5-((4-(((2S)-6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-cloro-3-((4-(((2S)-

6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2-metilbenzoi)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-cloro-5-((2-cloro-4-(((2S)-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2-cloro-5-((4-(((2S)-7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-((4-(((2S)-7-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2-fluorobenzoil)amino)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-((2,6-dicloro-4-(((2S)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(5-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-2-fluoro-5-metilbenzoi)amino)-2-metilfenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-((2-cloro-3-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-4-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-cloro-3-((5-cloro-4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2-fluorobenzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-((2-cloro-4-((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetoxi)-6-metilbenzoi)amino)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(5-((2-cloro-4-((3R)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetoxi)-5-fluorobenzoil)amino)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2-cloro-5-((5-fluoro-2-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(5-((3-cloro-4-((2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-2-fluoro-5-metilbenzoi)amino)-2-metilfenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 4-(3-((4-(((2S)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2,3-dimetilbenzoi)amino)-4-fluorofenil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, ácido 4-(4-cloro-3-((4-(((2S)-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2-metilbenzoi)amino)fenil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, ácido 4-(5-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-2-fluoro-5-metilbenzoi)amino)-2-metilfenil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, ácido 4-(4-cloro-3-((5-cloro-4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2-fluorobenzoil)amino)fenil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, ácido 4-(3-((2-cloro-3-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-4-fluorofenil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, ácido 2-metil-2-(3-(((4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)amino)fenil)propanoico, ácido 2-metil-2-(3-(metil((2-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)amino)fenil)propanoico, ácido (3-(((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)(isobutil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido 1-(2-cloro-5-(((4-(((2S)-7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)-2-metilfenil) sulfonil)(metil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido (3-(((2-cloro-4-(((2S)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)(isobutil)amino)-5-metilfenil)(oxo)acético, ácido (3-cloro-5-(((4-(((2S)-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)fenil) sulfonil)amino)fenil)(difluoro)acético, ácido 2-(2-cloro-5-(((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)(isobutil)amino)fenil)-2-metilpropanoico, ácido (3-((4-((2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoi)amino)fenil)acético, ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético, ácido (3-((4-(((2S)-5-cloro-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2,5-dimetilbenzoi)amino)-5-fluorofenil)acético, ácido (4-cloro-3-((4-(((2R)-5-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoi)amino)fenil)acético, ácido (3-((4-((3R)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoi)amino)-4-metilfenil)acético, ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-4-etilfenil)acético, ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-2-isopropilfenil)acético, ácido (3-((2-etil-5-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético, ácido (5-((5-etil-2-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-2-metoxifenil)acético y ácido (2-cloro-5-((2,5-dimetoxi-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético, compuestos presentados como ejemplo, sus sales y sus solvatos.

Como compuestos más preferibles, la presente invención incluye

- (1) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-4-fluorofenil)acético,
- (2) ácido (4-cloro-3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- (3) ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- (4) ácido (4-cloro-3-((5-cloro-2-fluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- (5) ácido (4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- (6) ácido (4-cloro-3-((2-fluoro-5-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- (7) ácido (4-cloro-3-((2,5-difluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético,
- (8) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-4-metilfenil)acético,
- (9) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)-5-metilfenil)acético,
- (10) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético
- (11) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoi)amino)fenil)acético

- (12) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético,
 (13) ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 5 (14) ácido (5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético,
 (15) ácido (5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 (16) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético
 10 (17) ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 (18) ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético,
 (19) ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-
 15 (20) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético,
 (21) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético,
 20 (22) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético,
 (23) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-
 (24) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-
 25 (25) ácido (4-cloro-3-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético,
 (26) ácido (2-cloro-5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (27) ácido (2-cloro-5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 30 (28) ácido (2-cloro-5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-1,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (29) ácido (4-cloro-3-((4-((3R)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético,
 (30) ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((3R)-5-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 35 (31) ácido (4-cloro-3-((4-((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético,
 (32) ácido (3-((4-(1,3-benzodioxol-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-4-clorofenil)acético, etc.

Como otros compuestos preferibles, la presente invención incluye

- 40 (1) ácido 2-(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico,
 (2) ácido (4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 (3) ácido (4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 45 (4) ácido 2-(4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico,
 (5) ácido 2-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-
 50 (6) ácido 2-(3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico,
 (7) ácido 1-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 (8) ácido 1-(4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 55 (9) ácido 1-(4-cloro-3-((2-etil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico,
 (10) ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 (11) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-
 60 (11) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético, etc.

La presente invención incluye compuestos en los que R¹² y R¹³ en la fórmula (I) representan simultáneamente

átomos de hidrógeno y que cumplen al menos una de las condiciones siguientes (1)-(6): (1) R² es alquilo C₁₋₆ oxidado; (2) dos R² que substituyen al átomo de carbono adyacente representan conjuntamente alquilenos C₂₋₅ (dicho alquilenos C₂₋₅ puede estar substituido por un substituyente) en donde el átomo de carbono puede reemplazar a un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre que puede estar oxidado; (3) dos R² que substituyen al átomo de carbono adyacente representan conjuntamente alquilenos C₂₋₅ (dicho alquilenos C₂₋₅ puede estar substituido por un substituyente) en donde el átomo de carbono puede reemplazar a un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; (4) R³ es alquilo C₁₋₆ oxidado; (5) R⁴ es alquilo C₁₋₆ oxidado, y (6) R⁵ es alquilo C₁₋₆ oxidado, sus sales y sus solvatos.

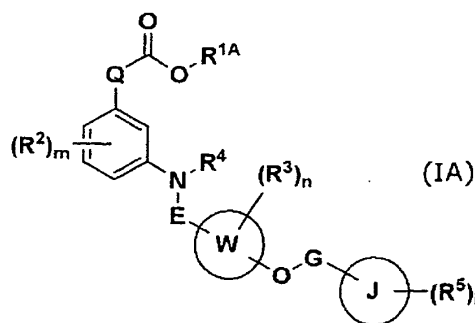
- 10 Concretamente, por ejemplo, incluyen ácido (3-((5-(hidroximetil)-2-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(hidroximetil)fenil)acético, ácido (4-cloro-3-((4-(((3R)-5-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético, ácido (3-((5-formil-2-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético, ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-formilfenil)acético, ácido (3-((2-cloro-3-fluoro-4-(((2S)-6-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético, ácido (5-((4-(((2R)-1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi)-2-(hidroximetil)-6-metilbenzoil)amino)-2-metilfenil)acético, ácido 5-(((3-(carboximetil)fenil)amino)carbonil)-4-metil-2-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoico, ácido 4-(carboximetil)-2-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)benzoico o ácido (6-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acético, etc.

25 Como los compuestos de la presente invención se unen específicamente a los receptores DP y se unen débilmente a otros receptores de prostaglandinas, tienen una excelente selectividad. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención tienen una excelente solubilidad. En cuanto a las propiedades físicas, químicas y farmacológicas, que son lo más exigido en el desarrollo de fármacos, los compuestos de la presente invención cumplen el requerimiento para constituirse en muy excelentes medicamentos (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17^a Ed.), publicado por Merck & Co).

30 Procedimiento para la producción de los compuestos de la presente invención

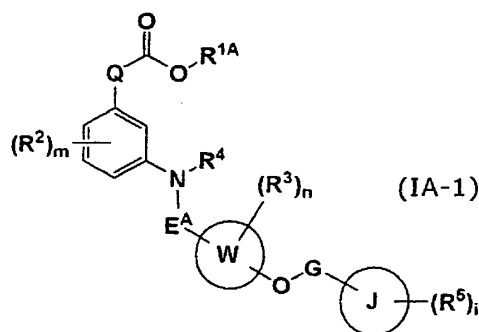
Se pueden producir los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) por métodos conocidos, v.g., métodos como se muestra a continuación, métodos según estos métodos y métodos mostrados en los ejemplos. Además, se pueden usar sales como materias primas en cada uno de los siguientes procedimientos. Como tales sales, se pueden usar las sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) antes mencionada.

I. Entre los compuestos representados por la fórmula (I), se puede producir el compuesto en el que R¹ representa alquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄ o bencilo, es decir, los representados por la fórmula (IA)

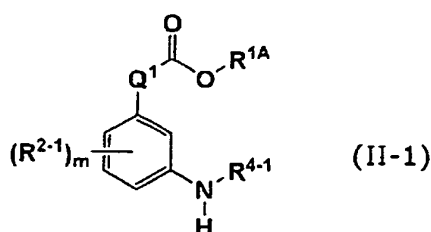


40 donde Q es -C(R¹²)(R¹³)-, R^{1A} es alquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄ o bencilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, según el procedimiento mencionado a continuación.

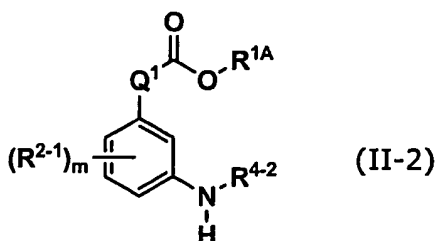
45 (a) Se puede producir el compuesto en el que E representa -C(=O)- o -S(O)₂- en la fórmula (IA), es decir, el compuesto representado por la fórmula (IA-1)



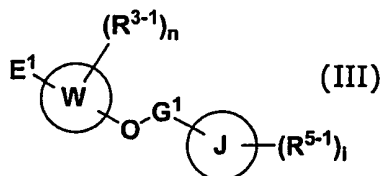
5 donde E^A es -C(=O)- o -S(O)₂- y los otros símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, sometiendo el compuesto representado por la fórmula (II-1)



10 donde Q¹ es Q, R²⁻¹ tiene el mismo significado que R² y, si es necesario, el carboxilo, el hidroxilo, el amino o el tiol en el grupo representado por R²⁻¹ están protegidos, R⁴⁻¹ es un átomo de hidrógeno y los otros símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, o el compuesto representado por la fórmula (II-2)



15 donde R⁴⁻² es alquilo C₁₋₆ o bencilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, a una reacción de amidación con un compuesto representado por la fórmula (III)



20 donde E¹ es -COOH o -SO₃H; G¹, R³⁻¹ y R⁵⁻¹ tienen los mismos significados que G, R³ y R⁵, respectivamente, y, si es necesario, el carboxilo, el hidroxilo, el amino, los átomos de nitrógeno o el tiol en el grupo representado por G¹, R³⁻¹ y R⁵⁻¹ están protegidos, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, seguido de desprotección.

25 La reacción de amidación es conocida y son ejemplos de la misma:

- (1) un procedimiento que utiliza un haluro de ácido,
- (2) un procedimiento que utiliza un anhídrido de ácido mixto y

(3) un procedimiento que utiliza un agente condensante.

Dichos procedimientos serán específicamente ilustrados como sigue.

5 (1) Se lleva a cabo un procedimiento que utiliza un haluro de ácido, por ejemplo, de tal forma que se somete el ácido carboxílico a una reacción con un haluro de ácido (cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo, etc.) en un solvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, etc.) o sin solvente a una temperatura de desde -20°C hasta la temperatura de reflujo, y se somete el haluro de ácido resultante a una reacción con una amina en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 5-etil-2-metilpiridina (MEP), etc.) en un solvente orgánico inerte (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.), a una temperatura de 0 a 40°C. Esta reacción es preferiblemente llevada a cabo en condiciones anhidras bajo una atmósfera de gas inerte (argón y nitrógeno, etc.). Esta reacción puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el haluro de ácido resultante con una amina en un solvente orgánico (dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, etc.) en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (sales de amonio cuaternario, v.g., cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, bromuro de tetrametilamonio, etc.), utilizando una solución alcalina (solución acuosa de bicarbonato de sodio y de hidróxido de sodio, etc.) a una temperatura de 0 a 40°C.

20 (2) Se lleva a cabo un procedimiento que utiliza un anhídrido de ácido mixto, por ejemplo, de tal forma que se hace reaccionar al ácido carboxílico con un haluro de ácido (cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo y cloruro de mesilo, etc.) o con un derivado de ácido (cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo, etc.) a una temperatura de 0 a 40°C en presencia o ausencia de un solvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico y tetrahidrofurano, etc.) o sin solvente, en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.), y se somete el anhídrido de ácido mixto resultante a una reacción con una amina en solvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) a una temperatura de 0 a 40°C. Esta reacción es preferiblemente llevada a cabo en condiciones anhidras bajo una atmósfera de gas inerte (argón y nitrógeno, etc.).

30 (3) Se lleva a cabo un procedimiento que utiliza un agente condensante, por ejemplo, de tal forma que se somete el ácido carboxílico a una reacción con una amina utilizando un agente condensante (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico, PPA, etc.), con o sin 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), en presencia o ausencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, etc.), en un solvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o sin solvente, a una temperatura de 0 a 40°C. Esta reacción es preferiblemente llevada a cabo en condiciones anhidras bajo una atmósfera de gas inerte (argón y nitrógeno, etc.).

40 La reacción de desprotección de un grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino o tiol es conocida y son ejemplos de la misma los siguientes:

- 45 (1) una reacción de hidrólisis con un álcali,
 (2) una reacción de desprotección en condiciones ácidas,
 (3) una reacción de desprotección por hidrogenolisis,
 (4) una reacción de desprotección de sililo,
 (5) una reacción de desprotección utilizando metal y
 (6) una reacción de desprotección utilizando un metal orgánico.

Se ilustrarán específicamente esos métodos como sigue.

50 (1) Se lleva a cabo una reacción de desprotección que utiliza un álcali, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 80°C utilizando un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, etc.), un carbonato (carbonato de sodio y carbonato de potasio, etc.), una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos en un solvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano y dioxano, etc.).

(2) Se lleva a cabo una reacción de desprotección en condiciones ácidas, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 100°C en un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-tosílico, etc.), un ácido inorgánico (ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc), en un solvente orgánico (diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo y anisol, etc.), en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetano.

(3) Se lleva a cabo una reacción de desprotección por hidrogenolisis, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 200°C,

5 bajo una atmósfera de hidrógeno a presión ordinaria o a alta presión o en presencia de formiato de amonio, en presencia de un catalizador (paladio-carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio, hidróxido de platino, óxido de platino y níquel Raney, etc.), en un solvente (éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), alcoholes (metanol, etanol, etc.), bencenos (benceno, tolueno, etc.), cetonas (acetona, metiletilcetona, etc.), nitrilos (acetonitrilo, etc.), amidas (dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o un solvente mixto consistente en dos o más de ellos, etc.).

10 (4) Se lleva a cabo una reacción de desprotección de sililo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C utilizando fluoruro de tetrabutilamonio en un solvente orgánico miscible con agua (tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc.).

(5) Se lleva a cabo una reacción de desprotección que utiliza metal, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C con ondas ultrasónicas, si es necesario, en presencia de zinc en polvo en un solvente ácido (ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 y una solución mixta de una solución de los mismos y un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano).

15 (6) Se lleva a cabo una reacción de desprotección que utiliza un complejo metálico, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C, utilizando un complejo metálico (tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio (I), etc.), en presencia o ausencia de un agente fosfina (trifenilfosfina, etc.), en presencia de un reactivo trampa (hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico, etc.) y/o una sal de ácido orgánico (2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio, etc.), en un solvente orgánico (diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol, etc.), agua o un solvente mixto de los mismos.

20

25 Además de lo mencionado anteriormente, se lleva a cabo la desprotección por un método descrito en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999.

El grupo protector para carboxilo incluye, v.g., metilo, etilo, alilo, t-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo, un soporte de fase sólida de los mismos, etc.

30 El grupo protector para hidroxilo incluye, v.g., 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), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), etc.

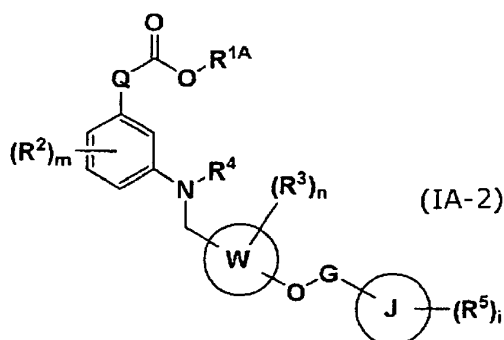
35 El grupo protector de amino incluye, v.g., benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

40 El grupo protector para tiol incluye, v.g., bencilo, metoxibencilo, metoximetilo (MOM), 2-tetrahidropiranilo (THP), difenilmetilo, acetilo (Ac), etc.

45 Con respecto al grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino y tiol, no existe ninguna limitación particular a los anteriores en la medida en que sea un grupo que pueda separarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, se pueden usar los descritos en "T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999".

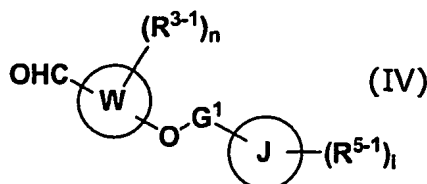
Como puede entender fácilmente un experto en la técnica, se puede producir fácilmente el compuesto deseado de la presente invención utilizando los compuestos apropiados en esas reacciones de desprotección.

50 (b) Se puede producir un compuesto de fórmula (IA) en el que E representa $-CH_2-$, es decir, un compuesto representado por la fórmula (IA- 2)



5

donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (II-1) o la fórmula (II-2) y un compuesto representado por la fórmula (IV)



10

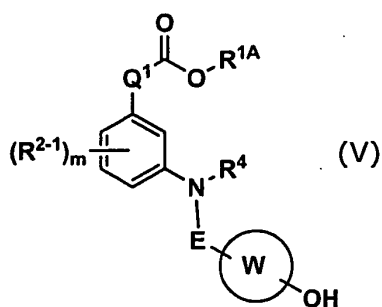
donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, a una reacción de aminación reductora, seguida de desprotección, si es necesario.

15

La reacción de aminación reductora es conocida; por ejemplo, se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 40°C en presencia de un agente reductor (triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, borohidruro de zinc, hidruro de diisobutilaluminio, etc.), en un solvente orgánico (tetrahidrofurano, éter dietílico, dicloroetano, diclorometano, dimetilformamida, ácido acético, metanol, etanol, una mezcla de éstos, etc.), o a una temperatura de 0 a 200°C en presencia de un catalizador (paladio-carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.), en un solvente (éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), alcoholes (metanol, etanol, etc.), bencenos (benceno, tolueno, etc.), cetonas (acetona, metiletilcetona, etc.), nitrilos (acetonitrilo, etc.), amidas (dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, acetato o un solvente mixto de dos o más de ellos, etc.), bajo una atmósfera de hidrógeno atmosférica o presurizada.

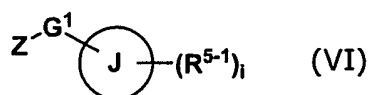
20

(c) Se puede producir también un compuesto representado por la fórmula (IA) sometiendo un compuesto representado por la fórmula (V)



25

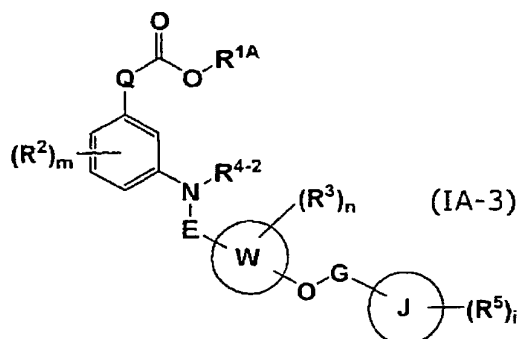
donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, y un compuesto representado por la fórmula (VI)



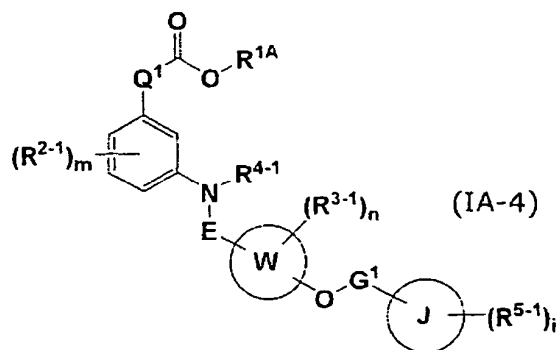
donde Z es un grupo saliente o hidroxilo y todos los demás símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, a una reacción de eterificación, seguida de desprotección, si es necesario.

La reacción de eterificación es conocida y es llevada a cabo, por ejemplo, a una temperatura de desde 0°C hasta la temperatura de reflujo en presencia de un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.), un carbonato (carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, etc.), un hidruro de metal alcalino (hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.), fosfato de potasio (K₃PO₄) o una solución de los mismos o una mezcla de los mismos, en un solvente orgánico (dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, etc.), cuando se utiliza el compuesto representado por la fórmula (VI) en donde Z es un grupo saliente. Se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 60°C en presencia de un compuesto azo (azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida), etc.) y un compuesto fosfina (trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, trifenilfosfina soportada en polímero, etc.), en un solvente orgánico (diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, etc.), cuando se utiliza el compuesto representado por la fórmula (VI) en donde Z es hidroxilo.

(d) Se puede producir también un compuesto en el que R⁴ es R⁴⁻², es decir, un compuesto representado por la fórmula (IA-3)



donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (IA-4)



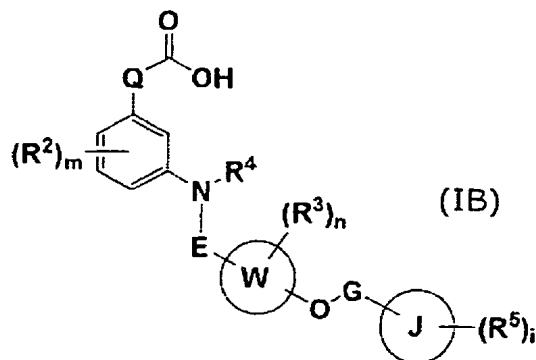
donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, a una reacción de N-alquilación, seguida de desprotección, si es necesario.

La reacción de N-alquilación es conocida y se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C utilizando un haluro de alquilo (C₁₋₆) o un haluro de bencilo, en presencia de un carbonato (carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), en un solvente orgánico (dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, cloroformo,

diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.).

5 En el caso de un compuesto en el que E en la fórmula (IA-4) es $-SO_2-$, se lleva también a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 60°C utilizando un alcohol alquílico C_{1-6} o alcohol bencílico, en presencia de un compuesto azo (azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida), etc.) y de un compuesto fosfina (trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, trifenilfosfina soportada en polímero, etc.), en un solvente orgánico (diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, etc.).

10 II. Se puede producir un compuesto en el que R^1 en la fórmula (I) representa un átomo de hidrógeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula (IB)



15 donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (IA) a una reacción de desprotección de un grupo protector para carboxilo, seguida de una reacción de desprotección de un grupo protector para hidroxilo, amino, un átomo de nitrógeno o tiol, si es necesario.

20 La reacción de desprotección del carboxilo puede ser llevada a cabo por los mismos métodos que los antes mencionados.

Como los expertos en la técnica pueden entender fácilmente, se puede preparar fácilmente el compuesto deseado de la presente invención utilizando estas reacciones de desprotección apropiadamente.

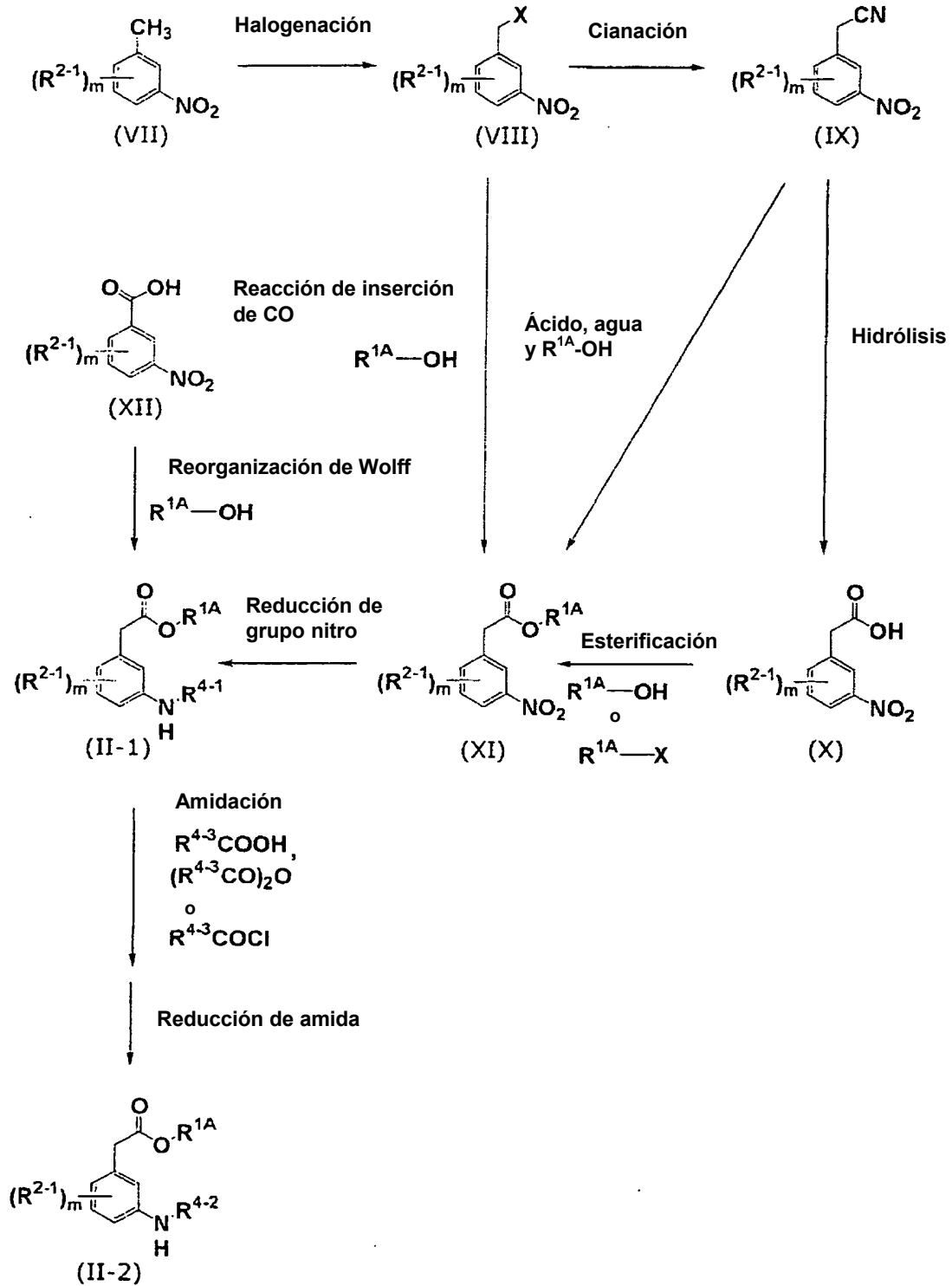
25 Se puede llevar a cabo la reacción de desprotección del hidroxilo, del amino, de un átomo de nitrógeno o del tiol por los mismos métodos que los antes mencionados.

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

Por ejemplo, se pueden producir compuestos en los que Q^1 es metileno entre los representados por las fórmulas (II-1) y (II-2) por el procedimiento mostrado en el siguiente esquema de etapas de reacción 1.

35 En el esquema de etapas de reacción 1, X representa un átomo de halógeno, R^{4-3} representa alquilo C_{1-5} o fenilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados.

Esquema de etapas de reacción 1



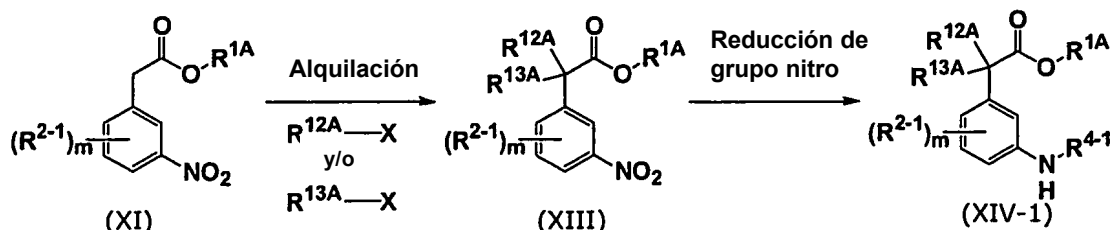
Por ejemplo, se pueden producir compuestos en los que Q^1 es $-C(R^{12A})(R^{13A})(R^{12A})$ y R^{13A} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-4} entre los compuestos representados por la fórmula (II-1) mediante el procedimiento

mostrado en el siguiente esquema de etapas de reacción 2.

En el esquema de etapas de reacción 2, todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados.

5

Esquema de etapas de reacción 2



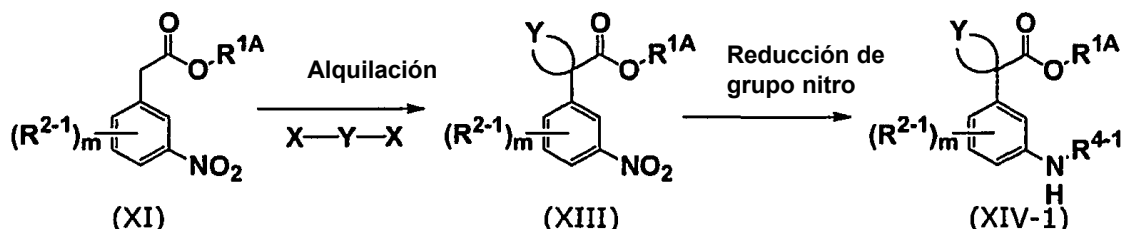
Por ejemplo, se pueden producir compuestos en los que Q¹ es -C(R^{12A})(R^{13A})(R^{12A} y R^{13A} representan conjuntamente alquileo C₂₋₅ (dicho alquileo C₂₋₅ puede estar sustituido por sustituyente(s)), en donde el átomo de carbono puede substituir a un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre) entre los compuestos representados por la fórmula (II-1) mediante el procedimiento mostrado en el siguiente esquema de etapas de reacción 2-1.

10

En el esquema de etapas de reacción 2-1, Y representa alquileo C₂₋₅ (dicho alquileo C₂₋₅ puede estar sustituido por sustituyente(s)), en donde el átomo de carbono puede substituir a un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre y los otros símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados.

15

Esquema de etapas de reacción 2-1



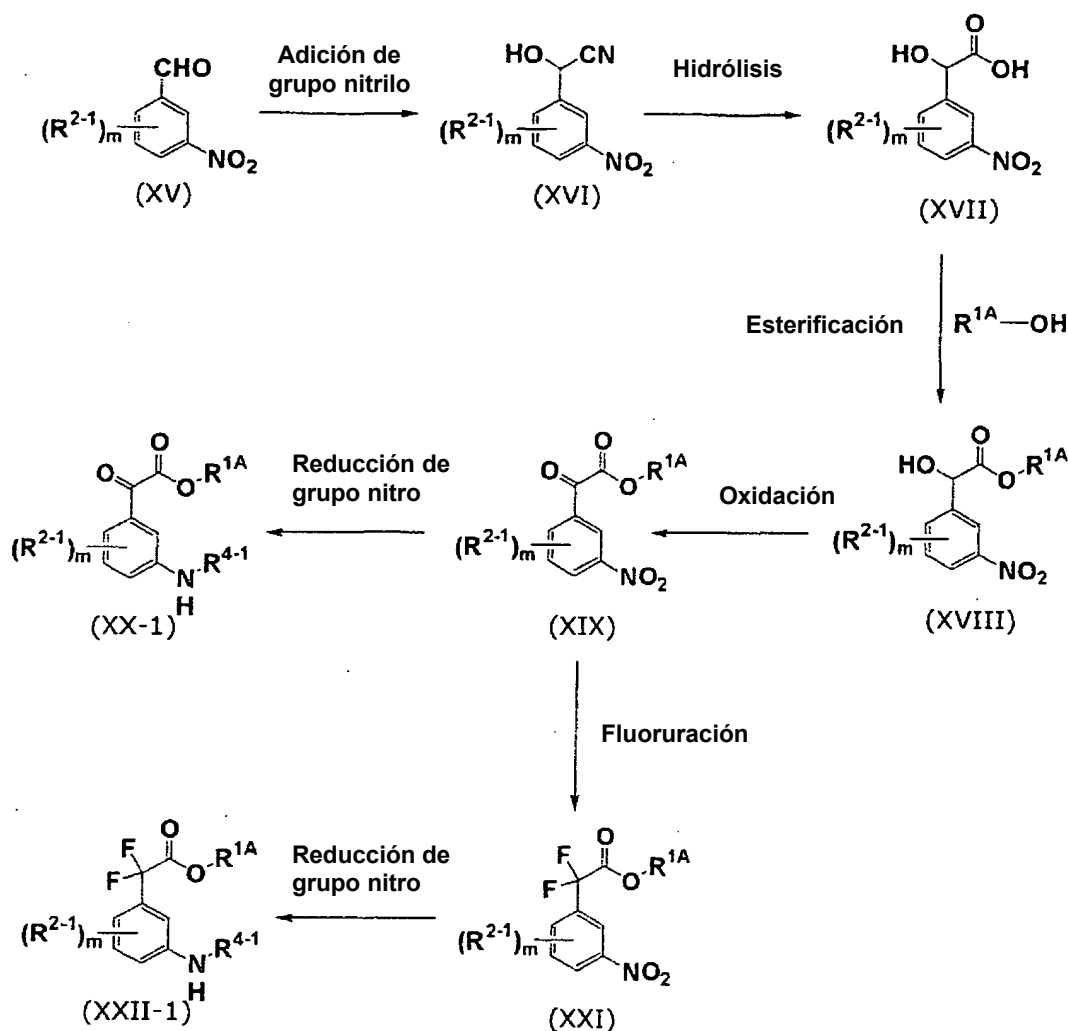
Por ejemplo, se pueden producir compuestos en los que Q¹ es difluorometileno o ceto entre los compuestos representados por la fórmula (II-1) mediante el procedimiento mostrado en el siguiente esquema de etapas de reacción 3.

20

En el esquema de etapas de reacción 3, todos los símbolos tienen los mismos significados que los antes mencionados.

25

Esquema de etapas de reacción 3



En el esquema de etapas de reacción 1-3, los compuestos representados por las fórmulas (VII), (XII) y (XV) utilizados como materiales de partida son conocidos o pueden ser fácilmente producidos por métodos conocidos, v.g., el método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)".

Entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), los compuestos esperados para lo anterior pueden ser fácilmente producidos mediante una combinación de los métodos descritos en ejemplos en la presente memoria descriptiva y métodos conocidos, v.g., los métodos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)".

Como bien sabrán los expertos en la técnica, se puede llevar a cabo una reacción con calentamiento en cada reacción de la presente memoria descriptiva utilizando un baño, un baño de aceite, un baño de arena o microondas.

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, se pueden usar apropiadamente reactivos soportados en fase sólida, soportados sobre polímeros de alto peso molecular (v.g., poliestireno, poliácridamida, polipropileno, polietilenglicol, etc.).

En cada reacción descrita en la presente memoria descriptiva, se puede purificar el producto de reacción por técnicas convencionales de purificación, v.g., destilación bajo presión atmosférica o reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento, cromatografía en capa fina o cromatografía en columna utilizando gel de sílice o silicato de

magnesio, lavado o recristalización, etc. La purificación puede ser llevada a cabo para cada reacción o después de algunas reacciones.

Aplicación a agentes farmacéuticos

5 Dado que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) se unen a los receptores DP y los antagonizan, se considera que los compuestos son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores DP, tales como enfermedades alérgicas (v.g., rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, etc.), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados de
10 activación sistémica de las células cebadas, choque anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eczema, granos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis de contacto, enfermedades acompañadas de prurito (tales como la dermatitis atópica, la urticaria, la conjuntivitis alérgica, la rinitis alérgica y la dermatitis de contacto), enfermedades (v.g., catarata, desprendimiento de retina, inflamación, infección, trastornos del sueño, etc.) que se generan secundariamente como
15 resultado de un comportamiento acompañado de prurito (arañazos, golpes, etc.), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión por isquemia y reperfusión, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, trastorno cerebral traumático, hepatopatía, rechazo de injertos, artritis reumatoide crónica, pleuresía, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, distrofia muscular, polimiositis y esclerosis múltiple. Además, se considera que los compuestos se relacionan con el sueño y
20 con la agregación plaquetaria y que son útiles para estas enfermedades.

Entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), los compuestos que tienen una débil actividad de unión a receptores distintos de los receptores DP serán utilizados como agentes farmacéuticos con
25 menos efectos colaterales, ya que no muestran otras actividades.

Toxicidad

Las toxicidades de los compuestos representados por la fórmula (I) son muy bajas, de tal forma que los compuestos son suficientemente seguros para su uso como agentes farmacéuticos.

30 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solventes pueden ser administrados como una preparación combinada combinándolos con otros agentes farmacéuticos con el fin de: (1) suplementar y/o aumentar el efecto de prevención y/o tratamiento de los compuestos, (2) mejorar la farmacocinética y la absorción y reducir la dosis de los compuestos y/o (3) reducir los efectos colaterales de los compuestos.

La preparación combinada del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) y otro agente farmacéutico puede ser administrada en forma de un agente compuesto en donde se combinan ambos componentes
40 en una preparación, o puede estar en una forma en la que éstos son administrados mediante preparaciones independientes. El caso de la administración por medio de preparaciones independientes incluye la administración simultánea y administraciones en tiempos diferentes. En el caso de administraciones en tiempos diferentes, se puede administrar primeramente el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1), seguido de la administración del otro agente farmacéutico, o se puede administrar el otro agente farmacéutico en primer lugar, seguido de la administración del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I). Los métodos
45 para cada una de las administraciones son iguales o diferentes.

Los otros agentes farmacéuticos antes mencionados pueden ser compuestos de bajo peso molecular, proteínas, polipéptidos, polinucleótidos (ADN, ARN y genes), antisentidos, señuelos, anticuerpos o vacunas, etc. Las dosificaciones de los otros agentes farmacéuticos pueden ser apropiadamente seleccionadas en base a la dosis
50 clínica. Además, la proporción de combinación de los otros agentes farmacéuticos y del agente farmacéutico de la presente invención puede ser apropiadamente seleccionada en base a la edad y el peso del sujeto, al método de medicación, al período de administración, a la enfermedad, al síntoma, a la combinación, etc. Por ejemplo, se puede usar una proporción de 0,01 a 100 en masa del otro agente farmacéutico por 1 en masa del agente farmacéutico de la presente invención. Se pueden administrar dos o más de otros agentes farmacéuticos arbitrarios en combinación
55 en una proporción adecuada. Los otros agentes farmacéuticos que suplementan y/o aumentan el efecto de prevención y/o tratamiento del agente farmacéutico de la presente invención incluyen no sólo los descubiertos hasta el momento presente, sino también los que se descubrirán en un futuro.

No existe ninguna limitación en particular en cuanto a las enfermedades en las que se muestra el efecto de
60 prevención y/o tratamiento por la preparación combinada antes mencionada, en la medida en que se trate de enfermedades en las que el efecto de prevención y/o tratamiento del agente farmacéutico de la presente invención se vea suplementado y/o aumentado.

- 5 Otros agentes farmacéuticos para suplementar y/o aumentar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) para la rinitis alérgica incluyen, *v.g.*, un agente antihistamínico, un inhibidor de la liberación de mediadores, un inhibidor de la tromboxano sintetasa, un antagonista de los receptores de tromboxano A2, un antagonista de los receptores de leucotrienos, un esteroide, un estimulador de los receptores de α -adrenalina, un derivado de xantina, un agente bloqueante colinérgico, un inhibidor de la monóxido de nitrógeno sintasa, etc.
- 10 Otros agentes farmacéuticos para suplementar y/o aumentar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) para la conjuntivitis alérgica incluyen, *v.g.*, un antagonista de los receptores de leucotrienos, un agente antihistamínico, un inhibidor de la liberación de mediadores, un agente antiinflamatorio no esteroideo, prostaglandinas, un esteroide, un inhibidor de la monóxido de nitrógeno sintasa, etc.
- 15 Los agentes antihistamínicos incluyen, *v.g.*, 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, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andrast, auranofina, acrivastina, etc.
- 20 Los inhibidores de la liberación de mediadores incluyen, *v.g.*, tranilast, cromoglicato de sodio, anilexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast y pemirolast potasio, etc.
- Los inhibidores de la tromboxano sintetasa incluyen, *v.g.*, clorhidrato de ozagrel, imitrodast sodio, etc.
- Los inhibidores de la tromboxano sintetasa incluyen, *v.g.*, clorhidrato de ozagrel, imitrodast sodio.
- 25 Los antagonistas de los receptores de tromboxano A2 incluyen, *v.g.*, seratrodist, ramatrobán, domitrobán calcio hidrato, KT-2-962, etc.
- Los antagonistas de los receptores de leucotrienos incluyen, *v.g.*, pranlukast hidrato, montelukast, zafirlukast, MCC-847, KCA-757, CS-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIIL-284, ONO-4057, etc.
- 30 Los agentes esteroideos para aplicación externa incluyen, *v.g.*, propionato de clobetasol, acetato de diflorasona, fluocinonida, furancarboxilato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato 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, butirato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodona, valerato propionato de prednisolona, fluocinolona acetónido, propionato de beclometasona, triamcinolona acetónido, pivalato de flumetasona, propionato de alclometasona, valerato de clobetasol, prednisolona, propionato de beclometasona, fludrocortida, etc.
- 35 Los medicamentos internos e inyecciones incluyen, *v.g.*, acetato de cortisona, hidrocortisona, hidrocortisona fosfato de sodio, hidrocortisona succinato de sodio, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, prednisolona succinato de sodio, prednisolona acetato de butilo, prednisolona fosfato de sodio, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, metilprednisolona succinato de sodio, triamcinolona, acetato de triamcinolona, triamcinolona acetónido, dexametasona, acetato de dexametasona, dexametasona fosfato de sodio, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona, etc.
- 40 Los agentes para inhalación incluyen, *v.g.*, propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolide, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palomitioato de dexametasona, furancarboxilato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, metilprednisolona succinato de sodio, etc.
- 45 Los derivados de xantina incluyen, *v.g.*, aminofilina, teofilina, doxilina, cipamfilina, diprofilina, etc.
- Los agentes anticolinérgicos incluyen, *v.g.*, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropro, temiberina, bromuro de tiotropio, revatropato (UK-112166), etc.
- 50 Los agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen, *v.g.*, sasapirina, salicilato de sodio, aspirina, composición de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina sodio, clinoril, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, indometacina farnesilo, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco sodio, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, ketoprofeno, fenoprofeno calcio, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sodio, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, cetofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, ungüento de Napageln, epirizol,
- 60

clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, emorfazona, sulpirina, migrenina, salidona, Sedes G, Amipilo-N, Solbon, remedio de tipo pirazolona para el resfriado común, acetaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, agente compuesto con simetrida, remedio de tipo no pirazolona para el resfriado común, etc.

5 No existe ninguna limitación particular en cuanto a la razón ponderal del compuesto representado por la fórmula (I) con respecto a otro agente farmacéutico.

Se pueden administrar dos o más de otros agentes farmacéuticos arbitrarios en combinación.

10 Otros agentes farmacéuticos que suplementan y/o aumentan el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen no sólo uno ya descubierto, sino también uno que se descubrirá en un futuro en base al mecanismo antes mencionado.

15 Cuando se utilizan los compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales no tóxicas usados en la presente invención o preparaciones combinadas del compuesto representado por la fórmula (I) y otros agentes farmacéuticos para el fin antes mencionado, se administran sistémica o tópicamente en forma oral o parenteral habitualmente.

20 La dosis varía dependiendo de la edad, del peso corporal, del síntoma, del efecto terapéutico, del método de administración, del tiempo de tratamiento y similares. En general, se administran oralmente de 1 mg a 1.000 mg por adulto de una a varias veces al día, o se administran parenteralmente de 1 mg a 100 mg por adulto (preferiblemente, como agente nasal, colirio o ungüento) de una a varias veces al día, o se administra de manera continua por vena durante 1 a 24 horas al día.

25 Como la dosis cambia dependiendo de diversas condiciones como se ha descrito anteriormente, existen casos en los que se pueden usar dosis inferiores o superiores a los rangos anteriores.

30 Los compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales no tóxicas o una preparación combinada del compuesto representado por la fórmula (I) y otro agente farmacéutico son usados como una composición sólida, una composición líquida y otra composición para administración oral o como inyección, preparación externa, supositorio, etc., para administración parenteral.

La composición sólida para administración oral incluye tabletas, píldoras, cápsulas, polvo diluido, gránulos, etc.

35 Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

40 En dicha composición sólida, se mezclan uno o más principios activos 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 distinto del diluyente inerte por un método convencional, tal como un lubricante, como el estearato de magnesio, un agente desintegrante, como el glicolato de calcio y celulosa, un estabilizador, como la lactosa, y un agente solubilizante, como el ácido glutámico y el ácido aspártico. La tableta o la píldora puede estar revestida, si es necesario, con una película de una sustancia intragástricamente soluble o entérica, tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o puede estar revestida con dos o más capas. También se incluye la cápsula de una sustancia que puede absorberse, tal como gelatina.

45 La composición líquida para administración oral incluye una emulsión/suspensión, una solución, un jarabe, un elixir, etc. farmacéuticamente aceptables. En dicha composición líquida, se incluyen uno o más principios activos en un diluyente inerte de uso común (tal como agua pura y etanol). La composición puede contener un adyuvante, tal como un humectante y un agente suspensor, un edulcorante, un saborizante, un agente aromático y un agente antiséptico, además del diluyente inerte.

50 Otras composiciones para administración oral incluyen un agente en spray que contiene uno o más principios activos y se formula por un método conocido *per se*. Además del diluyente inerte, la composición puede contener un estabilizador, tal como hidrógeno sulfito de sodio, y un tampón que dé isotonicidad, *v.g.*, un agente isotonizante tal como cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, etc. Se describe con detalle el método de fabricación de agentes en spray, *v.g.*, en las Pat. EE.UU. N° 2.868.691 y N° 3.095.355.

60 La inyección parenteral de la presente invención incluye una solución, una suspensión y una emulsión acuosa y/o no acuosa aséptica. La solución y la suspensión acuosa incluye agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. La solución y la suspensión no acuosa incluye propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal, tal como aceite de oliva, alcohol, tal como etanol, y Polysorbate 80 (marca registrada). Es también posible mezclar y utilizar la solución, suspensión y emulsión aséptica y acuosa o no acuosa. Dicha composición puede contener además adyuvantes, tales como un antiséptico, un humectante, un emulsionante, un agente dispersante, un estabilizador (tal

como lactosa) y un agente solubilizante (tal como ácido glutámico y ácido aspártico). Se esterilizan por, *v.g.*, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, combinación con un desinfectante o irradiación. También pueden utilizarse de tal modo que se fabrique una composición sólida aséptica, y, antes de su utilización como un producto liofilizado, por ejemplo, se disuelven en agua destilada esterilizada o aséptica para inyección o en otros solventes.

Una forma de administración en colirio para administración parenteral incluye colirios, colirios de tipo suspensión, colirios de tipo emulsión, colirios que se disuelven en el momento de su uso real y ungüentos oculares.

Dichos colirios pueden ser fabricados según un método conocido. Por ejemplo, en caso de los colirios, se seleccionan apropiadamente y se preparan en el momento de necesitarlos un agente isotonzante (cloruro de sodio, glicerol concentrado, etc.), un agente tampón (fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un surfactante (Polysorbate 80 (denominación comercial), estearato de polioxilo 40, polioxietileno aceite de ricino hidrogenado, etc.), un estabilizador (citrato de sodio, edentato de sodio, etc.), un agente antiséptico (cloruro de benzalconio, parabén, etc.) y similares. Se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante una operación aséptica.

El agente inhalatorio para administración parenteral incluye una preparación de aerosol, un polvo para inhalación y un líquido para inhalación. El líquido para inhalación puede ser tal que el ingrediente se disuelva o suspenda en agua o en otro medio apropiado en su uso real.

Esos agentes inhalatorios son preparados según un método conocido. Por ejemplo, en el caso del líquido para inhalación, se seleccionan apropiadamente y se preparan cuando se necesitan un agente antiséptico (cloruro de benzalconio, parabén, etc.), un agente colorante, un tampón (fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un agente isotonzante (cloruro de sodio, glicerol concentrado, etc.), un espesante (polímero carboxivinílico, etc.), un promotor de absorción, etc..

En el caso del polvo para inhalación, se seleccionan apropiadamente y se preparan cuando se necesitan un lubricante (ácido esteárico, sal del mismo, etc.), un ligante (almidón, dextrina, etc.), un excipiente (lactosa, celulosa, etc.), un agente colorante, un antiséptico (cloruro de benzalconio, parabén, etc.), un promotor de absorción, etc..

En la administración del líquido para inhalación, se emplea habitualmente un dispositivo pulverizador (atomizador, nebulizador, etc.), y, en la administración del polvo para inhalación, se emplea habitualmente un dispositivo administrador para inhalación de un agente farmacéutico en polvo.

Otras composiciones para administración parenteral incluyen una solución externa, un ungüento, un linimento y un supositorio para administración intrarrectal y un pesario para administración intravaginal, etc., que contienen uno o más compuestos activos que pueden ser preparados por métodos conocidos.

Beneficios de la invención

Dado que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) se unen a los receptores DP y los antagonizan, se considera que los compuestos son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor DP, tales como enfermedades alérgicas (*v.g.*, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, etc.), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados de activación sistémica de las células cebadas, choque anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eczema, granos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis de contacto, enfermedades acompañadas de prurito (tales como dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis de contacto), enfermedades (*v.g.*, catarata, desprendimiento de retina, inflamación, infección, trastornos del sueño, etc.) que se generan secundariamente como resultado de un comportamiento acompañado de prurito (arañazos, golpes, etc.), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión por isquemia y reperfusión, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, trastorno cerebral traumático, hepatopatía, rechazo de injertos, artritis reumatoide crónica, pleuresía, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, distrofia muscular, polimiositis y esclerosis múltiple. Además, se considera que los compuestos se relacionan con el sueño y la agregación plaquetaria y que son útiles para estas enfermedades.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

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

Los solventes entre paréntesis muestran los solventes de revelado o elución y las razones de solventes utilizadas están en volumen en las separaciones cromatográficas o en la TLC. Los solventes entre paréntesis en la RMN muestran los solventes para la medición.

Los nombres de los compuestos representados en los ejemplos fueron denominados por medio de ACD/Name (Versión 6.00, Advanced Chemistry Development, Inc.).

Ejemplo 1

5

Ácido 4-metoxi-2,3-dimetilbenzoico

Se disolvió 4-metoxi-2,3-dimetilbenzaldehído (14,8 g) en un solvente mixto de 2,2-dimetilpropanol (160 ml) y agua (40 ml) y se añadieron secuencialmente a la mezcla dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato (15,5 g), 2-metil-2-buteno (43 ml) y clorito de sodio (28,5 g), y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (14,3 g), que tenía los siguientes datos físicos, dejando que el residuo obtenido eliminando el solvente recristalizara con un solvente mixto de n-hexano y acetato de etilo.

15

TLC: Rf 0,52 (cloroformo:metanol:acetato = 9:1:0,1).

Ejemplo 2

20

Ácido 4-hidroxi-2,3-dimetilbenzoico

Bajo una atmósfera de argón, se añadió a una solución en diclorometano (50 ml), en la que estaba disuelto el compuesto (14,3 g) preparado en el Ejemplo 1, una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1M, 160 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la capa acuosa en la que se dividió la mezcla con acetato de etilo. Se mezcló con el extracto la capa orgánica y se lavó la mezcla con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (13,2 g), que tenía los siguientes datos físicos, dejando que el residuo obtenido eliminando el solvente recristalizara con un solvente mixto de n-hexano y acetato de etilo.

25

30

TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:acetato = 9:1:0,1).

Ejemplo 3

35

4-Hidroxi-2,3-dimetilbenzoato de metilo

Bajo una atmósfera de argón, se añadió a metanol anhidro (20 ml) al que se había añadido cloruro de tionilo (4,4 ml) a 0°C una solución del compuesto (5 g) preparado en el Ejemplo 2 en metanol anhidro (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 65°C y se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título (2,36 g), que tenía los siguientes datos físicos, purificando el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1).

40

TLC: Rf 0,29 (n-hexano:acetato = 4:1).

Ejemplo 4

45

(2-Fluorofenil)metilamina

Bajo una atmósfera de argón, se añadió por goteo formiato (6,1 ml) a anhídrido acético (15,5 ml) a 0°C y se agitó durante 2 horas a 50°C. Después de enfriarla hasta la temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con tetrahidrofurano (THF, 10 ml). Se añadió al diluyente una solución de 2-fluoroanilina (5,56 g) en THF (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se disolvió el residuo obtenido tras concentrar la mezcla de reacción en THF anhidro (25 ml). Bajo una atmósfera de argón, se añadió a la solución de THF anhidro (25 ml) complejo de borano y tetrahidrofurano (solución 1M en THF, 125 ml) a 0°C y se agitó la mezcla durante 2 horas a 50°C. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron metanol (30 ml) y una solución 4N en dioxano de cloruro de hidrógeno (10 ml) en baño de hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora a 60°C. Se añadió la mezcla de reacción concentrada a una solución 2N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución con Celite (denominación comercial) y se concentró el filtrado. Se añadió al residuo un solvente mixto (hexano:acetato de etilo = 10:1) y se filtró en gel de sílice. Se obtuvo el compuesto del título (6,45 g) por concentración del efluente.

55

60

Ejemplo 5

(2S)-3-((2-Fluorofenil)(metil)amino)-1,2-propanodiol

5 Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla del compuesto (1,24 g) preparado en el Ejemplo 4, (R)-(+)-glicidol (1,11 g, Aldrich, 98% ee) y etanol (1 ml) durante 12 horas a 50°C. Se obtuvo el compuesto del título, que tenía los siguientes datos físicos, concentrando la mezcla de reacción. Se utilizó el compuesto del título obtenido para la siguiente reacción sin purificación.

10 TLC: Rf 0,40 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 6

((2S)-4-Metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metanol

15 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 5 en dimetilformamida anhidra (DMF, 10 ml), se le añadió t-butóxido de potasio (1,68 g) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 80°C. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución con Celite (denominación comercial) y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título (1,55 g, 97,6% ee), que tenía los siguientes datos físicos, purificando el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =3:1).

20 TLC: Rf 0,35 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

25 Se decidió la pureza óptica del compuesto del título utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Columna: CHIRALCEL OD (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 0,46 cmφ×25 cm

Velocidad de flujo: 1 ml/minuto

Solvente: hexano:2-propanol = 93:7

30 Longitud de onda de detección: 254 nm

Tiempo de retención: 30,70 minutos

Temperatura: 24°C.

Ejemplo 7

35 4-Metilbencenosulfonato de ((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metilo

Bajo una atmósfera de argón, a una solución del compuesto (3,06 g) preparado en el Ejemplo 6 en tetrahidrofurano (9 ml), se le añadió trietilamina (5 ml). Se añadieron a la solución de reacción una solución de cloruro del ácido p-toluensulfónico (3,42 g) en tetrahidrofurano (9 ml) y N, N-dimetilaminopiridina (209 mg) y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua, se extrajo la solución de reacción con terc-butil metil éter. Se solidificó el extracto añadiendo alcohol isopropílico al residuo obtenido concentrando la capa orgánica. Se obtuvo el compuesto del título (5,12 g), que tenía los siguientes datos físicos, lavando el sólido filtrado con alcohol isopropílico y secando.

45 TLC: Rf 0,81 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 8

50 2,3-Dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoato de metilo

Bajo una atmósfera de argón, a una solución de N,N-dimetilformamida anhidra (40 ml) en la que estaba disuelto el compuesto (2,05 g) preparado en el Ejemplo 3, se le añadieron secuencialmente carbonato de cesio (7,82 g) y el compuesto (4,0 g) preparado en el Ejemplo 7. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 75°C. Después de enfriarla hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (3,89 g), que tenía los siguientes datos físicos, purificando el residuo obtenido por eliminación del solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

60 TLC: Rf 0,73 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 9

Ácido 2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoico

5 Se añadieron al compuesto (3,85 g) preparado en el Ejemplo 8 1,2-dimetoxietano (40 ml), metanol (40 ml) y una solución 1N de hidróxido de sodio (30 ml). Se carbonizó la mezcla de reacción durante la noche a 67°C. Después de enfriarla hasta la temperatura ambiente, se añadió metil terc-butil éter a la mezcla de reacción. Después de extraer con una solución 1N de hidróxido de sodio, se neutralizó la capa acuosa con ácido clorhídrico 5N. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (3,70 g), que tenía los siguientes datos físicos, dejando que el residuo obtenido eliminando el solvente recristalizara con un solvente mixto de n-hexano y acetato de etilo.

TLC: Rf 0,24 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 10

Cloruro de 2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoílo

20 Bajo una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (400 mg) preparado en el Ejemplo 9 en 1,2-dimetoxietano (6,0 ml). Se añadieron N,N-dimetilformamida anhidra (una gota) y cloruro de oxalilo (0,22 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos a 40°C. Se obtuvo el compuesto del título concentrando la mezcla de reacción.

Ejemplo 11

25 (3-Amino-4-fluorofenil)acetato de metilo

Se agitó una mezcla de ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico (23,1 g), cloruro de oxalilo (16 ml), N,N-dimetilformamida (0,10 ml) y 1,2-dimetoxietano (250 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se obtuvo el cloruro de ácido concentrando la mezcla de reacción.

30 A una solución (2,0M, 75 ml) de trimetilsilildiazometano en n-hexano y una solución de trietilamina (35 ml) en tetrahydrofurano (100 ml), se les añadió por goteo una solución del cloruro de ácido previo en tetrahydrofurano (250 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se separó el sólido extraído. Se añadió agua al filtrado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo la diazocetona eliminando el solvente.

35 A una solución (250 ml) de la diazocetona y trietilamina (15,7 ml) en etanol, se le añadió acetato de plata (2,09 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos a 66°C. Además, se añadió acetato de plata (2,09 g) y se agitó durante 30 minutos a 66°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y se filtró con Celite (denominación comercial). Se lavó la capa orgánica que se separó del filtrado con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro.

45 Se obtuvo éster etílico (15,3 g) purificando el residuo obtenido por eliminación del solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 8:1 → acetato de etilo). Se agitó una solución (135 ml) del éster etílico y hierro (18,8 g) en ácido acético durante 1 hora y media a 60°C. Se diluyó la mezcla de reacción con tolueno y se filtró con Celite (denominación comercial). Se lavó el filtrado con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (10,4 g), que tenía los siguientes datos físicos, eliminando el solvente.

TLC: Rf 0,69 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 12

55 (3-((2,3-Dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acetato de metilo

60 A una solución (1,0 ml) del compuesto (135 mg) preparado en el Ejemplo 11 en diclorometano, se añadieron secuencialmente piridina (0,10 ml) y una solución (1,5 ml) del compuesto (210 mg) preparado en el Ejemplo 10 en diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron ácido clorhídrico 1N (3,0 ml) y agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (250

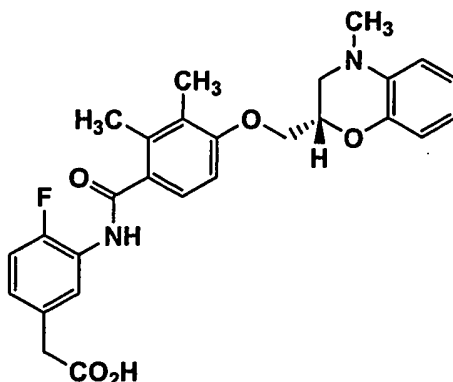
mg), que tenía los siguientes datos físicos, purificando el residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1).

TLC: Rf 0,44 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

5

Ejemplo 13

Ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético



10

A una mezcla del compuesto (240 mg) preparado en el Ejemplo 12, 1,2-dimetoxietano (5,0 ml) y metanol (5,0 ml), se le añadió una solución 1N de hidróxido de sodio (3,0 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió metil terc-butilmetil éter a la mezcla de reacción y se extrajo con una solución 1N de hidróxido de sodio. Se neutralizó la capa acuosa añadiendo ácido clorhídrico 5N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto (208 mg) de la presente invención, que tenía los siguientes datos físicos, dejando que el residuo obtenido eliminando el solvente se recristalizara con un solvente mixto de n-hexano, acetato de etilo y tetrahidrofurano.

15

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,53 (cloroformo:metanol:acetato = 9:1:0,1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,16, 2,29, 2,85, 3,22, 3,40, 3,57, 4,22, 4,60, 6,59, 6,76, 6,94, 7,10, 7,19, 7,29, 7,57, 9,88, 12,35.

25 Ejemplo 13(1)-Ejemplo 13(31)

Se obtuvieron los compuestos de la presente invención, que tenían los siguientes datos físicos, por los mismos procedimientos que en el Ejemplo 12 → Ejemplo 13, utilizando un cloruro de ácido correspondiente en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 10, o utilizando una amina correspondiente en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 11.

30

Ejemplo 13(1)

Ácido (4-cloro-3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

35

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,40 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 50:50:1);

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,23, 2,43, 2,92, 3,29, 3,42, 3,70, 4,16, 4,27, 4,67, 6,69, 6,85, 7,02, 7,36, 7,94, 8,52.

40 Ejemplo 13(2)

Ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

45

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,54 (cloroformo:metanol = 9:1);

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,38, 2,91, 3,24, 3,39, 3,72, 4,12, 4,24, 4,63, 6,69, 6,86, 7,05, 7,37, 7,74, 8,50.

Ejemplo 13(3)

Ácido (4-cloro-3-((5-cloro-2-fluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

5

TLC: Rf 0,54 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,84, 3,22, 3,39, 3,61, 4,41, 4,63, 6,59, 6,77, 7,16, 7,37, 7,48, 7,71, 7,84, 9,82, 12,42.

Ejemplo 13(4)

10

Ácido (4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

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

15

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,18, 2,42, 2,85, 3,22, 3,38, 3,58, 4,22, 4,59, 6,58, 6,70, 6,78, 6,87, 7,12, 7,38, 7,41, 7,54, 9,61, 12,36.

Ejemplo 13(5)

20

Ácido (4-cloro-3-((2-fluoro-5-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

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

25

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,18, 2,85, 3,21, 3,41, 3,60, 4,30, 4,61, 6,60, 6,76, 7,11, 7,47, 7,64, 7,81, 9,57.

Ejemplo 13(6)

30

Ácido (4-cloro-3-((2,5-difluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,44 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,84, 3,17, 3,38, 3,61, 4,38, 4,62, 6,60, 6,76, 7,15, 7,39, 7,48, 7,65, 7,74, 9,75, 12,42.

35

Ejemplo 13(7)

Ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético

Propiedad: cristal;

40

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

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,16, 2,22, 2,32, 2,85, 3,22, 3,40, 3,52, 4,21, 4,60, 6,59, 6,77, 6,99, 7,17, 7,30, 9,59, 12,28.

Ejemplo 13(8)

45

Ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,55 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);

50

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,15, 2,26, 2,84, 3,22, 3,40, 3,47, 4,21, 4,59, 6,59, 6,76, 6,93, 7,23, 7,44, 10,08, 12,29.

Ejemplo 13(9)

55

Ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

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

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,16, 2,26, 2,84, 3,22, 3,40, 3,52, 4,22, 4,59, 6,59, 6,76, 6,95, 7,25, 7,56, 7,68, 10,15, 12,30.

60

Ejemplo 13(10)

Ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,53 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,24, 2,83, 3,16, 3,35, 3,53, 4,18, 4,56, 6,59, 6,76, 6,96, 7,25, 7,55, 7,67, 10,25, 12,31.

Ejemplo 13(11)

5 Ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético

Propiedad: cristal;

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

10 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,24, 2,83, 3,16, 3,36, 3,47, 4,17, 4,55, 6,59, 6,75, 7,43, 10,17, 12,28.

Ejemplo 13(12)

15 Ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,55 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,23, 2,83, 3,16, 3,36, 3,58, 4,18, 4,55, 6,59, 6,75, 7,13, 7,56, 7,72, 10,29.

Ejemplo 13(13)

20 Ácido (5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético

Propiedad: cristal;

25 TLC: Rf 0,36 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 50:50:1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,17, 2,19, 2,35, 2,84, 3,21, 3,39, 3,52, 4,23, 4,59, 6,59, 6,72, 6,79, 6,90, 7,09, 7,28, 7,47, 7,56, 9,99.

Ejemplo 13(14)

30 Ácido (5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético

Propiedad: cristal;

35 TLC: Rf 0,37 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 50:50:1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,18, 2,36, 2,84, 3,21, 3,39, 3,57, 4,23, 4,59, 6,59, 6,72, 6,79, 6,91, 7,12, 7,30, 7,58, 7,71, 10,12.

Ejemplo 13(15)

40 Ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);

45 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,18, 2,36, 2,84, 3,21, 3,39, 3,51, 4,23, 4,59, 6,59, 6,72, 6,79, 6,94, 7,24, 7,29, 7,57, 7,66, 10,08.

Ejemplo 13(16)

50 Ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,41 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,16, 2,26, 2,84, 3,22, 3,40, 3,59, 4,21, 4,59, 6,59, 6,76, 6,94, 7,13, 7,25, 7,57, 7,73, 10,20, 12,46.

Ejemplo 13(17)

55 Ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético

Propiedad: cristal;

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

60 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,15, 2,18, 2,26, 2,84, 3,21, 3,40, 3,52, 4,21, 4,59, 6,59, 6,77, 6,93, 7,09, 7,23, 7,47, 7,57, 10,06.

Ejemplo 13(18)

Ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético

- 5 Propiedad: cristal;
 TLC: Rf 0,50 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);
¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,18, 2,23, 2,83, 3,16, 3,36, 3,52, 4,17, 4,55, 6,59, 6,76, 7,09, 7,46, 7,56, 10,14,

Ejemplo 13(19)

- 10 Ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético

- Propiedad: cristal;
 TLC: Rf 0,46 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);
 15 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,24, 2,32, 2,84, 3,16, 3,36, 3,52, 4,18, 4,56, 6,59, 6,76, 7,02, 7,17, 7,28, 9,71.

Ejemplo 13(20)

- 20 Ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético

- Propiedad: cristal;
 TLC: Rf 0,43 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);
¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,28, 2,83, 3,16, 3,36, 3,56, 4,18, 4,56, 6,59, 6,76, 7,14, 7,54, 10,02.

Ejemplo 13(21)

- 25 Ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético

- Propiedad: cristal;
 TLC: Rf 0,47 (cloroformo:metanol = 9:1);
 30 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,17, 2,38, 2,84, 3,21, 3,39, 3,56, 4,23, 4,59, 6,59, 6,72, 6,79, 6,91, 7,09, 7,18, 7,35, 7,54, 9,81.

Ejemplo 13(22)

- 35 Ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético

- Propiedad: cristal;
 TLC: Rf 0,62 (cloroformo:metanol = 9:1);
 40 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,18, 2,21, 2,40, 2,84, 3,21, 3,39, 3,51, 4,23, 4,59, 6,60, 6,72, 6,79, 6,91, 7,01, 7,16, 7,25, 7,35, 9,55.

Ejemplo 13(23)

- 45 Ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético

- Propiedad: cristal;
 TLC: Rf 0,47 (cloroformo:metanol = 9:1);
¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,17, 2,26, 2,35, 2,84, 3,21, 3,39, 3,46, 4,23, 4,59, 6,61, 6,76, 6,91, 7,28, 7,43, 10,00.

Ejemplo 13(24)

Ácido (4-cloro-3-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético

- Propiedad: cristal;
 55 TLC: Rf 0,46 (cloroformo:metanol = 9:1);
¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,39, 3,73, 4,21, 4,40, 4,57, 6,66, 6,88, 7,06, 7,37, 7,73, 8,51.

Ejemplo 13(25)

- 60 Ácido (2-cloro-5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;
 TLC: Rf 0,46 (cloroformo:metanol:ácido acético = 9:1:0,1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,16, 2,26, 2,84, 3,22, 3,40, 3,67, 4,22, 4,59, 6,59, 6,76, 6,95, 7,26, 7,37, 7,61, 7,80, 10,29, 12,46.

Ejemplo 13(26)

Ácido (2-cloro-5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,39 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 66:33:1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,23, 2,83, 3,16, 3,36, 3,67, 4,18, 4,55, 6,59, 6,75, 7,38, 7,60, 7,79, 10,39.

Ejemplo 13(27)

Ácido (2-cloro-5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,42 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 66:33:1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,18, 2,36, 2,84, 3,21, 3,39, 3,66, 4,24, 4,59, 6,59, 6,72, 6,79, 6,92, 7,31, 7,37, 7,61, 7,79, 10,21.

Ejemplo 13(28)

Ácido (4-cloro-3-((4-((3R)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

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

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,38, 3,72, 3,92, 4,02, 4,16, 4,51, 4,71, 6,63, 6,84, 6,89, 7,05, 7,18, 7,30, 7,37, 7,73, 8,51.

Ejemplo 13(29)

Ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((3R)-5-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

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

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,30, 2,38, 3,73, 3,88, 3,99, 4,16, 4,50, 4,69, 6,63, 6,73, 6,98, 7,05, 7,09, 7,37, 7,73, 8,52.

Ejemplo 13(30)

Ácido (4-cloro-3-((4-((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,38, 3,13, 3,40, 3,73, 4,10, 4,22, 5,15, 6,65, 6,85, 7,05, 7,17, 7,37, 7,73, 8,51.

Ejemplo 13(31)

Ácido (3-((4-(1,3-benzodioxol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-4-clorofenil)acético

Propiedad: cristal;

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

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,38, 3,72, 4,27, 6,44, 6,66, 6,85, 7,05, 7,37, 7,73, 8,50.

Ejemplo 14

2-(4-Cloro-3-nitrofenil)propanoato de metilo

Bajo una atmósfera de argón, a una solución (14 ml) de (4-cloro-3-nitrofenil)acetato de metilo (300 mg) en tetrahidrofurano, se le añadieron por goteo yoduro de metilo (0,26 ml) y una solución de litio en N,N-diisopropilamidociclohexano (1,5M, 2,32 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas elevando la temperatura hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido, agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (245 mg), que tenía los siguientes datos físicos, por purificación del residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-

hexano:acetato de etilo = 5:1).

TLC: Rf 0,37 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

5 Ejemplo 15

2-(4-Cloro-3-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo

10 Bajo una atmósfera de argón, a una solución (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 14 en tetrahidrofurano, se le añadieron por goteo yoduro de metilo (0,01 ml) y una solución de litio en N,N-diisopropilamidociclohexano (1,5M, 0,83 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas con elevación de la temperatura hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido, agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (118 mg), que tenía los siguientes datos físicos, por
15 purificación del residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 8:1).

TLC: Rf 0,42 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

20 Ejemplo 16

2-(3-Amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de metilo

25 Se disolvió el compuesto (116 mg) preparado en el Ejemplo 15 en un solvente mixto de acetato (2,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadieron limaduras de hierro (133 mg) a la mezcla de reacción calentada hasta 80°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la capa orgánica con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (102 mg), que tenía los siguientes datos físicos, por
30 eliminación del solvente.

TLC: Rf 0,26 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 17

35 Cloruro de 2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoílo

Bajo una atmósfera de argón, se añadieron cloruro de oxalilo (0,3 ml) y N, N-dimetilformamida (1 gota) a una solución (4,5 ml) de ácido 2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoico (488 mg: compuesto producido por los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 8→Ejemplo 9→Ejemplo 10
40 utilizando 4-hidroxi-2-clorobenzoato de metilo en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 3) en 1,2-dimetoxietano y se agitó durante 1 hora a 40°C. Se obtuvo el compuesto del título concentrando la mezcla de reacción.

45 Ejemplo 18

2-(4-Cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoato de metilo

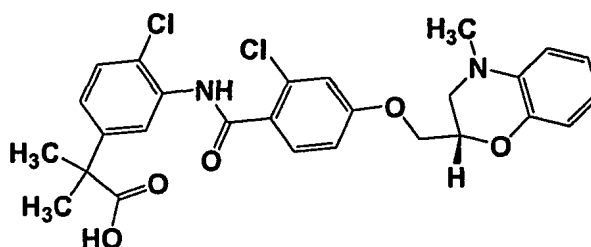
50 Se añadió por goteo una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 17 en diclorometano (1,8 ml) a una solución del compuesto (100 mg) preparado en el Ejemplo 16 en diclorometano (1,8 ml). Se añadió piridina (0,057 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción disuelta en agua con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido, una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (164 mg), que tenía los siguientes datos físicos, por purificación del
55 residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

TLC: Rf 0,41 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 19

Ácido 2-(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico

5



A una mezcla del compuesto (162 mg) preparado en el Ejemplo 18, tetrahydrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml), se le añadió una solución 1N de hidróxido de sodio (0,6 ml) y se agitó la mezcla durante 4 horas a 50°C. Además, se le añadió una solución 2N de hidróxido de sodio (0,6 ml) y se agitó durante 3 horas a 50°C. Se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo ácido clorhídrico 2N (0,6 ml) y se extrajo con acetato de etilo después de añadir agua. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto (124 mg) de la presente invención, que tenía los siguientes datos físicos, por purificación del residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:acetato de etilo = 9:1→4:1).

Propiedad: amorfo;
TLC: Rf 0,26 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1);
¹H-RMN: (CDCl₃) δ 1,64, 2,91, 3,25, 3,38, 4,18, 4,27, 4,66, 6,71, 6,87, 6,96, 7,04, 7,11, 7,36, 7,88, 8,71.

20

Ejemplo 20

(4-Cloro-3-nitrofenil)((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo

A una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (3,71 g), yoduro de zinc (128 mg) y diclorometano (50 ml), se le añadió cianuro de trimetilsililo (2,9 ml) a la temperatura del hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (5,95 g), que tenía los siguientes datos físicos, eliminando el solvente.

30

TLC: Rf 0,55 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 21

Ácido (4-cloro-3-nitrofenil)(hidroxi)acético

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (30 ml) a una solución del compuesto (5,95 g) preparado en el Ejemplo 20 en acetato (30 ml) y se agitó durante la noche a 90°C. Se empapó la mezcla de reacción en hielo después de enfriarla y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (4,48 g), que tenía los siguientes datos físicos, eliminando el solvente.

40

TLC: Rf 0,14 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 22

(4-Cloro-3-nitrofenil)(hidroxi)acetato de etilo

Se añadió ácido p-toluensulfónico (367 mg) a una solución (50 ml) del compuesto (4,48 g) preparado en el Ejemplo 21 en etanol y se agitó durante 4 horas a 70°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo después de añadir agua. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (4,83 g), que tenía los siguientes datos físicos, eliminando el solvente.

50

TLC: Rf 0,37 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 23

5 (4-Cloro-3-nitrofenil)(oxo)acetato de etilo

10 A una solución (10 ml) del compuesto (1,59 g) preparado en el Ejemplo 22 en ácido acético, se le añadió una solución al 10% de hipoclorito de sodio (6,78 g) a la temperatura del hielo y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadieron acetato (10 ml) y solución al 10% de hipoclorito de sodio (6,78 g) a la mezcla de reacción y se volvieron a añadir acetato (10 ml) y solución al 10% de hipoclorito de sodio (6,78 g), y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (414 mg), que tenía los siguientes datos físicos, purificando el residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

15 TLC: Rf 0,59 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 24

20 (4-Cloro-3-nitrofenil)(difluoro)acetato de etilo

25 Bajo una atmósfera de argón, se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST)(311 mg) a una solución (5 ml) del compuesto (414 mg) preparado en el Ejemplo 23 en diclorometano a la temperatura del hielo y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego durante 2 horas a 45°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la capa orgánica con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (278 mg), que tenía los siguientes datos físicos, purificando con (n-hexano:acetato de etilo = 9:7).

30 TLC: Rf 0,57 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 25

(3-Amino-4-cloro)(difluoro)acetato de etilo

35 Se disolvió el compuesto (253 mg) preparado en el Ejemplo 24 en un solvente mixto de acetato (3 ml) y agua (0,3 ml). Se añadieron limaduras de hierro (253 mg) a la mezcla de reacción a 80°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se empapó la mezcla de reacción en hielo y se extrajo con un solvente mixto de (1:1) de n-hexano y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (194 mg), que tenía los siguientes datos físicos, eliminando el solvente.

40 TLC: Rf 0,48 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 26

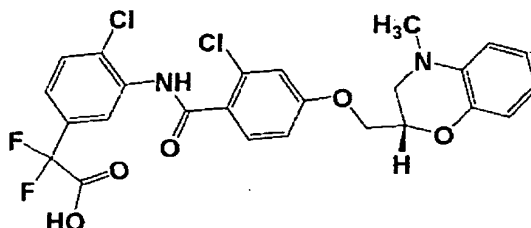
45 (4-Cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(difluoro)acetato de etilo

50 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla del compuesto (180 mg) preparado en el Ejemplo 25, piridina (0,5 ml) y diclorometano (1 ml), se le añadió por goteo una solución (4 ml) del compuesto (303 mg) preparado en el Ejemplo 17 en diclorometano a la temperatura del hielo y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (207 mg), que tenía los siguientes datos físicos, purificando el residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1→3:1).

55 TLC: Rf 0,55 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 27

(4-Cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(difluoro)acetato



5

A una mezcla del compuesto (207 mg) preparado en el Ejemplo 26, etanol (4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), se le añadió una solución 1N de hidróxido de sodio (1 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de neutralizarla añadiendo ácido clorhídrico 1N, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1 → cloruro de metileno:metanol = 9:1). Se obtuvo el compuesto (135 mg) de la presente invención, que tenía los siguientes datos físicos, lavando el sólido obtenido con metil terc-butil éter.

Propiedad: amorfo;
TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:agua = 80:20:1);
¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,84, 3,17, 3,37, 4,28, 4,57, 6,59, 6,76, 7,09, 7,21, 7,40, 7,58, 7,80, 10,12.

Ejemplo 28

20

(Acetiloxi)(4-cloro-3-nitrofenil)acetato de etilo

A una solución (6 ml) del compuesto (1,46 g) preparado en el Ejemplo 22 en piridina, se le añadió anhídrido acético (2 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se obtuvo el compuesto del título (135 mg), que tenía los siguientes datos físicos, concentrando la mezcla de reacción y azeotropizando en tolueno.

TLC: Rf 0,26 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 29

30

(Acetiloxi)(3-amino-4-clorofenil)acetato de etilo

Se disolvió el compuesto (1,94 mg) preparado en el Ejemplo 28 en un solvente mixto de acetato (10 ml) y agua (1 ml). Se añadieron limaduras de hierro (1,57 mg) a la mezcla de reacción a 80°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se empapó la mezcla de reacción en hielo y se extrajo con un solvente mixto (1:1) de n-hexano y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (1,53 g), que tenía los siguientes datos físicos, eliminando el solvente.

TLC: Rf 0,47 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 30

40

(Acetiloxi)(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acetato de etilo

45

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla del compuesto (196 mg) preparado en el Ejemplo 29, piridina (0,5 ml) y diclorometano (1 ml), se le añadió por goteo una solución (4 ml) del compuesto (303 mg) preparado en el Ejemplo 17 en diclorometano a la temperatura del hielo y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (207 mg), que tenía los siguientes datos físicos, por purificación del residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1→2:1).

50

TLC: Rf 0,39 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 31

(4-Cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(hidroxi)acetato de etilo

5 A una solución en la que el compuesto (207 mg) preparado en el Ejemplo 30 estaba disuelto en un solvente mixto de etanol y tetrahidrofurano (6 ml y 2:1), se le añadió carbonato de potasio (138 mg) y se agitó la mezcla durante 2 horas a 50°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (169 mg), que tenía los siguientes datos físicos, eliminando el solvente.

TLC: Rf 0,38 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

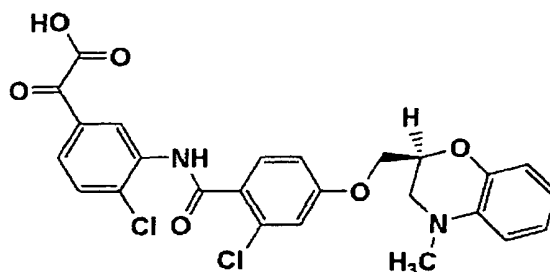
Ejemplo 32

(4-Cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(oxo)acetato de etilo

20 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla del compuesto (159 mg) preparado en el Ejemplo 31, diisopropiltilamina (0,30 ml), sulfóxido de dimetilo (2 ml) y acetato de etilo (4 ml), se le añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (139 mg) a la temperatura del hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (104 mg), que tenía los siguientes datos físicos, purificando el residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1→2:1).

Ejemplo 33

30 Ácido etil(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(oxo)acético



35 A una mezcla del compuesto (104 mg) preparado en el Ejemplo 32, etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), se le añadió una solución 1N de hidróxido de sodio (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de neutralizarla añadiendo ácido clorhídrico 1N, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo el compuesto (37 mg) de la presente invención, que tenía los siguientes datos físicos, por purificación del residuo obtenido eliminando el solvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1 → cloruro de metileno:metanol = 9:1).

Propiedad: amorfo;

TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:agua = 80:20:1);

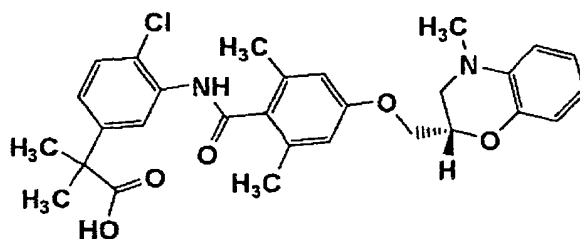
¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,84, 3,17, 3,37, 4,30, 4,58, 6,60, 6,76, 7,09, 7,21, 7,67, 8,10, 10,19.

45

Ejemplo 34

Ácido 2-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico

5



Mediante los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 18 y el Ejemplo 19, utilizando el compuesto (121 mg) preparado en el Ejemplo 16 y cloruro de 2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoilo (211 mg)(el compuesto preparado mediante los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 8→Ejemplo 9→Ejemplo 10 utilizando 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzoato de metilo), se obtuvo el compuesto del título (132 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

10

Propiedad: cristal;

15

TLC: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 1,47, 2,32, 2,84, 3,16, 3,36, 4,18, 4,55, 6,59, 6,75, 7,24, 7,48, 7,55, 9,94.

Ejemplo 34(1)

20

Ácido 2-(4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico

Mediante los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 18 y el Ejemplo 19, utilizando el compuesto (139 mg) preparado en el Ejemplo 16 y cloruro de 2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoilo (211 mg)(el compuesto preparado mediante los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 8→Ejemplo 9→Ejemplo 10 utilizando 4-hidroxi-2,5-dimetilbenzoato de metilo), se obtuvo el compuesto del título (211 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

25

Propiedad: amorfo;

30

TLC: Rf 0,18 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 1,47, 2,18, 2,42, 2,84, 3,21, 3,39, 4,24, 4,60, 6,59, 6,72, 6,79, 6,91, 7,22, 7,41, 7,47, 7,57, 9,69.

Ejemplo 35

35

Ácido 2-(3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico

Mediante los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 18 y el Ejemplo 19, utilizando 2-(3-amino-4-metilfenil)-2-metilpropanoato de metilo (132 mg)(el compuesto preparado mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 16) y cloruro de 2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoilo (210 mg)(el compuesto preparado mediante los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 8→Ejemplo 9→Ejemplo 10 utilizando 4-hidroxi-2,5-dimetilbenzoato de metilo), se obtuvo el compuesto del título (202 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

40

45

Propiedad: cristal;

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

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 1,45, 2,18, 2,20, 2,40, 2,84, 3,21, 3,39, 4,23, 4,59, 6,60, 6,75, 6,91, 7,10, 7,19, 7,32, 7,37, 9,56, 12,29.

50

Ejemplo 36

2-(4-Cloro-3-nitrofenil)ciclopropanoato de metilo

5 A una solución de 2-(4-cloro-3-nitrofenil)acetato de metilo (2,0 g) y dibromoetano (3,8 ml) en N-metil-2-pirrolidona (58 ml), se le añadió hidruro de sodio (766 mg) a temperatura ambiente. Se agitó entonces la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, durante 1 hora a 40°C y luego durante 1 hora a 60°C. Se le añadió de nuevo hidruro de sodio (766 mg) y se agitó durante 20 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1N a la solución de reacción a la temperatura del hielo y se extrajo con hexano-acetato de etilo (1:1). Se secó el extracto con sulfato de magnesio anhidro después de lavarlo con solución salina saturada. Se obtuvo el compuesto del título (762 mg), que tenía los siguientes datos físicos, filtrando, concentrando y purificando por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 6:1).

15 TLC: Rf 0,62 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 37

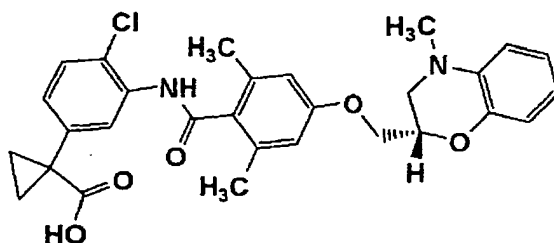
2-(4-Cloro-3-aminofenil)ciclopropanoato de metilo

20 Se obtuvo el compuesto del título (769 mg), que tenía los siguientes datos físicos, por los mismos procedimientos que en el Ejemplo 16, utilizando el compuesto (899 mg) preparado en el Ejemplo 36.

TLC: Rf 0,58 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 38

Ácido 1-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico



30 Mediante los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 18 y el Ejemplo 19, utilizando el compuesto (138 mg) preparado en el Ejemplo 37 y cloruro de 2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoílo (211 mg)(el compuesto preparado por los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 8→Ejemplo 9→Ejemplo 10 utilizando 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzoato de metilo), se obtuvo el compuesto del título (79 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

Propiedad: cristal;

TLC: Rf 0,59 (cloroformo:metanol = 9:1);

40 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 1,13, 1,47, 2,32, 2,84, 3,16, 3,36, 4,18, 4,56, 6,59, 6,76, 7,21, 7,43, 7,54, 9,93.

Ejemplo 38(1)

45 Ácido 1-(4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico

50 Mediante los mismos procedimientos que en la serie de reacciones del Ejemplo 18 y el Ejemplo 19, utilizando el compuesto (138 mg) preparado en el Ejemplo 37 y cloruro de 2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoílo (211 mg)(el compuesto preparado por los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 8→Ejemplo 9→Ejemplo 10 utilizando 4-hidroxi-2,5-dimetilbenzoato de metilo), se obtuvo el compuesto del título (79 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

Propiedad: amorfo;

TLC: Rf 0,59 (cloroformo:metanol = 9:1);

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 1,13, 1,46, 2,18, 2,42, 2,84, 3,21, 3,39, 4,24, 4,60, 6,59, 6,72, 6,79, 6,91, 7,20, 7,42, 7,56, 9,67.

Ejemplo 38(2)

Ácido 1-(4-cloro-3-((2-etil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico

Mediante los mismos procedimientos que en la serie de reacciones del Ejemplo 18 y el Ejemplo 9, utilizando el compuesto (207 mg) preparado en el Ejemplo 37 y cloruro de 2-etil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoilo (211 mg)(el compuesto preparado por los mismos procedimientos que en la serie del Ejemplo 8→Ejemplo 9→Ejemplo 10 utilizando 4-hidroxi-2-etilbenzoato de metilo), se obtuvo el compuesto del título (330 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

Propiedad: amorfo;
TLC: Rf 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,27, 1,34, 1,71, 2,93, 2,93, 3,28, 3,42, 4,17, 4,29, 4,67, 6,73, 6,86, 7,10, 7,34, 7,49, 7,94, 8,56.

Ejemplo 39

Unión de ligando utilizando células que expresan el receptor de prostanoïdes DP

Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban el receptor DP humano y se preparó una fracción de membranas según un método habitual.

Se añadieron la fracción de membranas (50 µl)(contenido en proteína: 42,65 µg), 100 µl de un tampón de ensayo (25 mmol/l de HEPES-NaOH que contenía 1 mmol/l de EDTA, 5 mmol/l de Mg²⁺ y 10 mmol/l de Mn²⁺, pH 7,4), 1 µl de un vehículo (sulfóxido de dimetilo, DMSO) o del compuesto de la presente invención (concentración final de DMSO: 0,5%) y 50 µl de [³H]-PGD₂ a 10 nmol/l (concentración final: 2,5 nmol/l) a un tubo de polietileno y se incubó la mezcla de incubación a temperatura ambiente. En el grupo de unión no específica, se añadieron 2 mmol/l de PGD₂ en lugar del vehículo (concentración final de PGD₂: 10 µmol/l). Veinte minutos después, se añadió 1 ml de tampón de lavado helado (10 mmol/l de tampón Tris-HCl que contenía un 0,01% de seroalbúmina bovina (BSA) y 100 mmol/l de NaCl, pH 7,4) al tubo para finalizar la reacción. Inmediatamente, se recogió la fracción de membranas en un filtro de fibra de vidrio (GF/B) por filtración a presión reducida. Se lavó la fracción de membrana sobre el filtro de fibra de vidrio una vez con aproximadamente 2 ml de tampón de lavado y se secó el filtro de fibra de vidrio. Se puso el filtro de fibra de vidrio seco en un vial de vidrio, se añadió un cóctel de líquido de centelleo y se midió la radiactividad mediante un contador de centelleo líquido.

Se calculó la unión específica de [³H]-PGD₂ al receptor DP restando la radiactividad del grupo de unión no específica de la de los grupos distintos del grupo de unión no específica. Se calculó la inhibición por el compuesto de la presente invención en base a la unión específica de [³H]-PGD₂ en el vehículo y en los grupos de la presente invención. Se calculó el valor K_i (constante de disociación del compuesto de la presente invención) según la siguiente fórmula utilizando el valor estimado de la CI₅₀ (concentración del compuesto de la presente invención necesaria para inhibir la unión específica en el grupo del vehículo en un 50%).

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

[L]*: Concentración de [³H]-PGD₂ (2,5 nmol/l)

K_d: Constante de disociación de [³H]-PGD₂

Se estimó el valor K_d de [³H]-PGD₂ a partir de un análisis de regresión no lineal después de calcular las uniones específicas de [³H]-PGD₂ al añadir varias concentraciones de [³H]-PGD₂ según el método antes mencionado.

Por los resultados de la anterior medición, se vio que los compuestos de la presente invención se unen fuertemente al receptor DP a valores K_i no superiores a 10 µmol/l.

Ejemplo 40

Medición de la actividad antagonista frente al receptor DP utilizando células que expresan el receptor de prostanoïdes DP

Se prepararon células CHO que expresaban de manera estable el receptor DP humano, se sembraron en una placa de cultivo de 24 pocillos a una densidad celular de 1×10⁵ células/pocillo y se incubaron a 37°C durante 2 días en un

5% de CO₂. Se lavó cada pocillo con 500 µl de MEM (medio esencial mínimo) y se incubaron las células a 37°C durante 10 minutos después de añadir 500 µl de MEM que contenía 2 µmol/l de diclofenaco. Después de eliminar el sobrenadante por aspiración, se añadieron 450 µl de un MEM que contenía 1 mmol/l de 3-isobutil-1- metilxantina, 2 µmol/l de diclofenaco y un 1% de BSA (medio de ensayo), seguido de incubación a 37°C durante 10 minutos. Se inició la reacción por adición de 50 µl de un medio de ensayo que contenía PGD₂ y vehículo o un medio de ensayo que contenía PGD₂ y el compuesto de la presente invención (concentración final de PGD₂: 10 nmol/l), seguido de incubación a 37°C. Diez minutos después, se añadieron 500 µl de ácido tricloroacético helado (TCA, 10% p/v) para finalizar la reacción. Después de congelar (-80°C) y descongelar la mezcla de reacción una vez, se desprendieron las células utilizando un raspador de células, seguido de centrifugación a 13.000 rpm durante 3 minutos. Se recogió el sobrenadante resultante y se determinó la concentración de AMPc en el sobrenadante mediante un radioinmunoensayo utilizando un kit de ensayo para AMPc (fabricado por Amersham). Así, se añadió un tampón del kit de ensayo para [¹²⁵I]AMPc a una alícuota de 125 µl del sobrenadante antes preparado para constituir un volumen de 500 µl y se mezcló la solución resultante con 1 ml de 0,5 mol/l de tri-n-octilamina en cloroformo. Tras extracción del TCA en una capa de cloroformo, se cuantificó la cantidad de AMPc en la capa acuosa según el procedimiento mencionado en el kit de ensayo para [¹²⁵I]AMPc.

Se calculó la potencia de la actividad antagonista del compuesto de la presente invención para el receptor DP como el valor de la CI₅₀ (la 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 un 50%) a partir del porcentaje de inhibición de la producción de AMPc a 10 nmol/l, donde la PGD₂ provocó una producción submáxima de AMPc.

Por los resultados de medición antes mencionados, se vio que los compuestos de la presente invención antagonizaban potentemente al receptor DP a valores de CI₅₀ de no más de 10 µmol/l.

25 Ejemplo de formulación 1

Se mezclaron los siguientes componentes según un método convencional y se troquelaron para obtener 10.000 tabletas, con un contenido cada una de 10 mg de principio activo.

30	Ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético	100 g
	Carboximetilcelulosa cálcica (desintegrante)	20 g
	Estearato de magnesio (lubricante)	10 g
35	Celulosa microcristalina	870 g

35 Ejemplo de formulación 2

Se mezclaron los siguientes componentes según un método convencional, en donde se filtró la mezcla con un filtro de eliminación de polvo y se puso a razón de 5 ml en ampollas. Se esterilizaron las ampollas por calor en autoclave para así obtener 10.000 ampollas, con un contenido cada una de 20 mg del principio activo.

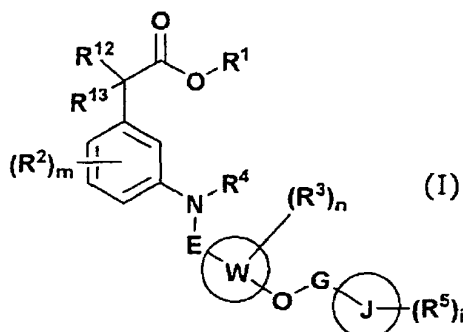
40	Ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético	200 g
45	Manitol	20 g
	Agua destilada	50 l

Aplicabilidad industrial

Dado que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) se unen a los receptores DP y los antagonizan, se considera que los compuestos son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores DP, tales como enfermedades alérgicas (v.g., rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, etc.), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados de activación sistémica de las células cebadas, choque anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eczema, granos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis de contacto, enfermedades acompañadas de prurito (tales como dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis de contacto), enfermedades (v.g., catarata, desprendimiento de retina, inflamación, infección, trastornos del sueño, etc.) que se generan de forma secundaria como resultado de un comportamiento acompañado de prurito (arañazos, golpes, etc.), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión por isquemia y reperfusión, accidente cerebrovascular, enfermedades autoinmunes, trastorno cerebral traumático, hepatopatía, rechazo de injertos, artritis reumatoide crónica, pleuresía, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y síndrome del intestino irritable. Además, se considera que los compuestos se relacionan con el sueño y la agregación plaquetaria y que son útiles para estas enfermedades.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



5

donde R¹ representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₄, (3) alqueno C₂₋₄ o (4) bencilo;
E representa -CO-, -SO₂- o -CH₂-;

10 R² representa (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) alcoxi C₁₋₆, (4) hidroxilo, (5) trihalometilo, (6) ciano, (7) fenilo, (8) piridilo, (9) nitro, (10) -NR⁶R⁷ o (11) alquilo C₁₋₄ sustituido con -OR⁸, (12) alquilo C₁₋₆ oxidado, (13) -SO₂R¹¹, (14) -SOR¹¹ o (15) -SR¹¹, o dos R² que substituyen al átomo de carbono adyacente son tomados conjuntamente para representar (1) alquileno C₂₋₅, que puede estar substituido por un substituyente, donde un átomo de carbono del mismo puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, que puede estar oxidado, o (2) alquenileno C₂₋₅, que puede estar substituido con un substituyente, donde un átomo de carbono del mismo puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre;

15 R³ representa (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) alcoxi C₁₋₆, (4) hidroxilo, (5) trihalometilo, (6) ciano, (7) fenilo, (8) piridilo, (9) nitro, (10) -NR⁶R⁷ o (11) alquilo C₁₋₄ sustituido con -OR⁸, (12) alquilo C₁₋₆ oxidado, (13) -SO₂R¹¹, (14) -SOR¹¹ o (15) -SR¹¹;

20 R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ representa alquilo C₁₋₄, fenilo o piridilo;

R⁴ representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) bencilo o (4) alquilo C₁₋₆ oxidado;

25 R⁵ representa (1) alquilo C₁₋₆, (2) alcoxi C₁₋₁₀, (3) alquilo C₁₋₆ substituido con alcoxi C₁₋₆, (4) un átomo de halógeno, (5) hidroxilo, (6) trihalometilo, (7) nitro, (8) -NR⁹R¹⁰, (9) fenilo, (10) fenoxi, (11) oxo, (12) acilo C₂₋₆, (13) ciano o (14) -SO₂R¹¹, (15) -SOR¹¹, (16) -SR¹¹ o (12) alquilo C₁₋₆ oxidado;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y

R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ o fenilo, que puede estar substituido;

donde los R⁶ a los R¹¹ en los R² a los R⁵ pueden ser iguales o cada uno independientemente diferentes;

30



representa un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico C₅₋₁₂ o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros; G representa (1) alquileno C₁₋₆ que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (2) alquenileno C₂₋₆ que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o (3) alquinileno C₂₋₆ que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

35



40 representa un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico C₅₋₁₂ o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros;

m representa 0 un número entero de 1 a 4;

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

i representa 0 o un número entero de 1 a 11,

45 donde los R² pueden ser iguales o diferentes cuando m es 2 o más, los R³ pueden ser iguales o diferentes cuando n es 2 o más y los R⁵ pueden ser iguales o diferentes cuando i es 2 o más; y

R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente (1) alquilo C₁₋₄, que puede estar oxidado, (2) un átomo de halógeno, (3) trihalometilo, (4) hidroxilo, que puede estar protegido, (5) amino, que puede estar protegido, (6) fenilo, que puede estar sustituido, (7) piridilo, que puede estar sustituido, o (8) un átomo de hidrógeno, o R¹² y R¹³ son tomados conjuntamente para representar (1) oxo, (2) alquileo C₂₋₅, que puede estar sustituido por un sustituyente, donde un átomo de carbono del mismo puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, o (3) alquilideno C₁₋₆, que puede estar sustituido, y donde, cuando R¹² y R¹³ representan cada uno simultáneamente un átomo de hidrógeno, el compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (I) representa un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en los siguientes compuestos (1)-(32):

- 10 (1) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético,
 (2) ácido (4-cloro-3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 15 (3) ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (4) ácido (4-cloro-3-((5-cloro-2-fluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 20 (5) ácido (4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (6) ácido (4-cloro-3-((2-fluoro-5-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (7) ácido (4-cloro-3-((2,5-difluoro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 25 (8) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético,
 (9) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético,
 30 (10) ácido (3-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (11) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (12) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético,
 35 (13) ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 (14) ácido (5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético,
 40 (15) ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 (16) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (17) ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-fluorofenil)acético,
 45 (18) ácido (5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético,
 (19) ácido (5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-2-metilfenil)acético,
 50 (20) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético,
 (21) ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético,
 (22) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-fluorofenil)acético,
 55 (23) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético,
 (24) ácido (3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético,
 60 (25) ácido (4-cloro-3-((4-((2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodixin-2-il)metoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético,
 (26) ácido (2-cloro-5-((2,3-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (27) ácido (2-cloro-5-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,

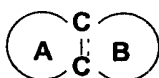
- (28) ácido (2-cloro-5-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (29) ácido (4-cloro-3-((4-((3R)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético,
 (30) ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((3R)-5-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético,
 (31) ácido (4-cloro-3-((4-((2S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)fenil)acético y
 (32) ácido (3-((4-(1,3-benzodioxol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilbenzoil)amino)-4-clorofenil)acético, una sal del mismo o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde



es

15



donde

20



representa un anillo carbocíclico saturado C_{5-6} o un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre;

25



representa un anillo carbocíclico C_{5-6} o un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de oxígeno y/o un átomo de azufre; ... representa un enlace sencillo o un doble enlace;

y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos en la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 2, donde

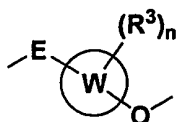


35

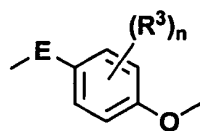
es un grupo seleccionado entre dihidrobenzoxazina, benzodioxano, benzoxatiano, dihidrobenzofurano e indolina.

4. El compuesto según la reivindicación 2, donde n es un número entero de 2 a 4.

5. El compuesto según la reivindicación 4, donde

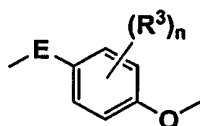


45 es



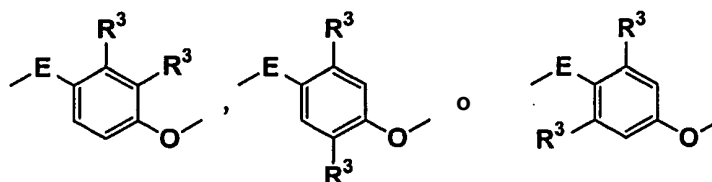
donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos en la reivindicación 1.

5 6. El compuesto según la reivindicación 5, donde



es

10



donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos en la reivindicación 1.

15 7. El compuesto según la reivindicación 6, donde los R³ representan cada uno independientemente (1) un átomo de halógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) alcoxi C₁₋₆ o (4) trihalometilo.

8. El compuesto según la reivindicación 2, donde R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente (1) alquilo C₁₋₄, (2) un átomo de halógeno, (3) hidroxilo que puede estar protegido o (4) un átomo de hidrógeno, o R¹² y R¹³ son tomados conjuntamente para representar (1) oxo o (2) alquileno C₂₋₅ que puede estar substituido por un substituyente, donde un átomo de carbono del mismo puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre.

9. El compuesto según la reivindicación 7, que es seleccionado entre:

- 25
- (1) ácido 2-(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico,
 - (2) ácido 2-(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(difluoro)acético,
 - 30 (3) ácido 2-(4-cloro-3-((2-cloro-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)(oxo)acético,
 - (4) ácido 2-(4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico,
 - (5) ácido 2-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico,
 - 35 (6) ácido 2-(3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico,
 - (7) ácido 1-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico,
 - 40 (8) ácido 1-(4-cloro-3-((2,5-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico,
 - (9) ácido 1-(4-cloro-3-((2-etil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico,
 - (10) ácido 2-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético y
 - 45 (11) ácido 3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-5-metilfenil)acético.

10. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal del mismo o un solvato del mismo.
- 5 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, que es un antagonista del receptor DP.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, que es un agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor DP.
- 10 13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, donde la enfermedad mediada por el receptor DP es una enfermedad alérgica, la mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de las células cebadas, el choque anafiláctico, la broncoconstricción, la urticaria, el eczema, el acné, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la sinusitis, la migraña, los pólipos nasales, la vasculitis anafiláctica, el síndrome eosinofílico, la dermatitis de contacto, enfermedades acompañadas de prurito, enfermedades generadas de forma secundaria como resultado de un comportamiento acompañado de prurito, la inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la lesión por isquemia y reperusión, el accidente cerebrovascular, enfermedades autoinmunes, el trastorno cerebral traumático, la hepatopatía, el rechazo de injertos, la artritis reumatoide crónica, la pleuresía, la osteoartritis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, el síndrome del intestino irritable, la cistitis intersticial, la distrofia muscular, la polimiositis, la esclerosis múltiple, trastornos del sueño o la enfermedad relacionada con la agregación plaquetaria.
- 15 20 14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, donde la enfermedad alérgica es la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la dermatitis atópica, el asma bronquial o la alergia alimentaria.
- 25 15. Una composición farmacéutica que contiene una combinación del compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo, y uno o más tipos seleccionados entre un agente antihistamínico, un supresor de la liberación de mediadores, un inhibidor de la tromboxano sintetasa, un antagonista del receptor de tromboxano A2, un antagonista del receptor de leucotrienos, un agente esteroideo, un estimulador de los receptores alfa-adrenérgicos, un derivado de xantina, un agente anticolinérgico y un inhibidor de la óxido nítrico sintasa.
- 30 16. Un compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor DP.
- 35 17. Uso del compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo, para la producción de un agente farmacéutico útil como antagonista del receptor DP.