

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 746**

51 Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2004 E 04772519 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1661892**

54 Título: **Compuesto cíclico condensado y uso del mismo**

30 Prioridad:

01.09.2003 JP 2003309232
29.10.2003 JP 2003369547

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TAKEUCHI, JUN;
ITADANI, SATOSHI;
NAKAYAMA, YOSHISUKE;
TATSUMI, TADASHI;
TAKAHASHI, SHINYA y
FUJITA, MANABU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 425 746 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).

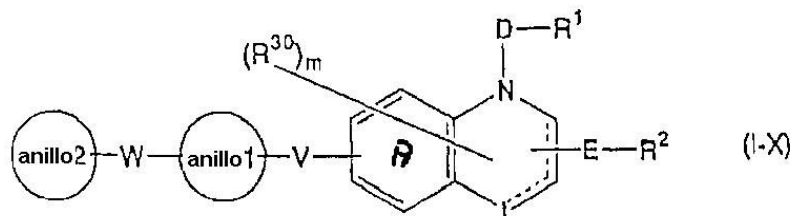
DESCRIPCIÓN

Compuesto cíclico condensado y uso del mismo

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a

- 5 (1) un compuesto de fórmula (I-X)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se definen más adelante, y
 (2) un antagonista del receptor de cysLT₂ que comprende el compuesto de fórmula (I-X)

Técnica anterior

10 El asma bronquial es un síntoma patológico en el que las vías aéreas se contraen por contracción e inflamación de las vías aéreas y producen tos paroxística, estridores y dificultad para respirar. Los fármacos para el asma incluyen agentes esteroideos para inhalación, que tienen un fuerte efecto antiinflamatorio, estimulantes P y teofilinas, que son agentes broncodilatadores, agentes antialérgicos, que inhiben el efecto de los mediadores etc.

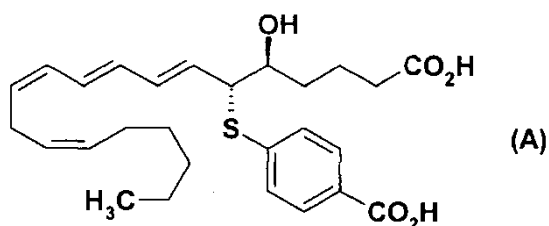
15 Se sabe que varios mediadores químicos participan en el área bronquial entre los cuales se sabe que los cisteinil leucotrienos (cysLT) tienen un efecto de contracción sobre las vías respiratorias 1.000 veces más fuerte en comparación con la histamina. Además, los cysLT estimulan la inducción de la inflamación de las vías respiratorias, normalmente inflamación, invasión celular, hipersensibilidad de las vías respiratorias y secreción de moco en las vías respiratorias, y están profundamente implicados en la patología básica del asma bronquial.

20 Los CysLT son principios activos fisiológicos en un cuerpo vivo, que es un producto metabólico a partir de ácido araquidónico y mediante la 5-lipooxigenasa. Los CysLT tienen al menos dos tipos de receptores, hasta ahora se han clonado el receptor cysLT₁ y el receptor cysLT₂ (Nature, 399, 789-793, 1999, J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000). El receptor CysLT₁ se expresa principalmente en el músculo liso de las vías respiratorias y participa profundamente en el desarrollo del asma bronquial ((Am. J. Respir. Crit. Care Med., 163, 226-233, 2001). Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (LT) que se han introducido ahora en el mercado, por ejemplo pramlukast hidrato, montelukast sódico y zafirlukast, y son antagonistas selectivos del receptor cysLT₁ (Nature, 399, 789-793, 1999), son agentes útiles para el tratamiento del asma bronquial que mejora varios tipos de síntomas y funciones respiratorias. No obstante, se sabe que los antagonistas del receptor de LT introducidos en el mercado son más eficaces para los síntomas leves o moderados que para los síntomas graves. También se sabe que existen algunos no respondedores con síntomas leves o moderados sobre el agente farmacéutico no tiene ningún efecto.

30 Por otro lado, se ha notificado que los ligandos par el receptor cysLT₂ recién clonado son LTC₄, LTD₄ y LTE₄, y el receptor cysLT₂ se expresa en el tejido de músculo liso como receptor CysLT₁ J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 164, 2098-2101, 2001). No obstante, las funciones y papeles del receptor cysLT₂ en condiciones patológicas todavía no se han aclarado.

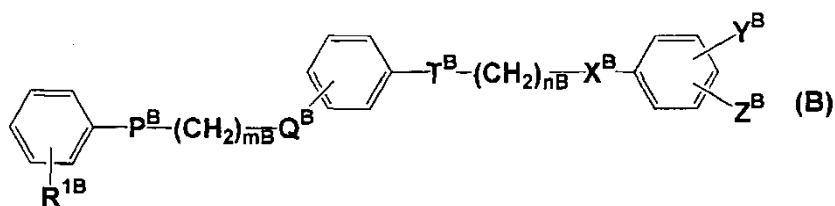
35 Por tanto, siempre que el receptor cysLT₂, así como el receptor cysLT₂, participa en la contracción del músculo liso bronquial, la inflamación de las vías respiratorias, la enfermedad reactiva de las vías respiratorias y la secreción de las vías respiratorias, como antagonista del receptor cysLT₂, es posible producir un agente para enfermedades respiratorias que es más útil que los antagonistas de los receptores de LT. Por ejemplo, cabe esperar que dicho agente muestre una eficacia sobre los pacientes con asma bronquial más grave y no respondedores al antagonista de receptores de LT existentes. Además, también se ha notificado que el receptor cysLT₂ se expresa en el corazón, el cerebro y los leucocitos de sangre periférica etc. además del músculo liso bronquial (J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000). Por tanto, cabe esperar los antagonistas del receptor cysLT₂ sean agentes para el tratamiento del sistema cardiovascular, del sistema nervioso central y de varias enfermedades inflamatorias.

En Molecular Pharmacology (United States), 2000, 58, págs.1601-1608, se divulga que un compuesto de fórmula (A)



es antagonista de cysLT₁ y cysLT₂.

Y en el boletín del documento JP9-169712 se divulga que un derivado de ácido benzoico de fórmula (B)



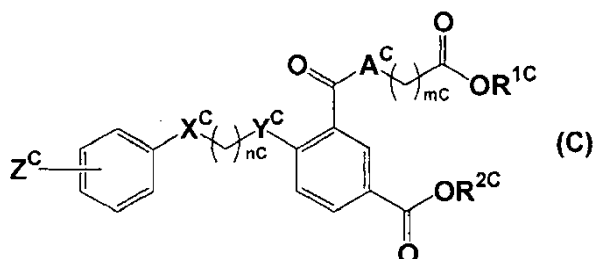
5

en la que, R^B es hidrógeno, que tiene un alquilo de hasta 6 carbonos o fenilo sustituido; P^B y Q^B es cada oxígeno, azufre o un enlace; X^B es oxígeno, azufre o -CONH-; T^B es etileno, oxígeno azufre o un enlace; Y^B es -COOH, -NHSO₂R^{3B} o CONHSO₂R^{3B}; Z^B es -COOH, COR^{4B}, -CO(CH₂)_{pB}CO₂H, -O(CH₂)_{pB}CO₂H, -S(CH₂)_{pB}CO₂H, NO₂, -CONHW^BCO₂H o NHW^BCO₂H; mB es un número entero de 0 a 6; y nB es un número entero de 0 a 4 muestra acción antagonista de leucotrienos, que es eficaz para el tratamiento de enfermedades respiratorias y que es antagonista tanto del receptor cysLT₁ como del receptor cysLT₂.

10

Asimismo, en el programa de la 98th American Thoracic Society (2002, D38, F4) se describe que DUO-LT, que es un compuesto cuya señal diana es la enfermedad isquémica y la enfermedad inflamatoria es antagonista de los receptores cysLT₁ y cysLT₂.

15 En la memoria descriptiva del documento WO 2004/052839, se divulga que un compuesto de fórmula (C)



En la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito en la memoria descriptiva, tiene un efecto antagonista de los receptores CysLT₂ y el compuesto es útil para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades cardiovasculares tales como angina de pecho, infarto cardíaco etc.

20 El documento EP-A-0 173 516 divulga benzo(tio)amidas (condensadas).

Divulgación de la invención

Problemas que ha de resolver la invención

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, se sabe que dichos antagonistas del receptor de LT que están en el mercado actúan sobre síntomas leves y moderados de asma bronquial y también se sabe que existe algunos no respondedores entre los pacientes con síntomas leves y moderados para los que el agente no es eficaz. Por tanto, dichos agentes para enfermedades respiratorias que muestran mayor eficacia de lo que se ha esperado para los agentes existentes

25

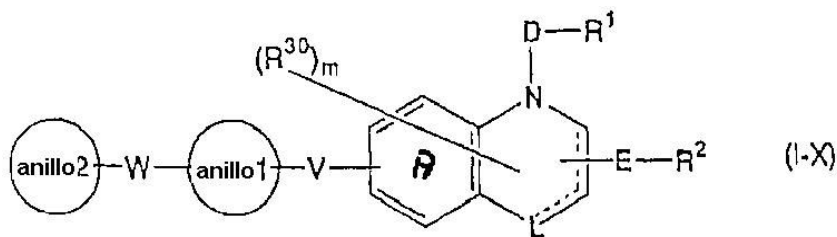
Descripción detallada de la presente invención

Los presentes inventores han investigado activamente para resolver los problemas mencionados anteriormente y han descubierto que el compuesto de fórmula (I-X), que es antagonista del receptor cysLT₂, es útil como agente para enfermedades respiratorias para completar la presente invención.

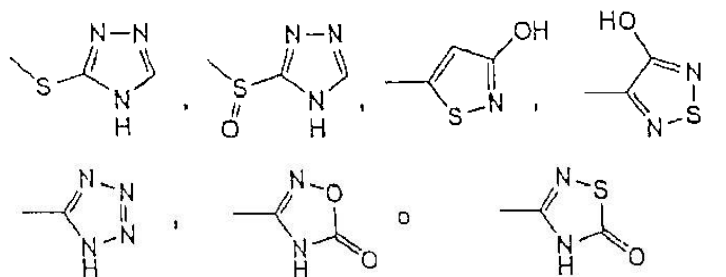
30

Es decir, la presente invención se refiere a

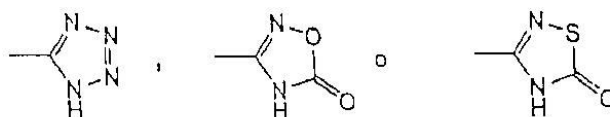
[1] un compuesto de fórmula (I-X)



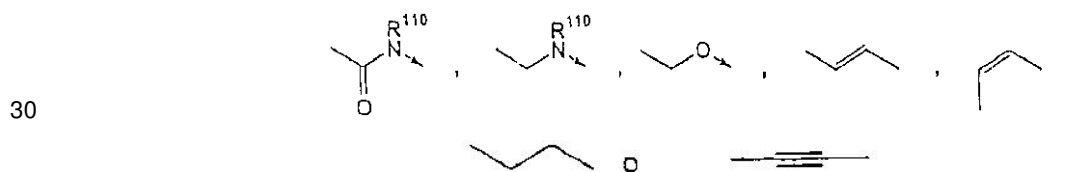
5 (en la que
 R^{30} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, alcoxi C1-4, amino, nitro o halógeno,
 m es 0 o un número entero de 1 a 4,
 L es un átomo de oxígeno o un enlace,
 R^1 es $-COOR^A$ (en la que R^A es hidrógeno o alquilo C1-8), $-CONR^B SO_2 R^C$ (en la que R^B es hidrógeno o alquilo C1-8 y R^C es hidrocarburo C1-8), $-SO_2 NR^B COR^C$ (en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento), $-SO_2 NHCOR^C$ (en la que R^C tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento),



15 R^2 es $-COOH$, $-CONHSO_2 R^C$, $-SO_2$ (en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento),



20 $-D-R^1$ es $-CO-(CH_2)_2-R^1$, $-CO-(CH_2)_3-R^1$, $-CO-(CH_2)_4-R^1$ o alquilenos C1-4- R^1 ,
 E es un enlace o alquilenos C1-4,
 el anillo 1 es un anillo benceno, naftaleno o piridina cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupo(s) seleccionados del grupo que consiste en n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-butiloxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, n-noniloxi, (2E)-2-penteniloxi, (2E)-2-hexeniloxi, (2E)-2-hepteniloxi, (2E)-2-octeniloxi, (2E)-2-noneniloxi, 7-octeniloxi, 2-octiniloxi, (2E)-2,7-octadieniloxi, 2-feniletoksi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi y 5-fenilpentiloxi,
 25 el anillo 2 es un anillo benceno, naftaleno, indano o uridina cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupo(s) seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometilo, metiltio, fenilo y piridilo,
 V es



(en la que R^{110} es hidrógeno o alquilo C1-8 y la fecha significa que se une al anillo A)

W es -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₄-, -O-(CH₂)₅-, -CH₂-O-, -(CH₂)₂-O-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₄-O-, -(CH₂)₅-O-, -O-(CH₂)₃-O-, -O-(CH₂)₄-O-, -O-(CH₂)₃-O-, alquileo C1-6, es un enlace sencillo o un doble enlace, y los dos enlaces adyacentes no representan un doble enlace al mismo tiempo), un óxido de los mismos, una sal de los mismos o un solvato de los mismos,

5 2. el compuesto de acuerdo con el punto 1 anterior, que se selecciona de:

- (1)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (3)
10 Ácido 4-[8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- (4)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)bencil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (5)
15 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (6)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (7)
Ácido (2S)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (8)
20 Ácido (2R)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (9)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (10)
25 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[(5-fenilpentil)oxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (13)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenoxibutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (14)
30 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (15)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-(4-fluorofenil)butoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (16)
35 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (17)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (18)
40 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (19)
45 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]butoxi]benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (20)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2-metilfenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (21)
50 Ácido 4-(2-(((4-metilfenil)sulfonyl)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- (22)
Ácido 4-(2-(((metilsulfonyl)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- (23)
45 Ácido 4-(2-(((bencilsulfonyl)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- (24)
60 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (25)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,

- (26)
 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 5 (27)
 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[(5-fenoxipentil)oxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (28)
 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[4-(4-metoxifenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 10 (29)
 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(4-fluorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (30)
 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 15 (31)
 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (32)
 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-(4-(4-fenoxibutoxi)fenil)etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 20 (33)
 Ácido 4-[8{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- (34)
 Ácido 4-[8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- 25 (35)
 Ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico,
- (36)
 Ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico,
- 30 (37)
 Ácido 4-oxo-4-(8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoic, y
- (38)
 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)oxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 35 3. una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con lo anterior, 1,
4. la composición farmacéutica de acuerdo con el punto 3 anterior para usar en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por cysLT₂, en la que la enfermedad mediada por cysLT₂ es una enfermedad respiratoria seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica y sinusitis,
- 40 5. la composición farmacéutica de acuerdo con el punto 4 anterior, en la que la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
6. un medicamento que comprende el compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con el punto 1 anterior y uno o más miembro(s) seleccionados de un antagonista de los receptores de cysLT₁, un agente esteroideo, un agente antihistamínico, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, un inhibidor de la elastasa, un agente anticolinérgico y un agente simpatomimético,
- 45 7. Uso del compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con el punto 1 anterior para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mediadas por cysLT₂, en el que las enfermedades mediadas por cysLT₂ es una enfermedad respiratoria seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica y sinusitis, y
- 50 8. uso del compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con el punto 1 anterior en combinación con un antagonista del receptor cysLT₁, un agente esteroideo, un agente antihistamínico, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, un inhibidor de la elastasa, un agente anticolinérgico y/o fármaco simpaticomimético para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mediadas por cysLT₂, en el que las enfermedades mediadas por cysLT₂ es una enfermedad respiratoria seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica y sinusitis.
- 55 60

En la presente invención, el sustituyente R³⁰ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-4 (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos (flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi C1-4, amino, nitro o halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo etc.).

5 El alquilo C1-8 representado por R^A y R^B incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo etc.

10 El hidrocarburo C1-8 representado por R^C incluye, por ejemplo, alquilo C1-8, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc., cicloalquilo C3-8 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc., alqueno C2-8 tal como vinilo, alilo, 2-metilalilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-octenilo, etc., alquino C2-8 tal como etinilo, 2-propinilo, 3-hexinilo etc., cicloalqueno C3-8 tal como ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc., arilo C6-8 tal como fenilo etc., aralquilo C7-8 tal como bencilo, feniletilo etc., (cicloalquilo C3-8)-(alquilo C1-4) tal como ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo, 1-metil-1-ciclopentilmetilo, etc.

E es un enlace o alquileo C1-4 (p. ej., metileno, etileno, propileno, butileno etc.).

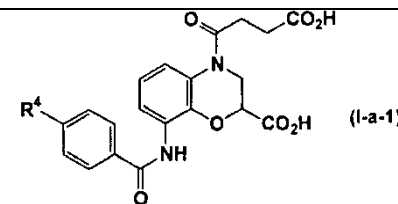
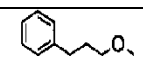
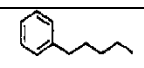
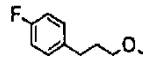
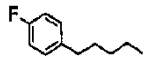
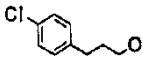
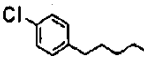
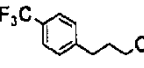
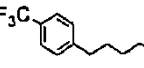
En la presente invención, los compuestos preferidos de fórmula (I-X) incluyen, por ejemplo,

- 15 (1)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(3)
Ácido 4-[8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2-(1H-tetrazol-5-il)]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
(4)
20 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)bencil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(5)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(6)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
25 (7)
Ácido (2S)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(8)
Ácido (2R)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(9)
30 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(10)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[5-fenilpentil]oxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(13)
35 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenoxibutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(14)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(15)
40 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(16)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
45 (17)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(18)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
50 (19)
Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]butoxi]benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(20)
55 Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2-metilfenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(21)
Ácido 4-(2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
60 (22)
Ácido 4-(2-(((metilsulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,

- (23) Ácido 4-(2-((bencilsulfonyl)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- 5 (24) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (25) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 10 (26) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (27) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[(5-fenoxipentil)oxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 15 (28) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[4-(4-metoxifenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (29) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(4-fluorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 20 (30) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (31) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- 25 (32) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
- (33) Ácido 4-[8{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- 30 (34) Ácido 4-[8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- (35) Ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- 35 (36) Ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
- (37) Ácido 4-oxo-4-(8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico, y
- 40 (38) Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)oxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,

Adicionalmente, los compuestos preferibles en la presente invención son los compuestos descritos en las tablas 1 a 34 y los compuestos mostrados en los ejemplos y sales de los mismos o solvatos de los mismos.

Tabla 1

 <p>(I-a-1)</p>					
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	

1		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 2

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	

1		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 3

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 4

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
1		16		31	

Tabla 5

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	

1		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 6

<p style="text-align: right;">(I-a-6)</p>					
	R^4		R^4		R^4
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	

1		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 7

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 8

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 9

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	

1		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 10

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	

1		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 11

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 12

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
1		16		31	

Tabla 13

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	

1		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 14

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	

1		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 15

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	

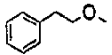
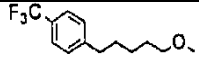
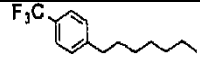
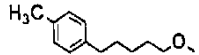
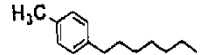
1		15		30	
		16		31	

Tabla 16

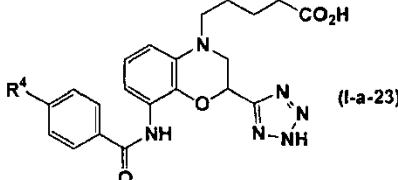
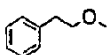
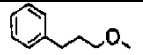

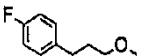
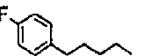
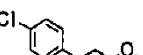
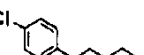
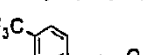

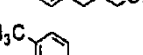
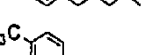
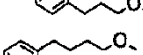
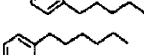

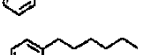



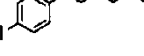
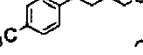
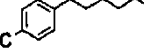
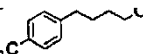
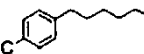
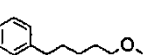





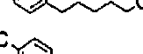
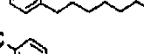
 <p>(I-a-23)</p>					
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 17

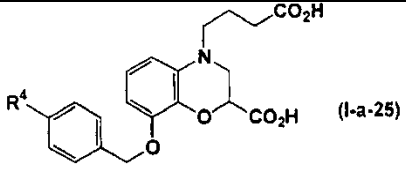
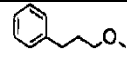
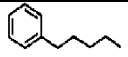
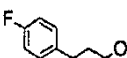
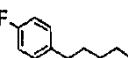


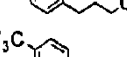
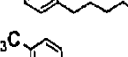
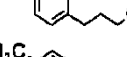
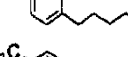
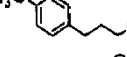
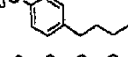
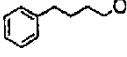

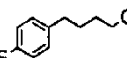
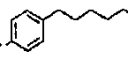
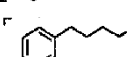
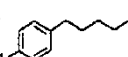
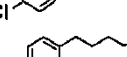
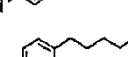
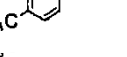
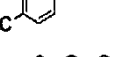
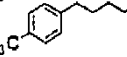
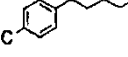
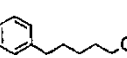

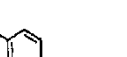

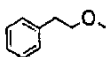
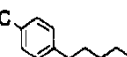
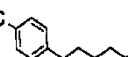
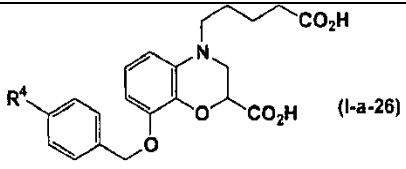
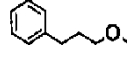
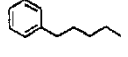
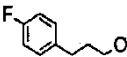
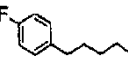

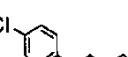
 (I-a-25)					
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
1		16		31	

Tabla 18

 (I-a-26)					
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		2		17	
		3		18	
		4		19	

1		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 19

 (I-a-28)					
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
2		17			
3		18			
4		19			
5		20			
6		21			
7		22			
8		23			
9		24			
10		25			

1		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 20

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1		2		17	
		3		18	
		4		19	
		5		20	
		6		21	
		7		22	
		8		23	
		9		24	
		10		25	
		11		26	
		12		27	
		13		28	
		14		29	
		15		30	
		16		31	

Tabla 21

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	
		14		30	
		15		31	
		16		32	
1		17		33	
2		18			

Tabla 22

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3	24	19	
		4		20	

1		5		21			
		6		22			
		7		23			
		8		24			
		9		25			
		10		26			
		11		27			
		12		28			
		13		29			
		14		30			
		15		31			
		16		32			
		17		33			
		2		18			

Tabla 23

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	

1		10		26			
		11		27			
		12		28			
		13		29			
		14		30			
		15		31			
		16		32			
		17		33			
		18					
		2					

Tabla 24

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	
		14		30	

1		15		31	
	2		16		32
		17		33	
		18			

Tabla 25

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	
		14		30	
		15		31	
		16		32	
1		17		33	
2		18			

Tabla 26

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	
		14		30	
		15		31	
		16		32	
1		17		33	
2		18			

Tabla 27

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	

1		5		21		
		6		22		
		7		23		
		8		24		
		9		25		
		10		26		
		11		27		
		12		28		
		13		29		
		14		30		
		15		31		
		16		32		
		17		33		
		2		18		

Tabla 28

	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19.	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	

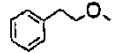
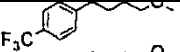
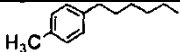
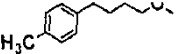
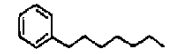
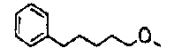
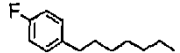
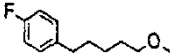
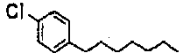
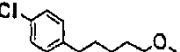
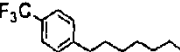
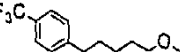
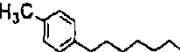
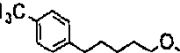
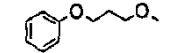
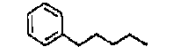
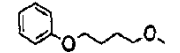
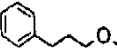
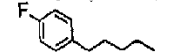
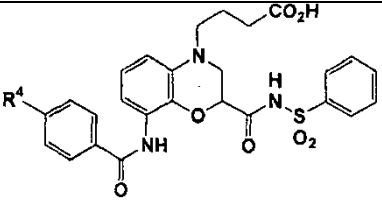
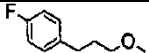
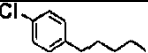
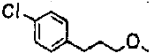
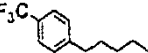
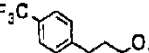
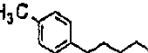
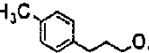

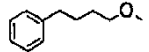
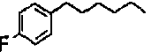
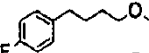
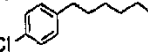
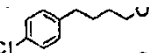
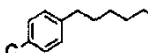
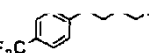
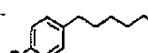
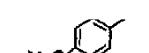





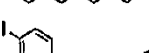
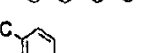
1		10		26		
		11		27		
		12		28		
		13		29		
		14		30		
		15		31		
		16		32		
		17		33		
		2		18		

Tabla 29

 <p>(I-a-49)</p>					
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	
		14		30	

1		15		31	
	2		16		32
		17		33	
		18			

Tabla 30

<p>(I-a-50)</p>					
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	
		14		30	
		15		31	
		16		32	
1		17		33	
2		18			

Tabla 31

R ⁴			R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	
		14		30	
		15		31	
		16		32	
1		17		33	
2		18			

Tabla 32

R ⁴			R ⁴		R ⁴
		3		19	

		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	
		14		30	
		15		31	
		16		32	
1		17		33	
2		18			

Tabla 33

 (I-a-55)					
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	

1		9		25		
		10		26		
		11		27		
		12		28		
		13		29		
		14		30		
		15		31		
		16		32		
		17		33		
		2		18		

Tabla 34

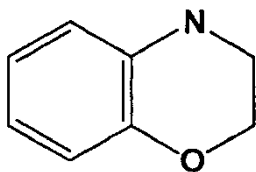
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
		3		19	
		4		20	
		5		21	
		6		22	
		7		23	
		8		24	
		9		25	
		10		26	
		11		27	
		12		28	
		13		29	

		14		30	
		15		31	
		16		32	
1		17		33	
2		18			

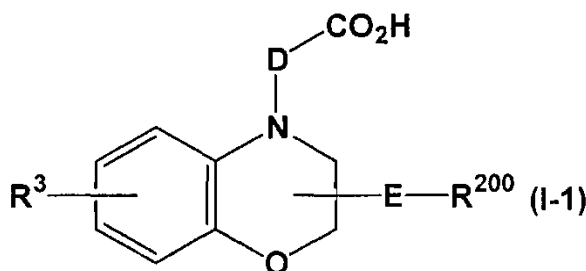
descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), etc. En cada uno de los siguientes procedimientos para la preparación se pueden usar sales de los materiales de partida. Se pueden usar las sales anteriores del compuesto (I-X).

5

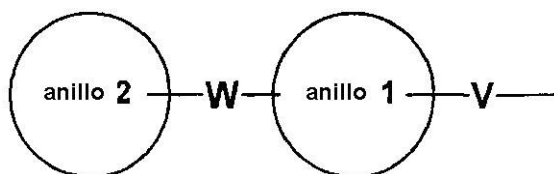
a) Entre el compuesto de fórmula (I-X), que contiene el anillo



y en la que R¹ es carboxi y R² es carboxi o 5-tetrazolilo, es decir el compuesto de fórmula (I-1)

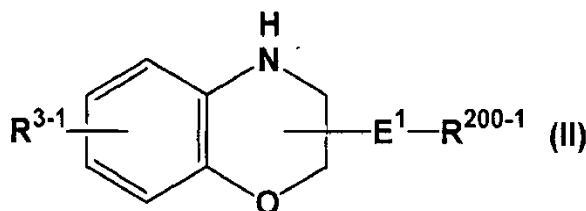


10 (en la que R³ es



y R²⁰⁰ es carboxi o 5-tetrazolilo, y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente en la presente memoria) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento.

El compuesto de fórmula (I-1) se puede preparar sometiendo al compuesto de (II)



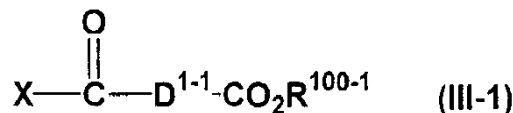
15

(en la que R²⁰⁰⁻¹ es carboxi o 5-tetrazolilo protegido por un grupo protector, R³⁻¹ y E¹ tienen el mismo significado que R³ y E, en los que hidroxilo incluido en el grupo representado por R³⁻¹ está protegido si es necesario) a una reacción con el compuesto de fórmula (III)



(en la que X es un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, mesiloxi, tosiloxi, oxo, etc., y R^{100-1} es un grupo protector de carboxi, D^1 tiene el mismo significado que D y el hidroxilo incluido en el grupo representado por R^{3-1} está protegido si es necesario), seguido opcionalmente de una reacción de desprotección de los grupos protectores.

- 5 La reacción del compuesto en el que $X-D^1$ es un grupo acilo activo entre los compuestos de fórmula (III), es decir el compuesto de fórmula (III-1)



- 10 (en la que D^{1-1} representa un espaciador que consiste en 1-5 de los átomos de la cadena principal, en el que el hidroxilo en el grupo representado por R^{3-1} está protegido, en caso necesario, y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente en el presente documento) y el compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo, mediante, por ejemplo,

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

- 15 Para explicar estos procedimientos específicamente,

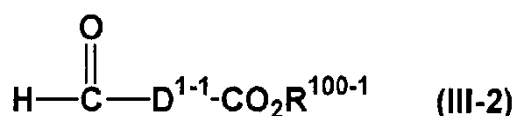
- (1) El procedimiento que usa haluro ácido se lleva a cabo, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a una reacción con un agente de halogenación de ácido (p. ej., cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo etc.) en un disolvente orgánico (p. ej., cloroformo, diclorometano, éster dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o sin disolvente, a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a una temperatura de reflujo y, después, sometiendo el haluro ácido obtenido de este modo a una reacción con una amina en presencia de una base (p. ej., piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) en un disolvente orgánico (p. ej., cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter acético etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a $40\text{ }^\circ\text{C}$. Asimismo, la reacción se puede llevar a cabo sometiendo el haluro ácido obtenido de este modo a una reacción con una amina en un disolvente orgánico (p. ej., dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano etc.) usando una solución acuosa alcalina (p. ej., una solución acuosa de bicarbonato sódico, hidróxido sódico etc.) en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (p. ej., sales de tetraamonio tales como cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, bromuro de tetrametilamonio etc.) a una temperatura entre aproximadamente 0 a $40\text{ }^\circ\text{C}$.

- (2) el procedimiento que usa anhídrido mixto se lleva a cabo, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a una reacción con un haluro ácido (p. ej., cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo etc.) o un derivado de ácido (p. ej., formiato de cloroetilo, formiato de cloroisobutilo etc.) en un disolvente orgánico (p. ej., cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano etc.) o sin un disolvente en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina etc.) a una temperatura de 0 a $40\text{ }^\circ\text{C}$ y, después, sometiendo el anhídrido mixto obtenido de este modo a una reacción con una amina en un disolvente orgánico (p. ej., cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a $40\text{ }^\circ\text{C}$;

- (3) el procedimiento que usa un agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a una reacción con una amina en un disolvente orgánico (p. ej., cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano etc.) o sin un disolvente en presencia o ausencia de una base (p. ej., piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, etc.) usando un agente de condensación (p. ej., 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-hidroxibenzotriazol (1-HOBt) a una temperatura de aproximadamente 0 a $40\text{ }^\circ\text{C}$.

- Las reacciones (1), (2) y (3) se llevan a cabo, deseablemente, en condiciones de atmósfera de gas inerte (argón, nitrógeno etc.) y anhídridas.

La reacción del compuesto de fórmula (III), en la que $X-D^1$ posee un grupo formilo, es decir el compuesto de fórmula (III-2)



- 50 (en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento) y el compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo en, por ejemplo, un disolvente orgánico (p. ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, dicloroetano, diclorometano, dimetilformamida, ácido acético, metanol, etanol o una

mezcla de los mismos etc.) en presencia de un agente reductor (triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, borohidruro de cinc, hidruro de diisobutilaluminio etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 °C o en un disolvente (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico etc.; alcoholes tales como metanol, etanol etc., bencenos tales como benceno, tolueno etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona etc.; nitrilo tales como acetonitrilo etc.; amidas tales como dimetilformamida etc.; agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más de los mismos etc.) en presencia de un catalizador (p. ej., carbono sobre paladio, negro paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney etc.) en atmósfera de hidrógeno de presión normal o comprimida a una temperatura de aproximadamente 0 a 200 °C.

La reacción de desprotección de los grupos protectores de carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo es bien conocida e incluye, por ejemplo, (1) hidrólisis alcalina, (2) una desprotección en condiciones ácidas, (3) una reacción de desprotección mediante hidratación, (4) una desprotección del grupo sililo, (5) una reacción de desprotección usando un metal, (6) una reacción de desprotección usando un complejo metálico, etc.

Para explicar estos procedimientos concretamente,

(1) la reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se lleva a cabo en, por ejemplo, un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano etc.) usando un hidróxido de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio etc.), hidróxido de metales alcalino térreos (hidróxido de bario, hidróxido de calcio etc.), carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico etc.) o una solución de los mismos o una mezcla de los mismos a una temperatura de 0 a 40 °C.

(2) la reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo en, por ejemplo, un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, dioxanos, acetato de etilo, anisol etc.) en un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico etc.) o un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico etc.) o una mezcla de los mismos (ácido bromhídrico/ácido acético etc.) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol a una temperatura de 0 a 100 °C.

(3) la reacción de desprotección por hidratación se lleva a cabo en, por ejemplo, un disolvente (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.; alcoholes tales como metanol, etanol etc., bencenos tales como benceno, tolueno etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona etc.; nitrilo tales como acetonitrilo etc.; amidas tales como dimetilformamida etc.; agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más de los mismos etc.) en presencia de un catalizador (p. ej., carbono sobre paladio, negro paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney etc.) en atmósfera de hidrógeno de presión normal o suprimida o en presencia de formiato amónico a una temperatura de aproximadamente 0 a 200 °C.

(4) la desprotección de un grupo sililo se lleva a cabo en, por ejemplo, un disolvente orgánico miscible en agua (tetrahidrofurano, acetonitrilo etc.) usando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 a 40 °C.

(5) la reacción de desprotección usando un metal se lleva a cabo en, por ejemplo, un disolvente ácido (ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 o una mezcla de la solución del mismo y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano etc.) en presencia de polvo de cinc a una temperatura de 0 a 40 °C opcionalmente con ultrasonidos;

(6) la reacción de desprotección usando un complejo metálico se lleva a cabo en, por ejemplo, un disolvente orgánico (diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol, etc.), agua o una mezcla de los mismos, en presencia de un reactivo de atrapamiento (hidruro de tribuilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, 2-etilhexano etc.) y/o una sal de un ácido orgánico (2-etilhexanoato sódico, 2-etilhexanoato potásico etc.) en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (trifenilfosfina etc.) usando un complejo metálico (tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina) (I), etc. a una temperatura de 0 a 40 °C.

Además de lo anterior, la reacción de desprotección se puede llevar a cabo mediante el procedimiento descrito en, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

Grupos protectores para carboxi incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, terc-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo o un vehículo sólido que contiene estas estructuras etc.

Grupos protectores para hidroxilo incluyen, por ejemplo, metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropirano (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBDMS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxycarbonilo (Aloc) o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc) etc.

Grupos protectores para amino incluyen, por ejemplo, benciloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo (Aloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo o benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) etc.

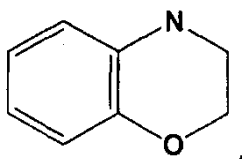
Grupos protectores para mercapto incluyen, por ejemplo, bencilo, metoxibencilo, metoximetilo (MOM), 2-tetrahidropirano (THP), difenilmetilo, acetilo (Ac), etc.

Los grupos protectores para tetrazolilo incluyen, por ejemplo, terc-butilo, metiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aliloxycarbonilo (Aloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonil (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, bencilo (Bn), α,α -dimetilbencilo, tritilo, p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) o 2-cianoetilo etc.

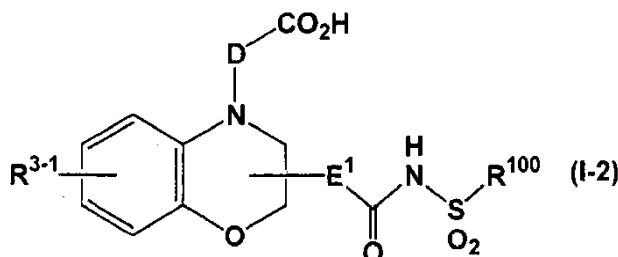
- 5 Los grupos protectores de carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo no están limitados a los anteriores, sino que los grupos que se pueden eliminar de un modo fácil y selectivo también son aceptables. Por ejemplo, se usan los grupos descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999.

Como los expertos en la técnica entienden fácilmente, el compuesto diana de la presente invención puede prepararse fácilmente seleccionando estas reacciones de desprotección.

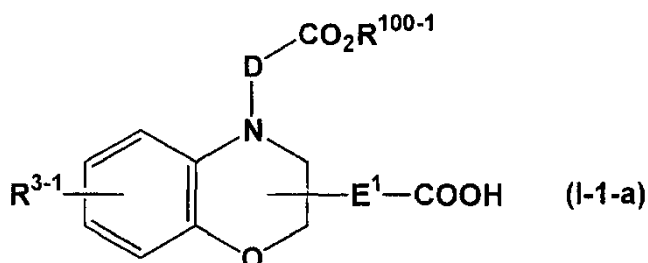
- 10 b) Entre el compuesto de fórmula (I-X), que contiene el anillo



y en la que R^1 es carboxi y R^2 es $-\text{CONHSO}_2R^{100}$, es decir el compuesto de fórmula (I-2)



- 15 (en la que R^{100} es un hidrocarburo C1-8) se pueden preparar sometiendo el compuesto de fórmula (I-1), en la que R^{200} es carboxi, es decir, el compuesto de fórmula (I-1-a)



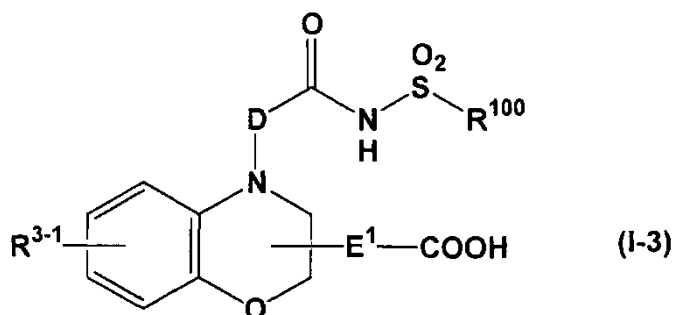
- 20 (en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento) y el compuesto representado por $\text{H}_2\text{NSO}_2R^{200}$ a una reacción de amidación, para después someterlo a una reacción de desprotección del grupo protector del ácido carboxílico.

Las reacciones de amidación y las reacciones de desprotección de los grupos protectores de ácido carboxílico son conocidas y se pueden llevar a cabo mediante, por ejemplo, los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente en el presente documento.

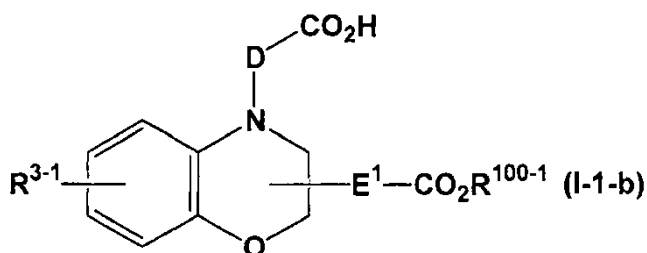
- c) Entre los compuestos de fórmula (I-X), que contienen el anillo



- 25 y en la que R^1 es $-\text{CONHSO}_2R^{100}$ y R^2 es carboxi, es decir el compuesto de fórmula (I-3)



(en la todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento) se pueden preparar sometiendo a un compuesto de fórmula (I-1), en la que R¹ es carboxi y R² es CO₂R¹⁰⁰⁻¹, es decir, el compuesto de fórmula (I-1-b)



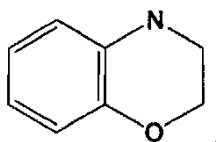
5

(en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento) y el compuesto de fórmula H₂NSO₂R²⁰⁰ a una reacción de amidación, para después someterlo a una reacción de desprotección del grupo protector del ácido carboxílico.

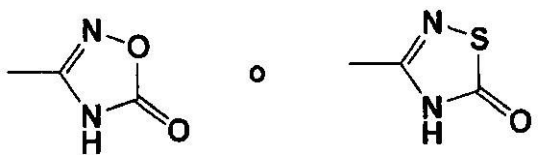
10

Las reacciones de amidación y las reacciones de desprotección o los grupos protectores son conocidas y se pueden llevar a cabo mediante, por ejemplo, los procedimientos que se han descrito anteriormente en el presente documento.

d) Entre los compuestos de fórmula (I-X), que contienen el anillo

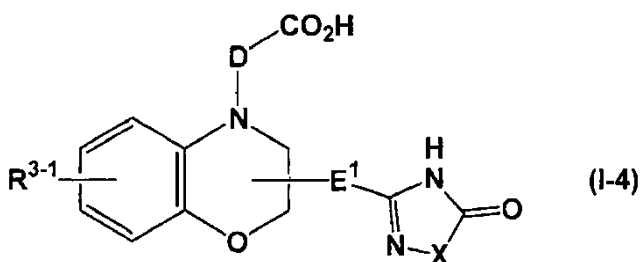


y en la que R¹ es carboxi, R² es

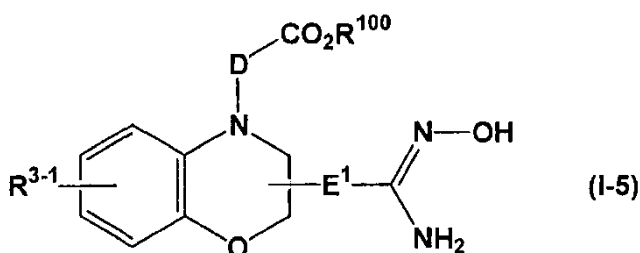


15

es decir, el compuesto de la fórmula (I-4)



(en el que X es oxígeno o azufre) se pueden preparar sometiendo al compuesto de fórmula (I-5)



(en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento) a una reacción con carbonildiimidazol (CDI) o tiocarbonildiimidazol (TCDI), sometiendo después a una reacción de ciclación, seguida de una reacción de desprotección de carbonilo.

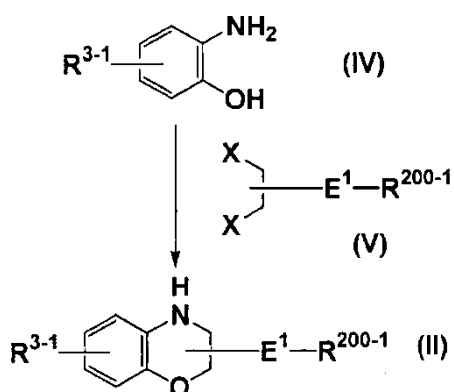
- 5 La reacción del compuesto de fórmula (I-5) y CDI o TCDI es conocida y se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de CDI o TCDI en un disolvente orgánico inerte (acetato de etilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno etc.) a una temperatura de -78 °C hasta la temperatura de reflujo.

- 10 La reacción de ciclación es conocida y se puede llevar a cabo sometiendo, por ejemplo, el compuesto resultante dado mediante una reacción del compuesto (I-5) con CDI o TCDI, además a una reacción en presencia o ausencia de un catalizador ácido (p. ej., ácido de Lewis, tal como complejo de trifluoroborano-éter dietílico, cloruro de titanio, cloruro de hierro, cloruro de aluminio etc.; ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico etc.; ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido benzoico, etc.; gel de sílice; etc.) o una base (p. ej., piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4,3,9]non-5-eno (DBN), etc.), en un
15 disolvente orgánico inerte (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, etc.) a una temperatura de -78 °C hasta la temperatura de reflujo.

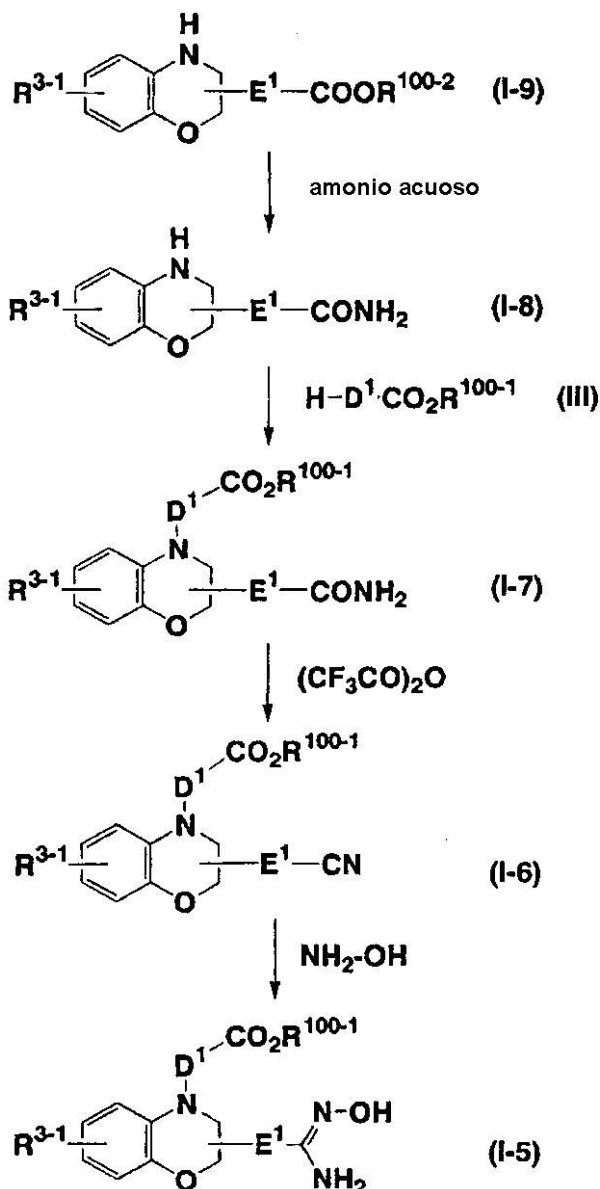
La reacción de desprotección de los grupos protectores de carboxi es conocida y se puede llevar a cabo mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente en el presente documento.

- 20 El compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en el esquema de reacción 1. El compuesto de fórmula (I-4) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en el esquema de reacción 2. En estos esquemas de reacción, todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Esquema de reacción 1



Esquema de reacción 2



5 Los compuestos de fórmula (III), (III-1), (111-2), (IV) y (V), que se usan como materiales de partida o reactivos son conocidos *per se* o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos conocidos, por ejemplo descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".





10 Entre los compuestos de fórmula (I-X) de la presente invención, los compuestos distintos a los descritos anteriormente se pueden preparar combinando los procedimientos descritos en los ejemplos de la presente memoria descriptiva y/o procedimientos conocidos, por ejemplo descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, las reacciones acompañadas de calentamiento, como es obvio para los expertos en la técnica, se pueden llevar a cabo en un baño de agua, un baño de arena o se pueden llevar a cabo usando un microondas.

15 En cada reacción de la presente memoria descriptiva, si se requiere, también se pueden usar reactivos soportados con polímeros de alto peso molecular (p. ej., poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol etc.).

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, los productos de reacción se pueden purificar mediante técnicas convencionales, por ejemplo destilación a presión atmosférica o reducida, cromatografía de líquidos de alto rendimiento cromatografía en capa fina o cromatografía de intercambio iónico usando gel de sílice o silicato de magnesio, lavado, recristalización etc. La purificación se puede llevar a cabo después de cada reacción o después

de una serie de reacciones.

En la presente invención, como entienden fácilmente los expertos en la técnica, el símbolo  indica que el sustituyente unido está detrás de la lámina (es decir, la posición α), el símbolo  indica que el sustituyente unido está en frente de la lámina (es decir, la posición β) y el símbolo  indica que el sustituyente unido está en posición α , en posición β , o una mezcla de las mismas, y el símbolo  indica que el sustituyente unido es una mezcla de los compuestos en posición α o en posición β .

A menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros están incluidos en la presente invención. Por ejemplo, el grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquiltio, alquilenilo, alqueniлено o alquinileno incluye los lineales o ramificados. Además, en la presente invención también se incluyen isómeros en dobles enlaces, anillos, anillos condensados (transisómero E-, Z-, cis-), isómeros generados a partir de átomo(s) de carbono asimétrico (isómero R-, S-, α -, β -, enantiómero, diastereómero), isómeros ópticamente activos que tienen actividad óptica (isómero D-, L-, d-, l-), tautómeros, compuestos polares generados mediante separación cromatográfica (compuestos más polares, compuestos menos polares), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, mezclas de los mismos en proporciones opcionales y mezclas racémicas.

Las sales de los compuestos de fórmula (I-X) incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables. Se prefieren las sales no tóxicas e hidrosolubles farmacéuticamente aceptables. Las sales preferibles incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (potasio, sodio, litio etc.), sales de metales alcalino térreos (calcio, magnesio, etc.), sales de amonio (sal de tetrametilamonio, sal de tetrabutylamonio, etc.), sales de aminas orgánicas (trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, etc.), sales de adición de ácido (sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc.; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc.; etc.).

Los N-óxidos del compuesto de fórmula (I-X) representan el compuesto de fórmula (I-X), cuyo átomo de nitrógeno está oxidado. Asimismo, los N-óxidos del compuesto de la presente invención se pueden convertir en sales de metales alcalino (térreos), sales de amonio, sales de amina orgánica o sales de adición de ácido.

Los solvatos adecuados del compuesto de fórmula (I-X) incluyen, por ejemplo, los solvatos de agua o disolventes alcohólicos (etanol etc.). Los solvatos son, preferentemente, no tóxicos e hidrosolubles. En la presente invención, los solvatos incluyen solvatos de sales de metales alcalino (térreos), sales de amonio, sales de amina orgánica o sales de adición de ácido o N-óxidos.

El compuesto de la presente invención también se puede convertir en los solvatos como se ha descrito anteriormente en el presente documento de acuerdo con procedimientos conocidos.

Profármacos del compuesto de fórmula (I-X) quieren decir los compuestos que se convierten en el compuesto (I-X) mediante una enzima ácido gástrico etc. en el cuerpo.

Los profármacos del compuesto de fórmula (I-X) son, cuando el compuesto de fórmula (I-X) posee un grupo amino, el grupo amino está acilado, alquilado, fosforilado (p. ej., el grupo amino del compuesto de fórmula (I-X) está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado, t-butilado, etc.); cuando el compuesto de fórmula (I-X) posee un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado, borado (p. ej., el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (I-X) está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado, etc.); cuando el compuesto de fórmula (I-X) posee un grupo carboxilo, el grupo carboxilo está esterificado o amidado (p. ej., el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I-X) se convierte en éster etílico, éster de fenilo, éster de carboximetilo, éster de dimetilaminometilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de etoxicarboniloxietilo, éster de ftalidilo, éster de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, éster de ciclohexilcarboniletilo, metilamida, etc.), etc. Estos compuestos se pueden preparar mediante procedimientos conocidos. Un profármaco del compuesto (I-X) puede ser un hidrato o un no hidrato. Asimismo, los profármacos del compuesto de fórmula (I-X) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I-X) en condiciones fisiológicas como las descritas en "Molecular Design" páginas 163-198, in the "Development of pharmaceuticals" Vol.7, 1990. El compuesto de fórmula (I-X) se puede marcar con isótopo (p. ej., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , etc.).

La toxicidad del compuesto de fórmula (I-X) es muy baja para el uso farmacéutico.

El compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo son antagonistas del receptor cysLT_2 y, por tanto, es útil como inhibidor de la contracción de las vías respiratorias, inhibidor de la infiltración de células inflamatorias (p. ej., eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos etc.), un inhibidor de la secreción de mucus o un inhibidor del incremento de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Asimismo, el compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo es útil para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades en las que participa el receptor cysLT_2 , por ejemplo enfermedades

respiratorias (p. ej., asma bronquial, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, incluyendo neumonitis intersticial etc.) síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), rinitis alérgica, sinusitis, incluyendo sinusitis aguda, sinusitis crónica etc. y similares) y como expectorante o un agente antitusivo. Adicionalmente, el compuesto de fórmula (I-X) de la presente invención, un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo es útil como agente para mejorar las funciones respiratorias.

La función respiratoria se define como, por ejemplo, la función de inhalar y exhalar aire (es decir, la función de la capacidad pulmonar), la función de tomar oxígeno de los pulmones hacia la sangre y sacar dióxido de carbono desde la sangre hacia fuera del cuerpo (es decir, la función de intercambio de oxígeno) y la función de resistencia respiratoria.

En la presente invención, órganos respiratorios significan partes del cuerpo en las que actúa la respiración, por ejemplo las vías respiratorias, la cavidad oral, los senos nasales, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los pulmones etc.

El receptor CysLT₂ también está implicado en enfermedades cardiovasculares, por ejemplo angina de pecho, infarto cardíaco, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, arritmia, miocardiopatía (miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica etc.), pericarditis, valvulitis, miocarditis, taponamiento cardíaco, síndrome del gasto cardíaco bajo, estenosis mitral etc. El compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo es útil para el tratamiento y/o la prevención de estas enfermedades.

En la presente invención, no respondedores se definen como los pacientes a los que los antagonistas de los receptores de LT existentes proporcionan un efecto insuficiente o ningún efecto. Dado que el agente para el tratamiento de la presente invención es más útil para enfermedades respiratorias que un antagonista de receptores de LT existentes, es preferible administrarlo a no respondedores y los pacientes con trastornos graves en las funciones respiratorias (p. ej., pacientes con asma bronquial grave).

En la presente invención, el procedimiento de medición de los valores de CI₅₀ o los valores Ki del efecto antagonista contra el receptor cysLT₂ no está limitado en concreto y se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, (2000), Mol. Pharmacol., 58, 1601-1608, (2000), o Biochem. Biophys. Res. Commun., 274, 316-322, (2000), etc.

En la presente invención, el compuesto de fórmula (I-X) puede tener un efecto antagonista del receptor cysLT₁ además de un efecto antagonista contra el receptor cysLT₂. Los antagonistas del receptor de cysLT₂ pueden estar en forma de un profármaco del compuesto de fórmula (I-X)

El compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo se puede administrar en combinación con otros agentes con el fin de (1) suplementar y/o reforzar el efecto preventivo y/o de tratamiento, (2) mejorar la cinética y la absorción y la reducción de la dosis y/o (3) reducir los efectos secundarios del agente para el tratamiento de la presente invención.

Se pueden administrar agentes concomitantes del agente para el tratamiento de la presente invención con otros agentes en forma de un agente en el cual ambos componentes se mezclan en una preparación sencilla o en forma de preparaciones separadas. Cuando se realiza la administración usando preparaciones separadas se incluye una administración simultánea y administraciones con una diferencia de tiempo. En el caso de administraciones con diferencia de tiempo, el agente para el tratamiento de la presente invención se puede administrar primero y después se puede administrar el otro fármaco, y viceversa. Cada uno de los procedimientos para la administración puede ser igual o diferente.

Los otros agentes como se describen anteriormente pueden ser compuestos de bajo peso molecular, proteína de alto peso molecular, polipéptidos, polinucleótidos (ADN, ARN, genes), antisentido, señuelos, anticuerpos, vacunas etc. La dosis de los otros agentes puede determinarse tomando la dosis clínicamente usada como referencia adecuadamente. La proporción del agente para el tratamiento de la presente invención y los otros agentes se puede determinar de acuerdo con la edad, el peso, la vía de administración, el tiempo de administración, la enfermedad diana, el síntoma o combinación de ellos etc. Por ejemplo, se pueden usar aproximadamente de 0,01 a 100 de los demás agentes en proporción en peso frente al agente para el tratamiento de la presente invención. Se pueden seleccionar uno o más de los demás agentes del mismo grupo o de grupos diferentes descritos más adelante en el presente documento y se pueden administrar solos o en combinación en proporciones opcionales. Los demás agentes que suplementan y/o refuerzan el efecto de prevención y/o tratamiento del agente para el tratamiento de la presente invención incluyen no solo los que se han encontrado hasta ahora sino también los que se van a encontrar a partir de ahora, basándose en el mecanismo anterior.

Las enfermedades sobre las cuales los agentes concomitantes muestran el efecto de prevención y/o tratamiento no están particularmente limitadas y están incluidas las enfermedades en las que el efecto de prevención y/o tratamiento del agente de la presente invención se suplementan y/o se refuerzan.

Por ejemplo, los demás agentes para suplementar y/o reforzar el efecto de prevención y/o tratamiento del agente de la presente invención contra enfermedades respiratorias incluyen, por ejemplo, antagonistas del receptor cysLT_1 , agentes antihistamínicos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4, inhibidores de la elastasa, agentes anticolinérgicos, agentes antialérgicos (p. ej., inhibidores de la liberación de mediadores químicos, antagonistas de la histamina, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas del tromboxano, inhibidores de la Th_2 citoquina), agentes esteroideos, agentes broncodilatadores (p. ej., derivados de xantina, agentes simpaticomiméticos, agentes parasimpatorlíticos), agentes de terapia vacunal, formulaciones de oro, medicamentos chinos, agentes antiinflamatorios no esteroideos básicos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, antagonistas de la proteína activada de la 5-lipooxigenasa, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, agentes de prostaglandinas, agonistas del receptor cannabinoide 2, agentes antitusivos, agentes expectorantes o extracto de piel de conejo inflamatorio inoculado con el virus vacunal etc.

Los antagonistas del receptor CysLT_1 incluyen, por ejemplo pranlukast hidrato, montelukast sódico, zafirlukast, MK-571, LY-203647, WY-46016, WY-48422, WY-49353, WY-49451, RG-12553, MDL-43291, CGP-44044A, RG-14524, LY-287192, LY-290324, L-695499, RPR-105735B, WAY-125007, OT-4003, LM-1376, LY-290154, SR-2566, L-740515, LM-1453, CP-195494, LM-1484, CR-3465, ablukast, pobilukast, sulukast, L-648051, RG-12525, RG-7152, SK&F-106203, SR-2640, WY-50295, iralukast sódico, verlukast, MCC-847, BAY-x-7195, ritolukast, cinalukast, CGP-44826, FK-011, YM-158, MEN-91507, KCA-757, RS-601, RS-635, S-36496, ZD-3523, DS-4574, pirodomast, AS-35, YM-57158, MCI826, NZ-107, 4414-CERM, YM-16638, Wy-48252, Wy-44329, Wy-48090, VUF-4679, tomelukast, SM-11044, SC-39070, OT-3473, N-2401, LY-243364, L-649923, doqualast, DP-1934, YM-17551, Wy-47120, VUF-K-8707, SK&F-88046, SK&F-101132, SK&F-102922, LY-137617, LY-163443, LY-302905, L-647438, L-708738, KY-234, FPL-55712, CP-288886, S-36527, CGP-35949, CS-615, MDL-19301D, SCH-40120, ZD-3705, etc.

Preferentemente, los antagonistas del receptor CysLT_1 , pranlukast hidrato, montelukast sódico, zafirlukast o MK-571, más preferentemente, pranlukast hidrato, montelukast sódico o zafirlukast.

Agentes antihistamínicos incluyen, por ejemplo, difenhidramina clorhidrato, difenilpiralina clorhidrato, difenilpiralina cloroteofilinato, clemastina fumarato, dimenhidrinato, dl-clorfeniramina maleato, d-clorfeniramina maleato, triprolidina clorhidrato, prometazina clorhidrato, alimemazina tartrato, isotipendilo clorhidrato, homoclorciclizina clorhidrato, hidroxizina, ciproheptadina clorhidrato, levocabastina clorhidrato, astemizol, bepotastina, desloratadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, mometasona furoato, mizolastina, BP-294, andolast, auranofin, acrivastina, hidroxizina pamoato, terfenadina, mequitazina, etc.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 incluyen, por ejemplo, rolipram, cilomilast (marca: Ariflo), Bay19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoram (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396 o IC-485, etc.

Los inhibidores de la elastasa incluyen, por ejemplo, sivelestat sódico hidrato (ONO-5046), ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665, ZD-0892, ZD-8321, GW-311616, AE-3763, DMP-777, L-659286, L-658758, L-680833, L-683845, etc.

Agentes anticolinérgicos incluyen, por ejemplo bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropro (UK-112166), etc.

Entre los agentes antialérgicos, los inhibidores de la liberación de mediadores químicos incluyen, por ejemplo, cromoglicato sódico, tranilast, anlexanox, repirinast, ibudilast, pemilolast potásico, tazanolast, nedocromil, cromoglicato, israpafant, etc.

Entre los agentes antialérgicos, los antagonistas de la histamina incluyen, por ejemplo, ketotifeno fumarato, azelastina clorhidrato, oxatomida, mequitazina, terfenadina, emedastina difumarato, epinastina clorhidrato, ebastina, cetirizina clorhidrato, olopatadina clorhidrato, loratadina, fexofenadina, etc.

Entre los agentes antialérgicos, los inhibidores de la tromboxano sintasa incluyen, por ejemplo, ozagrel clorhidrato o imitrodast sódico, etc.

Entre los agentes antialérgicos, los antagonistas de tromboxanos son, por ejemplo, seratrodist, ramatoroban, domitroban cálcico hidrato, KT-2-962, etc.

Entre los agentes antialérgicos, los inhibidores de la TH_2 citoquina incluyen, por ejemplo, tosilatato de suplatast etc.

Agentes esteroideos como medicamentos externos incluyen, por ejemplo, propionato de clobetasol, acetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, betametasona butirato propionato, 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, hidrocortisona butirato propionato, propionato de deprodon, prednisolona valerato acetato, fluocinolona acetona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona acetona, pivalato de flumetasona, dipropionato de aclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, dipropionato de beclometasona, fludrocortida, etc. Los medicamentos internos e inyecciones incluyen, por ejemplo, acetato de cortisona,

- 5 hidrocortisona, hidrocortisona fosfato sódico, hidrocortisona succinato sódico, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, prednisolona succinato sódico, prednisolona acetato de butilo, prednisolona fosfato sódico, acetato de halopredona, prednisolona de metilo, prednisolona acetato metilo, prednisolona succinato metilo sódico, triamcinolona, acetato de triamcinolona, triamcinolona acetona, dexametasona, acetato de dexametasona, dexametasona fosfato sódico, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona, etc. Medicamentos inhaladores incluyen, por ejemplo, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, dexametasona paromitonato, furoato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, metilprednisolona, esleptanato, metilprednisolona succinato sódico, etc.
- 10 Entre los agentes broncodilatadores, los derivados de xantina incluyen, por ejemplo, aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina, diprofilina, proxifilina, colina teofilina, etc..
- 15 Entre los agentes broncodilatadores, los agentes simpatomiméticos incluye, por ejemplo, epinefrina, efedrina clorhidrato, dl-metilefedrina clorhidrato, metoxifenamina clorhidrato, isoproterenol sulfato, isoproterenol clorhidrato, orciprenalina sulfato, clorprenalina clorhidrato, trimetoquinol clorhidrato, salbutamol sulfato, terbutalina sulfato, hexoprenalina sulfato, tulobuterol clorhidrato, procaterol clorhidrato, fenoterol bromhidrato, formoterol fumarato, clenbuterol clorhidrato, mabuterol clorhidrato, salmeterol xinafoato, R,R-formoterol, tulobuterol, pirbuterol clorhidrato, ritodrina clorhidrato, bambuterol, dopexamina clorhidrato, meluadrina tartrato, AR-C68397, levosalbutamol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319, etc.
- 20 Entre los agentes broncodilatadores, los agentes parasimpatolíticos incluyen, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropato (UK-112166), etc.
- Agentes de terapia vacunal incluyen, por ejemplo, paspat, astremesina, broncasma berna, CS-560, etc.
- Las formulaciones de oro incluyen, por ejemplo, tiomalato sódico de oro etc.
- 25 Los agentes antiinflamatorios no esteroideos básicos incluyen, por ejemplo, tiaramida clorhidrato, tinoridina clorhidrato, epirizol, emorfazona, etc.
- Los inhibidores de la 5-lipooxigenasa incluyen, por ejemplo, diruton, docebenona, piripost, SCH-40120, WY-50295, E-6700, ML-3000, TMK-688, ZD-2138, mesilato de darbufelona, R-68151, E-6080, DuP-654, SC-45662, CV-6504, NE-11740, CMI-977, NC-2000, E-3040, PD-136095, CMI-392, TZI-41078, Orf-20485, IDB-18024, BF-389, A-78773, TA-270, FLM-5011, CGS-23885, A-79175 o ETH-615, etc.
- 30 Los antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa incluyen, por ejemplo, MK-591 o MK-886, etc.
- Los inhibidores de la leucotrienos sintasa incluyen, por ejemplo, auranofina, maleato de proglumetacina, L-674636, A-81834, UPA-780, A-93178, MK-886, REV-5901A, SCH-40120, MK-591, Bay-x-1005, Bay-y-1015, DTI-0026, amlexanox o E-6700, etc.
- 35 Las prostaglandinas (en lo sucesivo en el presente documento abreviadas a PG) incluyen, por ejemplo, agonistas de los receptores de PG, antagonistas de los receptores de PG etc.
- Los receptores de PG incluyen, por ejemplo, receptores de PGE (EP₁, EP₂, EP₃, EP₄), receptores de PGD (DP, CRTH₂), receptores de PGF (FP) o receptores de PGI (IP), receptores de TX (TP) etc.
- 40 Agentes antitusivos incluyen, por ejemplo, codeína fosfato, dihidrocodeína fosfato, dextrometorfano bromhidrato, citrato de pentoxiverina, dimemorfan fosfato, citrato de oxeladina, cloperastina, benproperina fosfato, clofedanol clorhidrato, fominoben clorhidrato, noscapina, tipepidina hibenzato, eprazinona clorhidrato, plantago, etc.
- Expectorantes incluyen, por ejemplo, licor de amonio de hinojo, bicarbonato sódico, yoduro potásico, bromhexina clorhidrato, extracto de corteza de cereza, carbocisteína, fudoesteína, ambroxol clorhidrato, ambroxol clorhidrato de liberación extendida, metilcisteína clorhidrato, acetilcisteína, L-etilcisteína clorhidrato, cisteína, tiloxapol, etc.
- 45 Los otros agentes a usar en combinación con el compuesto de la presente invención son, preferentemente, antagonistas del receptor cysLT₁, agentes esteroideos o simpaticomiméticos.
- La formulación que se va a usar en la presente invención puede contener los antagonistas del receptor cysLT₂ y los otros agentes que suplementen y/o refuerzan el efecto de tratamiento del compuesto que se mezclan en una única preparación o en preparaciones separadas. Estas se formulan mediante procedimientos conocidos.
- 50 Normalmente, la formulación se administra sistémica o tópicamente oral o parenteralmente, para la finalidad de la presente invención.
- Las dosis se determinan en función de la edad, el peso corporal, los síntomas, el efecto terapéutico, la vía de administración, la duración del tratamiento y similares. En general, para un adulto, aproximadamente 1 mg a 1.000

mg por dosis se administran por vía oral de una a varias veces al día o aproximadamente de 1 mg a 100 mg se administran por vía parenteral de una a varias veces al día o se administran de forma continua de la vena durante de 1 a 24 horas al día.

5 Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, ya que los cambios de dosis en función de diversas afecciones como se ha descrito anteriormente, existen casos en los que se pueden usar dosis menores o mayores que los intervalos anteriores.

El compuesto se administra en forma de composiciones sólidas para administración oral o composiciones líquidas para administración oral o composiciones inyectables, medicamentos externos, supositorios, lociones oculares, inhaladores y similares par administración parenteral, para la finalidad de la presente invención.

10 Las formulaciones sólidas para administración oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, fármacos en polvo, fármacos granulados etc.

Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

15 En dichas formulaciones sólidas, dicho uno o más agente(s) activo(s) se formulan de acuerdo con los procedimientos habituales como tales, o se mezclan con uno o más de un excipiente (lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), un agente de unión (hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un agente disgregante (glicolato celulosa cálcica, carmelosa, almidón, celulosa cristalina, etc.), un lubricante (estearato de magnesio etc.), un agente estabilizante o un agente solubilizante (ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), etc. En caso necesario, las formulaciones se pueden recubrir con un agente de recubrimiento tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, o pueden estar
20 recubierta con dos o más capas de los mismos. Como alternativa, el agente sólido se puede introducir en cápsulas mediante un material absorbible, tal como gelatina.

25 Las formulaciones líquidas para administración oral incluyen solución acuosa, suspensión, emulsión, jarabe, elixir etc. farmacéuticamente aceptables. En estas formulaciones líquidas, uno o más del o los agentes activos se disuelven, suspenden o emulsionan en un diluyente de uso habitual (p. ej., agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos). Además, dichas formulaciones líquidas pueden comprenden un agente humectante (glicerina, D-sorbitol, propilenglicol, etc.), un agente de suspensión (goma arábica, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, popidona, etc.), un emulsionante (Polisorbato 80 etc.), un agente edulcorante (fructosa, glucosa, jarabe simple, azúcar blanco, etc.), un agente aromatizante, un agente aromático, un conservante (ácido benzoico, benzoato sódico, etc.), un tampón (citrato sódico, ácido cítrico, acetato sódico, hidrogenofosfato sódico, etc.), etc.

30 Las formulaciones inyectables para administración parenteral incluyen, por ejemplo, una solución, una suspensión, una emulsión o una formulación sólida para inyección, que se disuelve o suspende para el uso. La formulación inyectable se preparar disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más de los principios activos en un agente de solubilización. Los agentes solubilizantes incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol o alcoholes tales como etanol y una combinación de los mismos, La
35 formulación inyectable puede contener además un agente estabilizante (edetato disódico, ácido tioglicólico etc.), un agente solubilizante (ácido glutámico, ácido aspártico, polisorbato 80, propilenglicol, etc.), un agente de suspensión (goma arábica, hidroxipropil celulosea, metil celulosa, popidona, etc.), agente emulsionante (Polisorbato 80 etc.), un agente calmante (alcohol bencílico, etc.), un agente de tonicidad (cloruro sódico, glicerina, glicerina concentrada, manitol etc.), un tampón (citrato sódico, ácido cítrico, acetato sódico, hidrogenofosfato sódico etc.) o un conservante (clorobutanol etc.), etc. Estos se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante manipulación aséptica. La
40 formulación sólida estéril, tal como la formulación liofilizada, se puede preparar para esterilizar o disolver en agua estilada estéril para inyectables u otros disolventes estériles antes de usar.

45 Las gotas oculares para administración parenteral pueden estar en forma de gotas oculares líquidas, gotas oculares suspendidas, gotas oculares emulsionadas o gotas oculares que se usan disolviendo en un disolvente en uso o pomada ocular.

Estas gotas oculares se preparan mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, en el caso de gotas oculares líquidas, se pueden preparar seleccionando adecuadamente y comprendiendo uno o más agentes. Tales como un agente isotónico (cloruro sódico, glicerina, glicerina concentrada, manitol, etc.), un tampón (citrato sódico, ácido cítrico, acetato sódico, hidrogenofosfato sódico, ácido bórico. bórax, etc.), un agente de superficie activa (Polisorbato
50 80 (marca), polioxil estearato 40, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, etc.), un estabilizante (bisulfito sódico, citrato sódico, edentato sódico etc.), y un conservante (cloruro de benzalconio, Paraben, etc.), y similares, según las necesidades. Las gotas oculares se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante un procedimiento aséptico.

55 La formulación inhalable para administración parenteral puede estar en forma de aerosol, polvo inhalable o formulación líquida inhalable. La formulación líquida inhalable se puede disolver o suspender en agua u otro medio adecuado en uso.

Estas formulaciones inhalables se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos.

Por ejemplo, las formulaciones líquidas inhalables pueden contener además antisépticos (cloruro de benzalconio etc.), un agente colorante, un tampón (citrato sódico, ácido cítrico, acetato sódico, hidrogenofosfato sódico, ácido bórico, borax etc.), un agente de tonicidad (cloruro sódico, glicerina, glicerina concentrada, manitol etc.), un agente espesante (polímero de carboxivinilo etc.), un promotor de la absorción, y similares.

- 5 Los polvos inhalables se pueden preparar seleccionando adecuadamente y comprendiendo uno o más agentes, tales como un lubricante (ácido esteárico, una sal del mismo etc.), un agente de unión (almidón, dextrina, etc.), un excipiente (lactosa, celulosa etc.), un agente colorante, un agente antiséptico (cloruro de benzalconio, parabenes etc.), un promotor de la absorción y similares.

- 10 Normalmente, las formulaciones líquidas inhalables pueden administrarse con un pulverizador (p. ej., un atomizador, nebulizador etc.) y los polvos inhalables se pueden administrar usando inhaladores para formulaciones en polvo. Las otras composiciones para administración parenteral incluyen una preparación líquida para aplicación externa, una pomada, un linimento, una formulación para pulverización, un supositorio, un pesario para administración intravaginal y similares.

- 15 La formulación para pulverización puede incluir, además de diluyentes usados generalmente, diluyentes, un agente estabilizante (hidrogenosulfito sódico, citrato sódico, edetato sódico etc.), un tampón (p. ej., citrato sódico, ácido cítrico, acetato sódico, hidrogenofosfato sódico, ácido bórico, bórax etc.), un agente de tonicidad (p. ej., cloruro sódico, glicerina, glicerina concentrada, manitol etc.), y similares. Para la preparación de la formulación para pulverización se pueden usar, por ejemplo, los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. nº 2.868.691 e *ibid* 3.095.355.

20 **Efecto de la invención**

- El compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo son antagonistas del receptor cysLT_2 y, por tanto, es útil como inhibidor de la contracción de las vías respiratorias, inhibidor de la infiltración de células inflamatorias (p. ej., eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos etc.), un inhibidor de la secreción de mucus o un inhibidor del incremento de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Asimismo, el compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo es útil para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades en las que participa el receptor cysLT_2 , por ejemplo enfermedades respiratorias (p. ej., asma bronquial, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, incluyendo neumonitis intersticial etc.) síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), rinitis alérgica, sinusitis, incluyendo sinusitis aguda, sinusitis crónica etc. y similares) y como expectorante o un agente antitusivo. Adicionalmente, el compuesto de fórmula (I-X) de la presente invención, un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo es útil como agente para mejorar las funciones respiratorias.

- 35 Las enfermedades en las que también participa el receptor CysLT_2 incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares tales como angina de pecho, infarto cardíaco, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, arritmia, miocardiopatía (p. ej., miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica etc.), pericarditis, valvulitis, miocarditis, taponamiento cardíaco, síndrome del gasto cardíaco bajo, estenosis mitral etc. El compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo es útil para el tratamiento y/o la prevención de estas enfermedades.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

- 40 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos y ejemplos biológicos, pero no se limita a los mismos.

- Los disolventes entre paréntesis descritos en la separación cromatográfica y TLC muestran los disolventes que eluyen o en desarrollo y las proporciones de los disolventes usados están en volumen en las separaciones cromatográficas o la TLC. RMN significa RMN de ^1H y los disolventes entre paréntesis en la RMN muestran los disolventes usados en la medición. TFA representa ácido trifluoroacético.

La nomenclatura en la presente invención se realizó de acuerdo con en ACD/Nombre (marca; Advanced Chemistry Development Inc.), que genera la nomenclatura según las normas de la IUPAC.

Ejemplo 1: Ácido 2-(benciloxi)-3-nitrobenzoico

- 50 A una solución de ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico (36,6 g) en N,N-dimetilformamida (500 ml) se añadió bromuro de bencilo (50,0 ml) y carbonato potásico (66,3 g) y la mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con una mezcla de acetato de etilo u n-hexano(1 : 1). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (200 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó en isopropanol (50 ml)/n-hexano (200 ml), para dar el compuesto del título

(31,99 g), que tiene los siguientes datos físicos.
TLC: Rf 0,43 (cloruro de metileno : metanol ácido acético: 19 : 1 : 0,1).

Ejemplo 2: (2-(benciloxi)-3-nitrofenil)carbamato de terc-butilo

5 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 1 (30,0 g) y trietilamina (16,2 ml) en tolueno (440 ml) se añadió difenilfosforilazida (24,9 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80 °C. A la mezcla de reacción se añadió terc-butanol (52,6 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 0,1N, agua, solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 9 : 1), para dar el compuesto del título (32,98 g), que tiene los siguientes datos físicos.
10 TLC: Rf 0,40 (n-hexano : acetato de etilo = 9 : 1).

Ejemplo 3: (2-(benciloxi)-3-nitrofenil)amina clorhidrato

15 Al compuesto preparado en el ejemplo 2 (20,66 g) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4N en dioxanos (120 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió n-hexano (120 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con acetato de etilo, para dar el compuesto del título (15,2 g), que tiene los siguientes datos físicos.
TLC: Rf 0,40 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1).

Ejemplo 4: N-(2-(benciloxi)-3-nitrofenil)-4-(4-fenilbutoxi)benzamida

20 A una suspensión de ácido 4-(4-fenilbutoxi)benzoico (5,40 g) en cloruro metileno (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,09 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró. A una suspensión del compuesto preparado en el ejemplo 3 (5,61 g) en cloruro metileno (60 ml) se añadió piridina (4,85 ml) y el cloruro ácido preparado previamente en cloruro de metileno (20 ml) con enfriamiento en hielo y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 1N, agua, solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo (100 ml) y n-hexano (100 ml), para dar el compuesto del título (8,58 g), que tiene los siguientes datos físicos.
25 TLC: Rf 0,54 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1).

30 **Ejemplo 5: N-(3-amino-2-hidroxifenil)-4-(4-fenilbutoxi)benzamida**

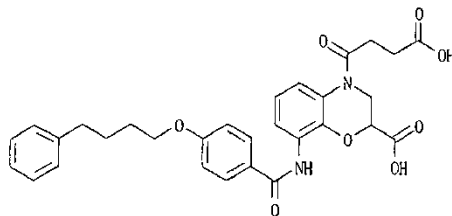
Una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo 4 (8,58 g), 10 % de paladio-carbono (420 mg), tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (30 ml) se agitó durante 5,5 horas en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se recristalizó en un disolvente mixto de isopropanol (13 ml) y n-hexano (52 ml), para dar el compuesto del título (6,07 g), que tiene los siguientes datos físicos.
35 TLC: Rf 0,46 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1).

Ejemplo 6: 8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

40 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 5 (3,76 g) en acetona (40 ml) se añadió carbonato potásico (4,15 g) y 2,3-dibromopropionato de etilo (1,74 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua y salmuera saturada secuencialmente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = (4 : 1) a (2 : 1), para dar el compuesto del título (3,51 g), que tiene los siguientes datos físicos.
TLC: Rf 0,48 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1).

45 **Ejemplo 7: 4-(-4-metoxi-4-oxobutanoil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoílo)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo**

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 6 (776 mg) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (302 µl) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1N, agua, solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo (5 ml) y n-hexano (5 ml), para dar el compuesto del título (711 mg), que tiene los siguientes datos físicos.
50 TLC: Rf 0,38 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1).

Ejemplo 8: Ácido 4-(3-carboxipropanoil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,

5 A una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo 7 (700 mg), tetrahydrofurano (2 ml) y etanol (2 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso 2N (2 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó en etanol, para dar el compuesto del título de la presente invención (486 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

10 TLC: Rf 0,21 (cloruro de metileno : metanol ácido acético: 90 : 10 : 1) ;
 RMN (CD₃CO₂D) : δ 1,73 - 1,92 (m, 4H), 2,60 - 2,97 (m, 5H), 2,98 - 3,14 (m, 1H), 4,05 - 4,22 (m, 3H), 4,38 (dd, 1H), 5,19 (t, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 3H), 7,11 - 7,30 (m, 6H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 8,13 (s a, 1H).

Ejemplo 8(1) - Ejemplo 8(4)

15 Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se prepararon usando los correspondientes ácidos hidroxinitrobenzoicos en lugar de ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico y usando los correspondientes cloruros ácidos en lugar de cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo en el procedimiento del Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8.

Ejemplo 8(1): Ácido 4-(4-carboxibutanoil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

20 TLC: Rf 0,25 (cloruro de metileno : Metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,74 (m, 6H), 2,24 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 3,69 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,21 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 9,30 (s, 1H), 12,06 (s a, 1H).

Ejemplo 8(2): Ácido 4-(5-carboxipentanoil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

25 TLC: Rf 0,32 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,53 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,21 (m, 6H), 7,66 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 9,29 (s, 1H), 12,71 (s a, 1H).

Ejemplo 8(3): Ácido 4-(3-carboxipropanoil)-6-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,

30 TLC: Rf 0,26 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 40 : 10 : 1);
 RMN (CD₃CO₂D) : δ 1,72 - 1,92 (m, 4H), 2,61 - 2,84 (m, 4H), 2,85 - 3,02 (m, 1H), 3,01 - 3,23 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,42 - 4,61 (m, 1H), 5,06 (s a, 1H), 6,94 - 7,07 (m, 3H), 7,11 - 7,33 (m, 5H), 7,36 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 8,29 (m, 3H).

Ejemplo 8(4): Ácido 4-(3-carboxipropanoil)-7-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,

35 TLC: Rf 0,25 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 40 : 10 : 1);
 RMN (CD₃CO₂D) : δ 1,73 - 1,91 (m, 4H), 2,60 - 2,96 (m, 5H), 2,96 - 3,17 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,42 - 4,64 (m, 1H), 4,97 - 5,15 (m, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 2H), 7,10 - 7,63 (m, 8H), 7,89 - 7,98 (m, 2H).

Ejemplo 9: 8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxamida

45 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 6 (1,80 g) en etanol (11 ml) se añadió una solución de amoníaco acuoso al 28 % v/v (2,6 ml) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera secuencialmente y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se agitó durante 30 minutos en isopropanol (20 ml) en calentamiento y se filtró para obtener un sólido. El sólido resultante se secó, para dar el compuesto del título (1,37 g), que tiene los siguientes datos físicos.

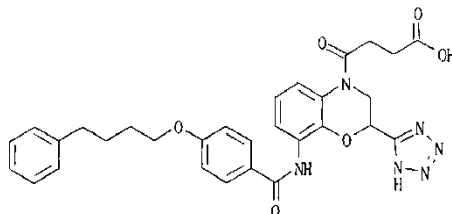
TLC: Rf 0,47 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1).

Ejemplo 10: N-(2-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-4-(4-fenilbutoxi)benzamida

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 9 (1,11 g) en piridina (10 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,06 ml) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 15 minutos, y además se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Al residuo se añadieron tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml) y a ello también se añadió una solución de carbonato potásico acuoso 1N (2,5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Tras otra adición de una solución de carbonato potásico acuoso 1N (2,5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1 : 1) y el residuo se recristalizó en un disolvente mixto de isopropanol (2 ml) y n-hexano (2 ml), para dar el compuesto del título (870 mg), que tiene los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0,52 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 3).

Ejemplo 11: Ácido 4-(2-ciano-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoílo)amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxobutanoato de metilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 10 (214 mg) en piridina (2 ml) se añadió cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (92 µl) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A esto se añadió otro cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (92 µl) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo y n-hexano (1 : 1), para dar el compuesto del título (200 mg), que tiene los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0,37 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 3).

Ejemplo 12: Ácido 4-oxo-4-(8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il) butanoico

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 11 (196 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió azida sódica (71 mg) y cloruro amónico (58 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 100 °C. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) y a ello se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico acuoso 1N (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se agitó en acetato de etilo (4 ml) durante 30 minutos en calentamiento y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó, para dar el compuesto de la presente invención (177 mg) que tiene los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0,40 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 80 : 20 : 1); RMN (CD₃CO₂D) : δ 1,71 - 1,92 (m, 4H), 2,58 - 2,81 (m, 4H), 2,82 - 3,06 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,42 (s a, 2H), 6,13 (t, 1H), 6,96 - 7,30 (m, 8H), 7,50 (s a 1H), 7,84 (s a 1H), 7,95 (d, 2H).

Ejemplo 12(1) - Ejemplo 12(4)

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se prepararon usando un ácido hidroxinitrobenzoico correspondiente en lugar de ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico y usando un cloruro ácido correspondiente en lugar de cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo en el procedimiento del Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 → Ejemplo 9 → Ejemplo 10 → Ejemplo 11 → Ejemplo 12. Ejemplo 12(1): Ácido 5-oxo-5-(8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il) pentanoico TLC: Rf 0,44 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 80 : 20 : 1); RMN (DMSO-d₆): δ 1,72 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 9,40 (s, 1H), 12,02 (s a, 1H).

Ejemplo 12(2): Ácido 6-oxo-6-(8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il) hexanoico

TLC: Rf 0,50 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 80 : 20 : 1);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,49 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,47 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 9,41 (s, 1H), 11,99 (s a, 1H).

Ejemplo 12(3): Ácido 4-oxo-4-(6-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il) butanoico

TLC: Rf 0,36 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 40 : 10 : 1);

10 RMN (CD₃CO₂D) : δ 1,73 - 1,91 (m, 4H), 2,58 - 2,84 (m, 4H), 2,91 - 3,12 (m, 2H), 3,99 - 4,29 (m, 3H), 4,46 - 4,70 (m, 1H), 5,88 - 6,01 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,11 - 7,34 (m, 5H), 7,45 - 7,84 (m, 1H), 7,86 - 8,17 (m, 3H).

Ejemplo 12(4): Ácido 4-oxo-4-(7-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il) butanoico

TLC: Rf 0,39 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 40 : 10 : 1);

15 RMN (CD₃CO₂D) : δ 1,73 - 1,91 (m, 4H), 2,58 - 2,86 (m, 4H), 2,88 - 3,05 (m, 2H), 3,97 - 4,38 (m, 3H), 4,41 - 4,71 (m, 1H), 5,91 - 6,07 (m, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 7,10 - 7,59 (m, 7H), 7,62 - 7,87 (m, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H).

Ejemplo 13: 2-hidroxifenilbenzoato

20 A una solución de pirocatecol (55 g) en agua (230 ml) se añadió carbonato sódico (63,6 g) y a la mezcla resultante se añadió, gota a gota, cloruro de benzoilo (58 ml) durante un periodo de 2 horas con agitación enérgica. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico 2N (350 ml) y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo (100 ml) y n-hexano (400 ml), para dar el compuesto del título (64,6 g), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,50 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1).

Ejemplo 14: 2-hidroxi-3-nitrofenilbenzoato

30 A una suspensión del compuesto preparado en el ejemplo 13 (53,56 g) en ácido acético (500 ml) se añadió, gota a gota, ácido nítrico concentrado (61 %, 18,7 ml) durante un periodo de aproximadamente 1 hora a 10 °C. Después de 1 hora de agitación, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (1 l) y un sólido precipitado se lavó con agua. El sólido se recrystalizó en isopropanol, para dar el compuesto del título (19,6 g), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,68 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1).

Ejemplo 15: Benzoato de 2-(benciloxi)-3-nitrofenilo

35 El compuesto preparado en el ejemplo 14 (24,6 g) en N,N-dimetilformamida (95 ml) se añadió carbonato potásico (19,7 g) y bromuro de bencilo (12,4 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera secuencialmente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y n-hexano (200 ml), para dar el compuesto del título (29,4 g), que tiene los siguientes datos físicos.

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

Ejemplo 16: 2-(benciloxi)-3-nitrofenol

40 A una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo 15 (27,9 g), tetrahidrofurano (100 ml) y etanol (100 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso 2N (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y a la misma se añadió ácido clorhídrico 1N (120 ml), seguido de concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5 : 1), para dar el compuesto del título (19,6 g), que tiene los siguientes datos físicos.

45 TLC: Rf 0,40 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1).

Ejemplo 17: 2-(benciloxi)-1-(metoximetoxi)-3-nitrobenzoceno

50 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 16 (3,92 g) en cloruro de metileno (48 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,18 ml) y éter de clorometilmetilo (1,46 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró y al residuo resultante se añadió agua y, después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5N, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, para dar el compuesto del título (4,63 g) que tiene los siguientes datos físicos.

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

Ejemplo 18: 2-amino-6-(metoximetoxi)fenol

A una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo 17 (12,5 g), acetato de etilo (75 ml) y etanol (75 ml) se añadió 10 % de paladio-carbono (314 mg) y la mezcla se agitó durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y n-hexano, para dar el compuesto del título (5,45 g), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,50 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1).

Ejemplo 19: 8-(metoximetoxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 18 (777 mg) en acetona (20 ml) se añadió 2,3-dibromopropionato de etilo (1,0 ml) y carbonato potásico (1,90 g) en atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Después de otra adición de 2,3-dibromopropionato de etilo (1,0 ml) y carbonato potásico (1,90 g) en atmósfera de argón, la mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: acetato de etilo = 40 : 1), para dar el compuesto del título (416 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,53 (cloruro de metileno : acetato de etilo = 10 : 1).

Ejemplo 20: 8-(metoximetoxi)-4-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-2-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 19 (416 mg) en piridina (10 ml) se añadió cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (288 µl) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3 : 2), para dar el compuesto del título (509 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

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

Ejemplo 21: 8-hidroxi-4-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-2-carboxilato de etilo

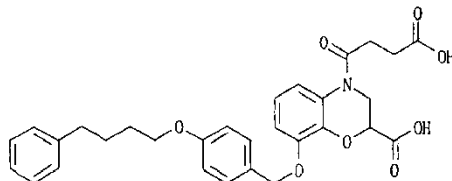
Al compuesto preparado en el ejemplo 20 (509 mg) se añadió ácido clorhídrico 4N en acetato de etilo (1,6 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a azeotropismo con benceno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1 : 1), para dar el compuesto del título (437 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1).

Ejemplo 22: 4-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)bencil)oxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

A una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo 21 (430 mg), 1-(clorometil)-4-(4-fenilbutoxi)benceno (420 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (263 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y durante 5 horas a 50°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2 : 1), para dar el compuesto del título (540 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,42 (benceno : acetato de etilo = 4 : 1).

Ejemplo 23: Ácido 4-(3-carboxipropanoil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)oxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

A una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo 22 (193 mg), tetrahydrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso 2N (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 1 hora a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El sólido resultante se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo, tetrahydrofurano y n-hexano, para dar el compuesto de la presente invención (57 mg), que tiene los siguientes

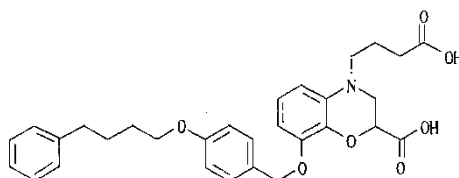
datos físicos. TLC: Rf 0,44 (cloruro de metileno : metanol = 5 : 1); RMN (DMSO-d₆): δ 1,71 (m, 4H), 2,32-2,94 (m, 6H), 3,67 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H), 4,92-5,12 (m, 3H), 6,74-6,96 (m, 4H), 7,12-7,31 (m, 6H), 7,35 (d, 2H).

Ejemplo 24: 4-(-4-metoxi-4-oxobutil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)bencil)oxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

5 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 22 (301 mg) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se añadió complejo de borano-dimetilsulfuro (148 μl) en atmósfera de argón con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 45 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió acetona y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y al residuo resultante se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3 : 1), para dar el compuesto del título (136 mg), que tiene los siguientes datos físicos.
10 TLC: Rf 0,51 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1).

Ejemplo 25: Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)bencil)oxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

15



A una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo 24 (134 mg), tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso 2N (715 l) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua. La solución se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo, tetrahidrofurano y n-hexano, para dar el compuesto de la presente invención (84 mg), que tiene los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0,64 (cloruro de metileno : metanol = 5 : 1); RMN (CDCl₃): δ 1,73-1,95 (m, 6H), 2,37 (t, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,52 (d, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,94 (t, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,73 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,14-7,37 (m, 7H).
20
25

Ejemplo 25(1): Ácido 4-(4-carboxibutil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)bencil)oxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó usando un cloruro ácido correspondiente en lugar de cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo en el procedimiento del Ejemplo 20 → Ejemplo 21 → Ejemplo 22 → Ejemplo 24 → Ejemplo 25.
30 TLC: Rf 0,43 (cloruro de metileno : metanol = 5 : 1);
RMN (CDCl₃): δ 1,53-1,74 (m, 4H), 1,75-1,85 (m, 4H), 2,30-2,39 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,34-3,60 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,97 (t, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,24-7,37 (m, 4H).

Ejemplo 26: (3-amino-2-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 2 (2,93 g) en etanol (20 ml) se añadió 10 % de paladio carbono (50 % p/p, higroscópico, 400 mg) en atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 5,5 horas en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró, para dar el compuesto del título, que tiene los siguientes datos físicos.
40 TLC: Rf 0,32 (n-hexano : acetato de etilo = 3 : 1).

Ejemplo 27: 8-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos (1,61 g) se obtuvo sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 26 para el compuesto preparado en el ejemplo 18 en el procedimiento del ejemplo 19.
TLC: Rf 0,24 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1).

Ejemplo 28: Ácido 4-(8-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(etoxicarbonil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

En atmósfera de argón, a una solución del compuesto preparado en el ejemplo 27 (100 mg), ácido 4-oxobutanoico (15 % p/p de la solución acuosa, 422 mg) y ácido acético (45 mg) en etanol se añadió 10 % de paladio carbono (50 % p/p, higroscópico, 10 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos en atmósfera de hidrógeno a temperatura

ambiente. El catalizador se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (110 mg) que tiene los siguientes datos físicos.

5 TLC: Rf 0,34 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 2).

Ejemplo 29: 8-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(4-metoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-2-carboxilato de etilo

10 El compuesto preparado en el ejemplo 28 (110 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y a la solución se añadió trimeilsilildiazometano (solución 2M en hexano, 0,40 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 85 : 15 → 80 : 20), para dar el compuesto del título (65 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

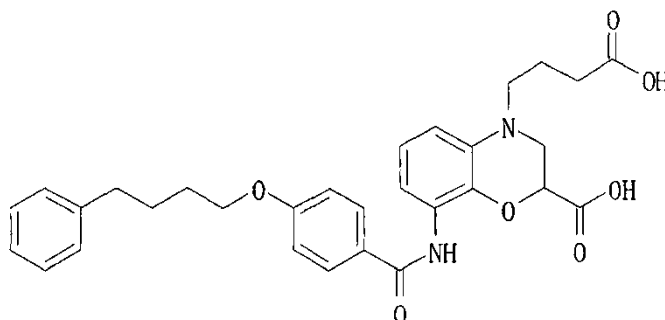
TLC: Rf 0,28 (n-hexano : acetato de etilo = 3 : 1).

Ejemplo 30: 4-(-4-metoxi-4-oxobutil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

15 El compuesto del título (26 mg) que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 29 (61 mg) para el compuesto preparado en el ejemplo 2 en el procedimiento del Ejemplo 3 → Ejemplo 4.

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

20 **Ejemplo 31: Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**



25 El compuesto del título (15 mg) que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 30 (25 mg) para el compuesto preparado en el ejemplo 7 en el procedimiento del Ejemplo 8.

TLC: Rf 0,12 (cloruro de metileno : metanol = 9 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,80 (m, 6H), 2,14 - 2,34 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,08 - 3,38 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,13 - 7,31 (m, 6H), 7,85 (d, 2H), 9,07 (s, 1H).

Ejemplo 32: Ácido 4-(2-carboxietil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzil]oxi]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

30 El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo sustituyendo 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo para cloruro 3-(carbometoxi)propionilo en el procedimiento del Ejemplo 20 → Ejemplo 21 → Ejemplo 22 → Ejemplo 24 → Ejemplo 25.

TLC: Rf 0,43 (cloruro de metileno : metanol = 5 : 1);

35 RMN (CDCl₃): δ 1,79 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,63 - 2,86 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 4,96 (br, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,14 - 7,23 (m, 3H), 7,25 - 7,37 (m, 4H).

Ejemplo 33: Ácido 4-(2-(etoxicarbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin- -4-il)butanoico

40 Mediante el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 28 usando el compuesto preparado en el ejemplo 6 o el ejemplo 9 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 27, se obtuvo el compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,52 (cloruro de metileno : metanol = 9 : 1);

45 RMN (CDCl₃): δ 1,28 (t, 3H), 1,75 - 2,00 (m, 6H), 2,43 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,22 - 3,40 (m, 2H), 3,48 - 3,59 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,86 - 4,89 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 3H), 7,19 - 7,32 (m, 5H), 7,87 (d, 2H), 7,90 - 7,93 (m, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 33(1): Ácido 4-(2-(aminocarbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,53 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,76 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,19 - 3,49 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 4,70 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,12 - 7,30 (m, 5H), 7,41 (s a, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,13 (s a, 1H), 9,68 (s, 1H).

Ejemplo 34: Ácido 4-[8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico

10 El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 10 para el compuesto preparado en el ejemplo 27 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 28 → Ejemplo 29 → Ejemplo 12.

TLC: Rf 0,41 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,80 (m, 6H), 2,24 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,22 - 3,38 (m, 2H), 3,65 - 3,76 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,84 (t, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,09 - 7,29 (m, 6H), 7,90 (d, 2H), 9,46 (s, 1H), 12,07 (s a, 1H), 16,51 (s a, 1H).

Ejemplo 35

El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo un correspondiente compuesto para 1-(clorometil)-4-(4-fenilbutoxi)benzeno en el procedimiento del Ejemplo 22 → Ejemplo 24 → Ejemplo 25.

Ejemplo 35: Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenioxibutil)encil]oxi]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,29 (cloruro de metileno : metanol = 5 : 1);

25 RMN (CDCl₃): δ 1,70 - 1,94 (m, 6H), 2,37 (t, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,34 - 3,61 (m, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 6,37 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,34 (d, 2H).

Ejemplo 36: 4-(4-metoxi-4-oxobutil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)encil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

30 El 8-amino-4-(4-metoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo (80 mg; preparado sometiendo el compuesto preparado en el ejemplo 3 al mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 29) y 4-(4-fenilbutoxi)benzaldehído (60 mg) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (4 ml) y a esta solución se añadió triacetoxiborohidruro sódico (96 mg) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 8 : 2), para dar el compuesto del título (121 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,59 (n-hexano : acetato de etilo = 3 : 2);

40 RMN (CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 1,76 - 1,95 (m, 6H), 2,36 (t, 2H), 2,66 - 2,71 (m, 2H), 3,16 - 3,34 (m, 2H), 3,47 - 3,48 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,93 - 3,96 (m, 2H), 4,18 - 4,26 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,53 (s a, 1H), 4,76 - 4,78 (m, 1H), 6,10 - 6,14 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 3H), 7,25 - 7,30 (m, 4H).

Ejemplo 37: Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)encil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 36 para el compuesto preparado en el ejemplo 24 en el procedimiento del Ejemplo 25.

45 TLC: Rf 0,51 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 1,72 (m, 6H), 2,23 (t, 2H), 2,56 - 2,67 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,38 (d, 2H), 3,91 - 3,98 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,83 - 4,85 (m, 1H), 5,03 (s a, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,11 - 7,28 (m, 7H).

Ejemplo 38: 2-[[4-(metoxibencil)oxi]-3-nitrobenzaldehído

50 A una solución de 2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (3 g) en dimetilformamida (20 ml) se añadió secuencialmente carbonato potásico (3,72 g), fluoruro de tetra-n-butilamonio (331 mg) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (3,37 g) y la mezcla se agitó durante 11 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se lavó con terc-butilmetiléster, para dar el compuesto del título (4,17 g), que tiene los siguientes datos físicos.

55

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

RMN (CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,27-7,38 (m, 3H), 8,05 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 10,15 (s, 1H).

5 **Ejemplo 39: Una mezcla de 2-[(4-metoxibencil)oxi]-1-nitro-3-[(Z)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]benceno y 2-[(4-metoxibencil)oxi]-1-nitro-3-[(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]benceno**

10 Una suspensión del compuesto preparado en el ejemplo 38 (950 mg) y cloruro de trifenil[4-(4-fenilbutoxi)bencil]fosfonio (6,20 g) en tetrahidrofurano (6 ml) se enfrió hasta -25 °C y a la misma se añadió una solución de terc-butóxido potásico (1,26 g) en tetrahidrofurano (6 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -40 a -30 °C. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 92 : 8), para dar el compuesto del título (1,85 g; una mezcla del isómero E y el isómero Z).

TLC (isómero E): Rf 0,55 (n-hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

TLC (isómero Z): Rf 0,60 (n-hexano : acetato de etilo = 3 : 1).

15 **Ejemplo 40: 2-nitro-6-[(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]fenol**

20 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 39 (1,68 g) en tolueno (35 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (112 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y a la misma se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico, para dar el compuesto del título (700 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,42 (n-hexano : acetato de etilo = 6 : 1);

RMN (CDCl₃): δ 1,80 - 1,84 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,19 - 7,21 (m, 3H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 11,17 (s, 1H).

25 **Ejemplo 41: 2-amonio-6-[(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]fenol**

30 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 40 (860 mg) en etanol (30 ml) se añadió cloruro de estaño hidrato (4,99 g) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se alcalificó mediante una solución acuosa de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (618 mg) que tiene los siguientes datos físicos.

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

RMN (CDCl₃): δ 1,72 - 1,91 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,19 - 7,21 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,43 (d, 2H).

35 **Ejemplo 42: Ácido 4-(2-(etoxicarbonil)-8-[(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico**

Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 6 → Ejemplo 28 usando el compuesto preparado en el ejemplo 41 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 5.

TLC: Rf 0,50 (cloruro de metileno : metanol = 9 : 1);

40 RMN (CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 1,73-1,98 (m, 6H), 2,43 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,21-3,41 (m, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,19-4,30 (m, 2H), 4,87 (t, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,81-6,89 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (d, 2H).

Ejemplo 43: 4-(-4-etoxi-4-oxobutil)-8-[(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

45 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 42 (330 mg) en dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (252 mg) y yoduro de etilo (142 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 8 : 2), para dar el compuesto del título (210 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

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

50 RMN (CDCl₃): δ 1,23 - 1,29 (m, 6H), 1,75 - 1,98 (m, 6H), 2,36 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,21 - 3,39 (m, 2H), 3,51 - 3,53 (m, 2H), 3,96 - 4,00 (m, 2H), 4,08 - 4,28 (m, 4H), 4,86 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,18 - 7,21 (m, 3H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (d, 2H).

55

Ejemplo 44: 4-(-4-etoxi-4-oxobutil)-8-{2[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 43 (100 mg) en etanol (3 ml) se añadió 10 % de paladio carbono (50 % p/p, higroscópico, 20 mg) en atmósfera de argón y atmósfera sin hidrógeno y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se reacción se filtró a través de celite. El filtrado resultante se concentró, para dar el compuesto del título (103 mg), que tiene los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,61 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (CDCl₃): δ 1,25 (t, 6H), 1,74 - 1,95 (m, 6H), 2,35 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,77 - 2,95 (m, 4H), 3,18 - 3,35 (m, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,92 - 3,97 (m, 2H), 4,14 (q, 2H), 4,22 (c, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 3H), 7,25 - 7,30 (m, 2H).

Ejemplo 45, - Ejemplo 45(1)

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se prepararon sustituyendo el compuesto preparado en el Ejemplo 43 → Ejemplo 44 para el compuesto preparado en el ejemplo 24 en el procedimiento del Ejemplo 25.

Ejemplo 45: Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,45 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,78 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,58 - 2,65 (m, 2H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,95 - 4,02 (m, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,13 - 7,29 (m, 6H), 7,42 (d, 2H).

Ejemplo 45(1): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,43 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,75 (m, 6H), 2,25 (t, 2H), 2,59 - 2,88 (m, 6H), 3,19 (t, 2H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,55 - 6,64 (m, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 5H).

Ejemplo 46: Ácido (2S)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico y ácido (2R)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico (separación óptica)

El compuesto preparado en el ejemplo 31 se separó ópticamente usando una columna para separación óptica, dando un compuesto cuyo tiempo de retención fue 29,8 minutos (21 mg, > 97 % e.e.) y un compuesto cuyo tiempo de retención fue 34,5 minutos (21 mg > 985 e.e.). Estos dos compuestos corresponden a dos diaestereómeros del compuesto preparado en el ejemplo 31.

La estereoquímica es indeterminada, pero uno es ácido (2S)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico y el otro es ácido (2R)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico.

Las condiciones para la separación y el procedimiento para la purificación se muestran más adelante.

Columna: CHIRALCEL OD (10 mm. D. x 250mm)

Solución de elución: 0,1 % de TFA en solución de n-hexano/0,1 % de TFA en solución de isopropanol = 70 : 30

Caudal: 2 ml/minuto

Temperatura de la columna: 40 °C

Cantidad de inyección: 200 µl (una solución del compuesto que se prepara en el ejemplo (45 mg) en isopropanol (6 ml))

Inyecciones: 30

El procedimiento para la purificación de las fracciones separadas: Con el fin de eliminar el TFA, se añadió trietilamina (5 ml) a la fracción recogida y se concentró la muestra. Al residuo se añadió acetato de etilo y agua, y se extrajo la mezcla resultante. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada secuencialmente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, para dar el isómero activo óptico diana.

La pureza óptica se determinó de acuerdo con la siguiente condición de análisis.

Columna: CHIRALCEL OD (0,46 mm. D. x 250 mm)

Solución de elución: 0,1 % de TFA en n-hexano/0,1 % de TFA en isopropanol = 70 : 30

Caudal: 0,5 ml/minuto

Temperatura de la columna: 40 °C

Cantidad de inyección: 1 µl [una solución del compuesto (1 mg) en isopropanol (1 ml)]

Ejemplo 47:

Mediante el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 → Ejemplo 25 usando un compuesto correspondiente en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 27, se obtuvo el compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos.

- 5 **Ejemplo 47(1): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((Z)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**
- TLC: Rf 0,45 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,60-1,81 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,83-3,97 (m, 2H), 4,90 (t, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,44-6,47 (m, 2H), 6,51-6,60 (m, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,12-7,28 (m, 7H), 12,59 (s a, 1H).
- 10 **Ejemplo 47(2): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**
- TLC: Rf 0,29 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 95 : 5 : 0,5);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67-1,77 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,55-2,67 (m, 3H), 2,98-3,07 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,41-3,52 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,04-7,25 (m, 7H), 7,89 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).
- 15 **Ejemplo 47(3): Ácido 8-[[4-(benciloxi)benzoil]amino]-4-(3-carboxipropil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**
- TLC: Rf 0,39 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,76 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 4,99 (t, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 3H), 7,32 - 7,46 (m, 5H), 7,88 (d, 2H), 9,20 (s, 1H), 12,13 (s a, 1H), 13,00 (s a, 1H).
- 20 **Ejemplo 47(4): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(3-fenilpropoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**
- TLC: Rf 0,24 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65-1,77 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,15-7,30 (m, 6H), 7,87 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).
- 25 **Ejemplo 47(5): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[(5-fenilpentil)oxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**
- TLC: Rf 0,29 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,38 - 1,47 (m, 2H), 1,57 - 1,79 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 3,39 - 3,50 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,91 - 4,98 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 6H), 7,86 (d, 2H), 9,16 (s, 1H).
- 30 **Ejemplo 47(6): Ácido 8-[[3-(benciloxi)benzoil]amino]-4-(3-carboxipropil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**
- TLC: Rf 0,33 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,53 - 1,88 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,08 - 3,59 (m, 4H), 4,97 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,09 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,66 (m, 8H), 9,29 (s, 1H), 11,85 - 13,34 (m, 2H).
- 35 **Ejemplo 47(7): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(2-feniletoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**
- TLC: Rf 0,49 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,57 - 1,83 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,93 - 3,14 (m, 2H), 3,15 - 3,63 (m, 4H), 4,27 (t, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,12 - 7,62 (m, 6H), 7,87 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).
- 40 **Ejemplo 47(8): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[2-(3-fenilpropoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**
- TLC: Rf 0,26 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,59 - 1,79 (m, 2H), 2,05 - 2,21 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,59 - 2,85 (m, 2H), 3,04 - 3,58 (m, 4H), 4,03 - 4,46 (m, 2H), 4,86 (t, 1H), 6,39 - 6,63 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,02 - 7,37 (m, 7H), 7,42 - 7,66 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 10,28 (s, 1H).
- 45

Ejemplo 47(9): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[3-(3-fenilpropoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,27 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,59 - 1,83 (m, 2H), 1,92 - 2,13 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,64 - 2,87 (m, 2H), 3,06 - 3,60 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 4,96 (t, 1H), 6,51 - 6,68 (m, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,07 - 7,56 (m, 10H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 47(10): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([5-fenilpentil]oxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,38 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,28 - 1,49 (m, 2H), 1,50 - 1,92 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,47 - 2,59 (m, 2H), 3,08 - 3,63 (m, 4H), 4,24 (t, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,03 - 7,29 (m, 7H), 7,47 - 7,58 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 47(11): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[2-(2-feniletoksi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,72 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 1,80 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,23 - 3,32 (m, 2H), 3,39 - 3,60 (m, 2H), 4,30 - 4,54 (m, 2H), 5,05 (t, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,16 - 7,35 (m, 6H), 7,53 (ddd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 10,29 (s, 1H), 12,19 (s, 2H).

Ejemplo 47(12): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[2-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,72 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,78 (m, 4H), 1,79 - 1,93 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,93 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,05 - 7,27 (m, 7H), 7,53 (ddd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 10,29 (s, 1H), 12,31 (s, 2H).

Ejemplo 47(13): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[3-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,61 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,69 - 1,79 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,58 - 2,70 (m, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 3,42 - 3,49 (m, 2H), 4,01 - 4,10 (m, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,05 - 7,32 (m, 7H), 7,36 - 7,50 (m, 3H), 9,29 (s, 1H), 12,47 (s, 2H).

Ejemplo 47(14): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[3-(2-feniletoksi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,59 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,72 (qd, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,15 - 3,29 (m, 2H), 3,39 - 3,51 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,57 - 6,65 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,11 - 7,25 (m, 3H), 7,28 - 7,36 (m, 4H), 7,38 - 7,49 (m, 3H), 9,32 (s, 1H), 12,30 (s, 2H).

Ejemplo 47(15): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([3-((5-fenilpentil)oxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,53 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,39 - 1,52 (m, 2H), 1,56 - 1,83 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,54 - 2,64 (m, 2H), 3,16 - 3,27 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,95 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,10 - 7,30 (m, 7H), 7,36 - 7,50 (m, 3H), 9,29 (s, 1H).

Ejemplo 47(16): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(3-fenoxipropoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,41 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,82 (m, 2H), 2,08 - 2,37 (m, 4H), 3,15 - 3,27 (m, 2H), 3,36 - 3,52 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,85 - 6,98 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 9,19 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 47(17): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenoxibutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,43 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,79 (m, 2H), 1,83 - 1,95 (m, 4H), 2,23 - 2,33 (m, 2H), 3,18 - 3,28 (m, 2H), 3,38 - 3,53 (m, 2H), 3,97 - 4,07 (m, 2H), 4,08 - 4,17 (m, 2H), 4,99 (t, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,86 - 6,98 (m, 3H), 7,05 (d,

2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,88 (d, 2H), 9,19 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).

Ejemplo 47(18): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[2-(2-naftil)etoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,38 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,59 - 1,81 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,17 - 3,27 (m, 2H), 3,37 - 3,55 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,92 - 5,03 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,01 - 7,23 (m, 3H), 7,38 - 7,63 (m, 3H), 7,81 - 8,03 (m, 6H), 9,14 - 9,25 (m, 1H), 12,14 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 47(19): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[2-(1-naftil)etoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

10 TLC: Rf 0,38 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,63-1,80 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,14-3,30 (m, 2H), 3,38-3,52 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,84-5,02 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,42-7,62 (m, 4H), 7,79-7,99 (m, 4H), 8,17 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 12,51 (s, 2H).

Ejemplo 47(20): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

15 TLC: Rf 0,56 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 1,80 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,74 - 2,84 (m, 2H), 2,86 - 2,99 (m, 1H), 3,02 - 3,17 (m, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 3,38 - 3,55 (m, 2H), 4,06 (d, 2H), 4,93 - 5,03 (m, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,96 - 7,30 (m, 7H), 7,82 - 7,95 (m, 2H), 9,19 (s, 1H), 12,10 (s, 2H).

Ejemplo 47(21): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-(2-naftilmetoxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

20 TLC: Rf 0,32 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 25 RMN (DMSO-d₆): δ 1,54 - 1,79 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,12 - 3,27 (m, 2H), 3,38 - 3,58 (m, 2H), 4,93 - 5,03 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,52 - 6,63 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 3H), 7,46 - 7,65 (m, 3H), 7,84 - 8,05 (m, 6H), 9,20 (s, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 47(22): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-(1-naftilmetoxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

30 TLC: Rf 0,28 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,80 (m, 2H), 2,17 - 2,33 (m, 2H), 3,17 - 3,27 (m, 2H), 3,39 - 3,53 (m, 2H), 4,90 - 5,05 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,52 - 6,63 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,12 - 7,28 (m, 3H), 7,44 - 7,63 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,83 - 8,02 (m, 4H), 8,06 - 8,20 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

Ejemplo 47(23): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

35 TLC: Rf 0,40 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,53 - 1,93 (m, 7H), 2,13 - 2,33 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,00 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,17 - 3,27 (m, 2H), 3,38 - 3,54 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,99 (t, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,96 - 7,12 (m, 4H), 7,14 - 7,23 (m, 3H), 7,88 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).

Ejemplo 47(24): Ácido 4-(3-carboxipropil)-7-([4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

40 TLC: Rf 0,23 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,49 - 1,93 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,11 - 3,56 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,85 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,06 - 7,42 (m, 7H), 7,87 (d, 2H), 9,75 (s, 1H).

Ejemplo 47(25): Ácido 4-(3-carboxipropil)-7-([3-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

45 TLC: Rf 0,33 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,51 - 1,98 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,95 - 3,60 (m, 4H), 3,92 - 4,24 (m, 2H), 4,84 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,99 - 7,34 (m, 8H), 7,33 - 7,70 (m, 3H), 9,87 (s, 1H).

Ejemplo 47(26): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-(4-(4-fluorofenil)butoxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

50 TLC: Rf 0,30 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,62-1,82 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,15-3,27 (m, 2H), 3,38-3,58 (m, 2H), 4,06 (t, 2H),

4,99 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,92-7,13 (m, 4H), 7,15-7,33 (m, 3H), 7,78-7,99 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 12,13 (s, 2H).

Ejemplo 47(27): Ácido 4-(3-carboxipropil)-6-[[2-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

5 TLC: Rf 0,31 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,87 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,09 - 3,56 (m, 4H), 3,96 - 4,15 (m, 2H), 4,83 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,07 - 7,40 (m, 7H), 7,89 (d, 2H), 9,74 (s, 1H) .

Ejemplo 47(28): Ácido 4-(3-carboxipropil)-6-[[2-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

10 TLC: Rf 0,31 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,90 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,56 - 2,71 (m, 2H), 3,10 - 3,57 (m, 4H), 3,92 - 4,17 (m, 2H), 4,81 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,05 - 7,53 (m, 10H), 9,85 (s, 1H).

Ejemplo 47(29): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[4-(4-metilfenil)butoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

15 TLC: Rf 0,37 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,58 - 1,84 (m, 6H), 2,14 - 2,34 (m, 5H), 2,59 (t, 2H), 3,14 - 3,31 (m, 2H), 3,37 - 3,59 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,99 (t, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,95 - 7,13 (m, 6H), 7,19 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 47(30): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[4-(4-metoxifenil)butoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

20 TLC: Rf 0,37 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,56 - 1,87 (m, 6H), 2,17 - 2,36 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,12 - 3,38 (m, 2H), 3,38 - 3,56 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 4,83 - 5,12 (m, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,80 - 6,89 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 9,17 (s, 1H).

25 **Ejemplo 47(31): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**

TLC: Rf 0,36 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,58 - 2,03 (m, 6H), 2,12(s, 3H), 2,27 (t, 2H), 3,11 - 3,61 (m, 4H), 3,96 - 4,09 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,92 (t, 1H), 6,52 - 6,63 (m, 1H), 6,69 - 6,86 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 9,16 (s, 1H).

30 **Ejemplo 47(32): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[4-(3-metilfenoxi)butoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico**

35 TLC: Rf 0,36 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,58 - 2,02 (m, 6H), 2,17 - 2,34 (m, 5H), 3,09 - 3,56 (m, 4H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 4,06 - 4,19 (m, 2H), 4,80 - 4,97 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,66 - 6,83 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,74 - 8,00 (m, 2H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 47(33): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[4-(4-metilfenoxi)butoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

40 TLC: Rf 0,36 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,95 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 3,14 - 3,54 (m, 4H), 3,92 - 4,05 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,96 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,69 - 6,87 (m, 3H), 6,97 - 7,12 (m, 4H), 7,13 - 7,25 (m, 1H), 7,88 (d, 2H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 47(34): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

45 TLC: Rf 0,29 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,58 - 1,97 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 3,03 - 3,57 (m, 4H), 4,03 - 4,23 (m, 4H), 4,76 - 4,94 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,85 - 6,97 (m, 1H), 6,98 - 7,31 (m, 6H), 7,87 (d, 2H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 47(35): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-[4-(2-metoxifenoxi)butoxi]benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

50 TLC: Rf 0,29 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,56 - 2,03 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 3,14 3,54 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,75 - 4,96 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,81 - 6,99 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 47(36): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,29 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,58 - 2,03 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,11 - 3,56 (m, 4H), 4,05 - 4,20 (m, 4H), 4,95 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,12 - 7,23 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 47(37): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,29 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);

10 RMN (DMSO-d₆): δ 1,60 - 2,00 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,93 - 3,61 (m, 4H), 3,96 - 4,29 (m, 4H), 4,95 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,99 - 7,13 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 7,88 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 47(38): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2-fluorofenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,35 (metanol : cloruro de metileno : ácido acético: 1 : 9 : 0,1);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,60 - 1,82 (m, 2H), 2,09 - 2,36 (m, 4H), 3,13 - 3,61 (m, 4H), 4,10 - 4,33 (m, 4H), 5,00 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,85 - 6,99 (m, 1H), 7,01 - 7,30 (m, 6H), 7,88 (d, 2H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 47(39): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(3-fluorofenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,34 (metanol : cloruro de metileno : ácido acético: 1 : 9 : 0,1);

20 RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 1,81 (m, 2H), 2,10 - 2,34 (m, 4H), 3,10 - 3,56 (m, 4H), 4,05 - 4,31 (m, 4H), 4,89 - 5,06 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,68 - 6,88 (m, 4H), 7,07 (d, 2H), 7,13 - 7,37 (m, 2H), 7,88 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 47(40): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(3-clorofenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,51 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

25 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,79 (m, 2H), 2,13 - 2,32 (m, 4H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 4H), 4,96 - 4,92 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,90 - 7,11 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,89 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 47(41): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,51 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

30 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,78 (m, 2H), 2,17 - 2,32 (m, 4H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 4,18 - 4,29 (m, 4H), 4,98 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,91 - 6,98 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 47(42): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(3-(trifluorometil)fenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,51 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

35 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65-1,78 (m, 2H), 2,16-2,31 (m, 4H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 2H), 4,19-4,27 (m, 4H), 4,97 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,51 (t, 1H), 7,88 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 47(43): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-[2-(trifluorometil)fenoxi]propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,51 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

40 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,79 (m, 2H), 2,16 - 2,31 (m, 4H), 3,19 - 3,31 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 5,01 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,01 - 7,13 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,88 (d, 2H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 47(44): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2-metilfenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,51 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

50 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,81 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,16 - 2,31 (m, 4H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,39 - 3,55 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,01 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,73 - 6,86 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,10 - 7,15 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 47(45): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(4-fluorofenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,9-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,23 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,80 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 3,42 - 3,54 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,97 (s, 1H), 6,57 - 6,63 (m, 2H), 6,76 (t, 1H), 6,86 - 7,19 (m, 6H), 7,88 (d, 2H), 9,20 (s, 1H), 12,49 (sa, 2H).

Ejemplo 47(46): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,23 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

10 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,83 (m, 2H), 2,10 - 2,39 (m, 4H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,41 - 3,54 (m, 2H), 4,13 - 4,42 (m, 4H), 4,96 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,00 - 7,30 (m, 5H), 7,42 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 9,21 (s, 1H), 12,41 (s a, 2H).

Ejemplo 47(47): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(4-clorofenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,49 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,81 (m, 2H), 2,12 - 2,36 (m, 4H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,39 - 3,54 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,01 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 47(48): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(4-metilfenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,51 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

20 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,81 (m, 2H), 2,11 - 2,21 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,03 - 7,12 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 47(49): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(3-metilfenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,48 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

25 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,80 (m, 2H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 5H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,39 - 3,56 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,70 - 6,82 (m, 4H), 7,07 (d, 2H), 7,11 - 7,24 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 47(50): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(3-clorofenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,25 (cloruro de metileno : metanol = 4 : 1);

35 RMN (DMSO-d₆): δ 0,76-1,29 (m, 4H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 4H), 2,20-2,34 (m, 2H), 3,98-4,18 (m, 4H), 4,63-4,77 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,63-7,37 (m, 8H), 7,88 (d, 2H), 9,15 (s a, 1H).

Ejemplo 47(51): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2,6-diclorofenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,50 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

40 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,81 (m, 2H), 2,18 - 2,32 (m, 4H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 3,40 - 3,54 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,97 - 5,02 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H) 7,85 - 7,94 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 47(52): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[3-(2,6-dimetilfenoxi)propoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,50 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

45 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,81 (m, 2H), 2,13 - 2,24 (m, 8H), 2,28 (t, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 3,39 - 3,56 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 5,01 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,85 - 6,94 (m, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 47(53): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-[4-(2,6-difluorofenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,27 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);

50 RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 2,01 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,16 - 3,55 (m, 4H), 4,04 - 4,23 (m, 4H), 4,98 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,98 - 7,29 (m, 6H), 7,88 (d, 2H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 47(54): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-([4-(2,6-diclorofenoxi)butoxi]benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,34 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5) ;

RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 2,08 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,16 - 3,57 (m, 4H), 3,97 - 4,26 (m, 4H) 4,98 (t, 1H) 6,59 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 48: Ácido 4-(4-metoxi-4-oxobutil)-8-([4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 30 (145 mg) en isopropanol (1 ml), tetrahidrofurano (1 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2N (0,126 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas con enfriamiento en hielo y 11 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico 2M (0,126 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 99 : 1 a 96: 4) para dar el compuesto del título (101 mg).

TLC: Rf 0,41 (cloruro de metileno : metanol = 85 : 15);

RMN (CDCl₃/CD₃OD) : δ 1,71-1,91 (m, 6H), 2,35 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,14-3,31 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,97 (t, 2H), 4,70-4,75 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), , 6,79 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,10-7,26 (m, 5H), 7,34 (d, 1H), 7,85 (d, 2H).

Ejemplo 49: 4-(8-[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-2-[(fenilsulfonil)amino]carbonil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoato de metilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 48 (100 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió bencenosulfonamida (29 mg), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (42 mg) y 4-dimetilaminopiridina (27 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: acetato de etilo = 90 : 10 → cloruro de metileno : metanol = 97 : 3 → 80 : 20) para dar el compuesto deseado (68 mg).

TLC: Rf 0,57 (cloruro de metileno : metanol = 90 : 10);

RMN (CD₃OD): δ 1,63 - 1,93 (m, 6H), 2,22 - 2,78 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,02 - 3,18 (m, 2H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,05 - 4,10 (m, 2H), 4,78 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,90 - 6,96 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 5H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 2H), 7,95 (d, 2H).

Ejemplo 50: Ácido 4-(8-[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-2-[(fenilsulfonil)amino]carbonil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 7 para el compuesto preparado en el ejemplo 49 en el procedimiento del Ejemplo 8.

TLC: Rf 0,48 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,43 - 1,82(m, 6H), 2,16(t, 2H), 2,64(t, 2H), 2,98 - 3,18 (m, 2H), 3,24 - 3,42 (m, 2H), 4,02 - 4,16 (m, 2H), 4,93 - 5,03 (m, 1H), 6,58 - 6,61 (m, 1H), 6,79 - 6,89 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,13 - 7,30 (m, 5H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 9,83 (s a, 1H), 12,06 (s a, 1H), 12,55 (s a, 1H).

Ejemplo 50(1) - Ejemplo 50(10)

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se prepararon usando el compuesto preparado en el Ejemplo 30 o su compuesto correspondiente y usando bencenosulfonamida o su correspondiente sulfonamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 48 → Ejemplo 49 → Ejemplo 8.

Ejemplo 50(1): Ácido 4-(2-([(2-metilfenil)sulfonil]amino)carbonil)-8-([4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,48 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,36 - 1,61 (m, 2H), 1,66 - 1,83 (m, 4H), 2,12 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,96 - 3,15 (m, 2H), 3,16 - 3,49 (m, 2H), 4,02 - 4,15 (m, 2H), 4,84 - 5,13 (m, 1H), 6,55 - 6,67 (m, 1H), 6,76 - 6,92 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,11 - 7,60 (m, 8H), 7,80 - 8,10 (m, 3H), 9,94 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 12,62 (s, 1H).

Ejemplo 50(2): Ácido 4-(2-([(4-metilfenil)sulfonil]amino)carbonil)-8-([4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,47 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,45-1,64 (m, 2H), 1,66-1,87 (m, 4H), 2,17 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,97-3,14 (m, 2H), 3,19-3,54 (m, 2H), 3,95-4,22 (m, 2H), 4,79-5,07 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,76-6,96 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,12-7,45 (m, 7H), 7,63 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 9,81 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

Ejemplo 50(3): Ácido 4-(2-(((2-clorofenil)sulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,58 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

5 RMN (CDCl₃): δ 1,59 - 1,93 (m, 6H), 2,17 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,99 - 3,09 (m, 1H), 3,14 - 3,35 (m, 2H), 3,69 (dd, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,82 (s, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,14 - 7,34 (m, 4H), 7,34 - 7,52 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,25 (d, 1H).

Ejemplo 50(4): Ácido 4-(2-(((metilsulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,59 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

10 RMN (CDCl₃): δ 1,72-2,02 (m, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,73 (dd, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,87 (s, 1H), 6,64 (t, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, 2H).

Ejemplo 50(5): Ácido 4-(2-(((bencilsulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,30 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,73-1,78 (m, 6H), 2,31 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 4,03-4,05 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,93-7,05 (m, 3H), 7,14-7,30 (m, 10H), 7,80 (t, 2H), 9,68 (s a, 1H), 11,98 (s a, 1H), 12,09 (s a, 1H).

Ejemplo 50(6): Ácido 4-(2-(((3-metilfenil)sulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,45 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

20 RMN (DMSO-d₆): δ 1,50-1,57 (m, 2H), 1,75-1,77 (m, 4H), 2,16 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 3,03-3,09 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 2H), 4,07-4,09 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 6,50-6,63 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,16-7,31 (m, 5H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,96 (d, 2H), 9,88 (s a, 1H), 12,06 (s a, 1H), 12,50 (s a, 1H).

Ejemplo 50(7): Ácido 4-(2-(((etilsulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,68 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

30 RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 (t, 3H), 1,73 - 1,75 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 3,54 (dd, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,14 - 7,30 (m, 5H), 7,92 (d, 2H), 9,82 (s a, 1H), 12,01 (s a, 1H), 12,08 (s a, 1H).

Ejemplo 50(8): Ácido 4-(8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2-(((E)-2-fenilvinil)sulfonil)amino)carbonilo)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,54 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

35 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,74 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,31 - 3,56 (m, 1H), 3,48 (dd, 1H), 4,06 - 4,05 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,20 - 7,33 (m, 5H), 7,38 - 7,58 (m, 5H), 7,69 - 7,72 (m, 2H), 7,92 (d, 2H), 9,73 (s a, 1H), 12,06 (s a, 1H), 12,24 (s a, 1H).

Ejemplo 50(9): Ácido 2-(((terc-butilsulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,57 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

40 RMN (DMSO-d₆): δ 1,18 (s, 9H), 1,70 - 1,78 (m, 6H), 2,26 - 2,31 (m, 2H), 2,61 - 2,67 (m, 2H), 3,19 - 3,25 (m, 2H), 3,32 - 3,38 (m, 1H), 3,55 - 3,58 (m, 1H), 4,07 - 4,08 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 6,64 - 6,68 (m, 1H), 6,81 - 6,84 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,15 - 7,31 (m, 5H), 7,92 (d, 2H), 9,85 (s a, 1H), 11,59 (s a, 1H), 12,07 (s a, 1H).

Ejemplo 50(10): Ácido 4-(8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-2-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

TLC: Rf 0,29 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 95 : 5 : 0,5);

45 RMN (DMSO-d₆): δ 1,56 - 1,78 (m, 6H), 2,23 (t, 2H), 2,59 - 2,63 (m, 2H), 3,15 - 3,18 (m, 2H), 3,30 - 3,42 (m, 2H), 3,92 - 4,02 (m, 2H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,88 - 6,93 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,10 - 7,30 (m, 6H), 7,40 (d, 2H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 12,08 (s a, 1H), 12,46 (s a, 1H).

Ejemplo 51: Ácido 4-{4-(((metilsulfonil)amino)-4-oxobutil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

50 El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 33 para el compuesto preparado en el ejemplo 48 y sustituyendo la metanosulfonamida por

bencenosulfonamida en el procedimiento del Ejemplo 49 → Ejemplo 8.

TLC: Rf 0,31 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (CDCl₃): δ 1,74-2,08 (m, 6H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,93-3,05 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,34-3,55 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,92-4,98 (m, 1H), 6,55-6,61 (m, 1H), 6,80-6,99 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,16-7,31 (m, 5H), 7,85 (d, 2H), 7,95 (s a, 1H).

Ejemplo 52: Ácido 4-(3-carboxipropil)-7-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

El compuesto de la presente invención se preparó sustituyendo 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehído por 2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído y sustituyendo el (bromometil)benceno por 1-(clorometil)-4-metoxibenceno en el procedimiento del Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 → Ejemplo 6 → Ejemplo 28 → Ejemplo 8.

TLC: Rf 0,33 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5) ;

RMN (DMSO-d₆): δ 1,48 - 1,86 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,54 - 2,70 (m, 2H), 3,06 - 3,60 (m, 4H), 3,85 - 4,17 (m, 2H), 4,85 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,81 - 7,02 (m, 5H), 7,10 - 7,32 (m, 6H), 7,42 (d, 1H).

Ejemplo 52(1) - Ejemplo 52(35)

Los compuestos de la presente invención se prepararon sustituyendo un compuesto correspondiente por cloruro de trifenil[4-(4-fenilbutoxi)encil]fosfonio en el procedimiento del Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 → Ejemplo 6 → Ejemplo 28 → Ejemplo 8.

Ejemplo 52(1): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,48 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 9 : 1 : 0,05) ;

RMN (DMSO-d₆): δ 1,25 - 1,49 (m, 2H), 1,54 - 1,85 (m, 6H), 2,13 - 2,34 (m, 2H), 2,54 - 2,71 (m, 2H), 3,02 - 3,27 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,86 - 7,01 (m, 3H), 7,03 - 7,31 (m, 7H), 7,37 - 7,52 (m, 2H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 52(2): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,44 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,72 (quintuplete, 2H), 1,84 - 1,88 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 2H), 3,42 - 3,44 (m, 2H), 4,02 - 4,04 (m, 4H), 4,83 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 12,60 (s a, 2H).

Ejemplo 52(3): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,47 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,73 (quintuplete, 2H), 2,01 (quintuplete, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 3H), 7,07 - 7,31 (m, 7H), 7,43 (d, 2H), 12,28 (s a, 2H).

Ejemplo 52(4): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,43 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,72 (quintuplete, 1H), 2,27 (t, 2H), 2,71 - 2,94 (m, 3H), 3,04 - 3,12 (m, 2H), 3,21 - 3,25 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,99 (d, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 3H), 7,04 - 7,14 (m, 3H), 7,19 - 7,24 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 12,34 (s a, 2H).

Ejemplo 52(5): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,50 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,55 - 1,64 (m, 2H), 1,70 - 1,82 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 2,38 - 2,59 (m, 3H), 3,02 (dd, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 3,44 - 3,45 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,97 - 4,98 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 3H), 7,07 - 7,28 (m, 6H), 7,43 (d, 2H), 12,54 (s a, 2H).

Ejemplo 52(6): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[(5-fenoxipentil)oxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,43 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,41 - 1,64 (m, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,21 - 3,29 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,99 (q, 4H), 4,97 (t, 1H), 6,63 (dt, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 12,48 (s a, 2H).

Ejemplo 52(7): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(3-metoxifenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,47 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,84 - 1,99 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,01 - 4,05 (m, 4H), 4,97 (d, 1H), 6,48 - 6,53 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 12,45 (s a, 2H).

Ejemplo 52(8): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(4-metoxifenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,55 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

10 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,90 - 3,99 (m, 2H), 3,99 - 4,08 (m, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 4H), 6,89 - 6,97 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (d, 2H).

Ejemplo 52(9): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(3-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,38 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,84 - 1,86 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,27 (t, 3H), 3,21 - 2,25 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,97 - 4,04 (m, 4H), 4,95 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,69 - 6,77 (m, 4H), 6,92 - 6,95 (m, 3H), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 12,60 (s a, 2H).

Ejemplo 52(10): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(3-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,39 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

20 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,85 - 1,87 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,21 - 3,27 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,03 - 4,05 (m, 4H), 4,96 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,70 - 6,83 (m, 4H), 6,92 - 6,95 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 12,61 (s a, 2H).

Ejemplo 52(11): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,53 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

25 RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,81 (m, 2H), 1,83 - 1,94 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 3,17 - 3,30 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,96 - 4,11 (m, 4H), 4,99 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 4H), 7,05 - 7,17 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (d, 2H).

Ejemplo 52(12): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,47 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

35 RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,93 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,15 - 3,31 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 2H), 3,91 - 4,11 (m, 4H), 4,74 - 4,86 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,87 - 6,97 (m, 5H), 7,04 - 7,15 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (d, 2H).

Ejemplo 52(13): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(4-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,47 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

40 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,79 (m, 2H), 1,81 - 1,90 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 3,18 - 3,28 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,92 - 4,10 (m, 4H), 4,96 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,90 - 6,97 (m, 3H), 7,03 - 7,14 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (d, 2H).

Ejemplo 52(14): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(2-metoxifenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,46 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

45 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64-1,81 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,17-3,29 (m, 2H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,95-4,10 (m, 4H), 4,92-4,98 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,83-6,99 (m, 7H), 7,09 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (d, 2H).

Ejemplo 52(15): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,53 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

50 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,79 (m, 2H), 1,81 - 1,95 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,00 - 4,16

(m, 4H), 4,98 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,87 - 6,99 (m, 4H), 7,06 - 7,21 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,43 (d, 2H).

Ejemplo 52(16): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[(E)-2-(4-[4-[2-(metilsulfanil)fenoxi]butoxi]fenil)vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,41 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,76 (m, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 3,36 - 3,38 (m, 2H), 4,04 - 4,09 (m, 4H), 4,99 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 5H), 7,07 - 7,14 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 12,11 (s a, 1H), 12,99 (s a, 1H).

Ejemplo 52(17): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[(E)-2-(4-[3-(4-clorofenil)propoxi]fenil)vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,39 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

10 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,75 (m, 2H), 2,00 (quintuplete, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,99 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 5H), 7,43 (d, 2H), 12,14 (s a, 1H), 12,94 (s a, 1H).

Ejemplo 52(18): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[(E)-2-(4-[3-(4-metoxifenil)propoxi]fenil)vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,37 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,76 (m, 2H), 1,97 (quintuplete, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 4,99 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,83 (t, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 3H), 7,07 - 7,15 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 12,07 (s a, 1H), 12,94 (s a, 1H).

Ejemplo 52(19): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[(E)-2-(4-[3-(3-metilfenoxi)propoxi]fenil)vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,36 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

20 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,75 (m, 2H), 2,15 (quintuplete, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 - 2,29 (m, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,07 - 4,15 (m, 4H), 4,98 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 4H), 6,93 - 6,96 (m, 3H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 12,65 (s a, 2H).

Ejemplo 52(20): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[(E)-2-(4-[3-(3-fluorofenoxi)propoxi]fenil)vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,40 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

30 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,75 (m, 2H), 2,16 (quintuplete, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,11 - 4,17 (m, 4H), 4,98 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,72 - 6,86 (m, 4H), 6,85 - 6,96 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 12,54 (s a, 2H).

Ejemplo 52(21): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[(E)-2-(4-[3-(3-metoxifenoxi)propoxi]fenil)vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,38 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

35 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,75 (m, 2H), 2,15 (quintuplete, 2H), 2,26 (t, 2H), 3,21 - 3,25 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,12 (c, 4H), 4,97 (t, 1H), 6,49 - 6,54 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 3H), 7,07 - 7,29 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 12,49 (s a, 2H).

Ejemplo 52(22): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[(E)-2-(4-[3-(4-metilfenoxi)propoxi]fenil)vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,67 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

40 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,79 (m, 2H), 2,09 - 2,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,04 - 4,17 (m, 4H), 5,00 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,91 - 6,99 (m, 3H), 7,03 - 7,15 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,44 (d, 2H).

Ejemplo 52(23): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[(E)-2-(4-[3-(2-metilfenoxi)propoxi]fenil)vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,65 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

45 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,79 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,16 - 2,23 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,19 - 3,28 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 4H), 7,06 - 7,17 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (d, 2H).

50

Ejemplo 52(24): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(4-fluorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,39 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,80 (m, 2H), 2,08 - 2,22 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,06 - 4,17 (m, 4H), 4,93 - 5,02 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,90 - 7,01 (m, 5H), 7,04 - 7,16 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,44 (d, 2H).

Ejemplo 52(25): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(4-metoxifenoxi)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,36 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);

10 RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 1,81 (m, 2H), 2,04 - 2,20 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,15 - 3,30 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 4,09 - 4,17 (m, 2H), 4,91 - 5,02 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,79 - 6,99 (m, 7H), 7,10 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,44 (d, 2H).

Ejemplo 52(26): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(3-clorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,50 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,76 (m, 2H), 2,16 (quintuplete, 2H), 2,26 (t, 2H), 3,19 - 3,25 (m, 2H), 3,43 - 3,44 (m, 2H), 4,14 (c, 4H), 4,92 - 4,94 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,92 - 7,12 (m, 7H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 12,59 (s a, 2H).

Ejemplo 52(27): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,49 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1) ;

20 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,77 (m, 2H), 1,89 - 1,95 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,48 - 2,67 (m, 3H), 2,99 - 3,07 (m, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,94 - 6,97 (m, 3H), 7,08 - 7,29 (m, 6H), 7,45 (d, 2H), 12,58 (s a, 2H).

Ejemplo 52(28): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,36 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);

25 RMN (DMSO-d₆): δ 1,63-1,82 (m, 2H), 2,08-2,32 (m, 4H), 3,09-3,52 (m, 4H), 4,07-4,18 (m, 4H), 4,77-4,98 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,86-7,00 (m, 6H), 7,09 (d, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,44 (d, 2H).

Ejemplo 52(29): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,36 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);

30 RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,81 (m, 2H), 2,11 - 2,34 (m, 4H), 3,11 - 3,55 (m, 4H), 4,09 - 4,29 (m, 4H), 4,93 (t, 1H), 6,58 - 6,66 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,88 - 7,00 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 7,14 - 7,35 (m, 3H), 7,36 - 7,50 (m, 3H).

Ejemplo 52(30): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,31 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

35 RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,80 (m, 2H), 1,83 - 1,96 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,02 - 4,17 (m, 4H), 4,95 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,89 - 6,99 (m, 4H), 7,03 - 7,34 (m, 4H), 7,36 - 7,48 (m, 3H), 12,49 (s a, 2H).

Ejemplo 52(31): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[4-(3-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,32 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

45 RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,79 (m, 2H), 1,73 - 1,86 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,95 - 4,12 (m, 4H), 4,93 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,85 - 7,04 (m, 6H), 7,09 (d, 1H), 7,20 - 7,34 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 12,43 (s a, 2H).

Ejemplo 52(32): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[4-(2,6-diclorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,37 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1) ;

50 RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,81 (m, 2H), 1,86 - 2,00 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,17 - 3,26 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,97 - 4,15 (m, 4H), 4,97 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,93 - 6,95 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 12,65 (s a, 2H).

Ejemplo 52(33): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[4-(2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,32 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,80 (m, 2H), 1,81 - 2,02 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,93 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,83 - 7,05 (m, 6H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 12,58 (s a, 2H).

Ejemplo 52(34): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-[4-(2-cloro-6-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,33 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

10 RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,80 (m, 2H), 1,85 - 2,02 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,25 - 2,29 (t, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,90 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,88 - 7,34 (m, 8H), 7,44 (d, 2H), 12,50 (s a, 2H).

Ejemplo 52(35): Ácido 4-(3-carboxipropil)-7-((E)-2-[4-(4-feniletoksi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,26 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 0,5);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,59 - 1,82 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,91 - 5,03 (m, 1H), 6,57 - 6,67 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,88 - 6,98 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,15 - 7,37 (m, 7H), 7,43 (d, 2H).

Ejemplo 53: Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-{2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

20 El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el cloruro de trifenil[4-(4-fenoxibutoxi)encil]fosfonio por cloruro de trifenil[4-(4-fenilbutoxi)encil]fosfonio en el procedimiento del Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 → Ejemplo 6 → Ejemplo 28 → Ejemplo 43 → Ejemplo 44 → Ejemplo 45.

TLC: Rf 0,47 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1) ;

25 RMN (DMSO-d₆): δ 1,71 (quintuplete, 2H), 1,81 - 1,87 (m, 4H), 2,25 (td, 2H), 2,67 - 2,89 (m, 4H), 3,18 - 3,23 (m, 2H), 3,36 - 3,40 (m, 2H), 3,98 - 4,03 (m, 4H), 4,78 (t, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,54 - 6,64 (m, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,88 - 6,93 (m, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 12,55 (s a, 2H).

Ejemplo 53(1) - Ejemplo 53(17)

30 Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se prepararon sustituyendo los compuestos correspondientes por cloruro de trifenil[4-(4-fenilbutoxi)encil]fosfonio en el procedimiento del Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 → Ejemplo 6 → Ejemplo 28 → Ejemplo 43 → Ejemplo 44 → Ejemplo 45.

Ejemplo 53(1): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-{2-[4-(3-fenilbutoxi)fenil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,55 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1) ;

35 RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,78 (m, 2H), 1,94 - 2,03 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,67 - 2,85 (m, 6H), 3,21 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,92 (t, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,56 - 6,66 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 5H), 12,34 (s a, 2H).

Ejemplo 53(2): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-{2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,54 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

40 RMN (DMSO-d₆): δ 1,71 (quintuplete, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,66 - 2,90 (m, 7H), 3,03 - 3,10 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,55 - 6,66 (m, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 4H), 7,19 - 7,23 (m, 2H), 12,36 (s a, 2H).

Ejemplo 53(3): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2{4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-2-carboxílico

TLC: Rf 0,56 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1) ;

45 RMN (DMSO-d₆): δ 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,69 - 1,80 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,39 - 2,58 (m, 3H), 2,66 - 2,84 (m, 4H), 3,01 (dd, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,40 - 3,41 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,80 - 4,81 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,54 - 6,64 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,06 - 7,18 (m, 6H), 12,50 (s a, 2H).

Ejemplo 53(4): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[(5-fenoxipentil)oxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,59 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

50 RMN (DMSO-d₆): δ 1,33 - 1,62 (m, 2H), 1,69 - 1,81 (m, 6H), 2,26 (d, 2H), 2,68 - 2,86 (m, 4H), 3,18 - 3,25 (m, 2H),

3,37 - 3,41 (m, 2H), 3,91 - 3,99 (m, 4H), 4,79 (s a, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,54 - 6,66 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,88 - 6,92 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 12,17 (s a, 2H).

Ejemplo 53(5): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[4-(3-metoxifenoxi)butoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

5 TLC: Rf 0,53 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1) ;
RMN (DMSO-d₆): δ 1,58 - 1,77 (m, 2H), 1,82 - 1,84 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,66 - 2,86 (m, 4H), 3,18 - 3,23 (m, 2H), 3,40 - 3,42 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,97 - 4,00 (m, 4H), 4,90 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,47 - 6,51 (m, 3H), 6,56 - 6,66 (m, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 12,54 (s a, 2H).

10 **Ejemplo 53(6): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[4-(4-metoxifenoxi)butoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico**

TLC: Rf 0,59 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,66 - 1,76 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,63 - 2,87 (m, 4H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,89 - 4,02 (m, 4H), 4,84 - 4,89 (m, 1H), 6,37 - 6,41 (m, 1H), 6,53 - 6,66 (m, 2H), 6,77 - 6,87 (m, 6H), 7,10 (d, 2H).

15 **Ejemplo 53(7): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[4-(3-metilfenoxi)butoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico**

TLC: Rf 0,41 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,82 - 1,84 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,27 (m, 2H), 2,66 - 2,86 (m, 4H), 3,18 - 3,23 (m, 2H), 3,40 - 3,42 (m, 2H), 3,97 - 3,98 (s, 4H), 4,85 - 4,87 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,55 - 6,65 (m, 2H), 6,69 - 6,73 (m, 3H), 6,81 (d, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 3H), 12,64 (s a, 2H).

20 **Ejemplo 53(8): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[4-(3-fluorofenoxi)butoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico**

TLC: Rf 0,43 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,83 - 1,85 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,66 - 2,85 (m, 4H), 3,18 - 3,23 (m, 2H), 3,40 - 3,42 (m, 2H), 3,97 - 4,03 (m, 4H), 4,85 - 4,87 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,55 - 6,65 (m, 2H), 6,71 - 6,82 (m, 4H), 7,11 (d, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 12,59 (s a, 2H).

Ejemplo 53(9): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

30 TLC: Rf 0,63 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,83 - 1,92 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,60 - 2,87 (m, 4H), 3,16 - 3,26 (m, 2H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,94 - 4,05 (m, 4H), 4,90 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,54 - 6,66 (m, 2H), 6,76 - 6,85 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,05 - 7,16 (m, 4H).

Ejemplo 53(10): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[4-(4-metilfenoxi)butoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

35 TLC: Rf 0,60 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,62 - 2,87 (m, 4H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 3,91 - 4,01 (m, 4H), 4,86 - 4,92 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,53 - 6,66 (m, 2H), 6,77 - 6,85 (m, 4H), 7,02 - 7,13 (m, 4H).

40 **Ejemplo 53(11): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[4-(2-metoxifenoxi)butoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico**

TLC: Rf 0,67 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 - 1,78 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,62 - 2,89 (m, 4H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 3,39 - 3,46 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,94 - 4,04 (m, 4H), 4,89 (t, 1H), 6,36 - 6,42 (m, 1H), 6,53 - 6,66 (m, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,83 - 6,90 (m, 2H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 7,10 (d, 2H).

45 **Ejemplo 53(12): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico**

50 TLC: Rf 0,64 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);
RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,78 (m, 2H), 1,81 - 1,93 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,64 - 2,88 (m, 4H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,54 - 6,66 (m, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,87 - 6,96 (m, 1H), 7,06 - 7,24 (m, 5H).

Ejemplo 53(13): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[3-(4-metilfenoxi)propoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,64 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

5 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64-1,77 (m, 2H), 2,06-2,17 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,62-2,86 (m, 4H), 3,16-3,25 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 2H), 4,06 (t, 4H), 4,91 (t, 1H), 6,36-6,43 (m, 1H), 6,53-6,67 (m, 2H), 6,82 (d, 4H), 7,06 (d, 2H), 7,10 (d, 2H).

Ejemplo 53(14): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[3-(2-metilfenoxi)propoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,69 (cloruro de metileno : metanol : agua = 8 : 2 : 0,2);

10 RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 - 1,78 (m, 2H), 2,11 - 2,21 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,64 - 2,87 (m, 4H), 3,16 - 3,25 (m, 2H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 4,11 (t, 4H), 4,92 (t, 1H), 6,37 - 6,42 (m, 1H), 6,54 - 6,67 (m, 2H), 6,78 - 6,87 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 4H).

Ejemplo 53(15): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[3-(3-metilfenoxi)propoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,38 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,55 - 1,83 (m, 2H), 2,12 (quintet, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 2,27 (m, 2H), 2,72 - 2,85 (m, 4H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 3,40 - 3,43 (m, 2H), 4,07 (d, 4H), 4,90 (s, 1H), 6,39 (c, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 2H), 6,71 - 6,75 (m, 3H), 6,83 (d, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 3H).

Ejemplo 53(16): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[3-(3-fluorofenoxi)propoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,41 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

20 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,75 (m, 2H), 2,09 - 2,17 (m, 2H), 2,23 - 2,27 (m, 2H), 2,72 - 2,80 (m, 4H), 3,18 - 3,25 (m, 2H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 4,05 - 4,15 (m, 4H), 4,88 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,55 - 6,64 (m, 2H), 6,71 - 6,84 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 1H).

Ejemplo 53(17): Ácido 4-(3-carboxipropil)-8-(2-{4-[3-(3-metoxifenoxi)propoxi]fenil}etil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2- carboxílico

TLC: Rf 0,42 (cloroformo : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

25 RMN (DMSO-d₆): δ 1,67 - 1,75 (m, 2H), 2,10 - 2,16 (m, 2H), 2,24 - 2,27 (m, 2H), 2,72 - 2,82 (m, 4H), 3,20 - 3,26 (m, 2H), 3,49 - 3,51 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,08 (d, 4H), 4,92 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,48 - 6,62 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 4H).

Ejemplo 54: 4-[8-{[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino}-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoato de etilo

35 El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 24 para el compuesto preparado en el ejemplo 10 en el procedimiento del Ejemplo 28 → Ejemplo 43 → Ejemplo 44 → Ejemplo 10 → Ejemplo 12.

TLC: Rf 0,39 (cloruro de metileno : metanol = 9 : 1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, 3H), 1,62 - 1,82 (m, 6H), 2,30 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,25 - 3,30 (m, 2H), 3,62 - 3,78 (m, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 4H), 5,86 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 7,03(d, 2H), 7,08 - 7,29 (m, 6H), 7,90 (d, 2H), 9,48 (s, 1H).

Ejemplo 54(1): Ácido 4-[8{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico

40 El compuesto que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 41 por el compuesto preparado en el ejemplo 5 en el procedimiento del Ejemplo 6 → Ejemplo 9 → Ejemplo 28 → Ejemplo 43 → Ejemplo 10 → Ejemplo 12 → Ejemplo 44 → Ejemplo 8.

TLC: Rf 0,40 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

45 RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 1,79 (m, 6H), 2,25 (t, 2H), 2,55 - 2,87(m, 6H), 3,20 - 3,38 (m, 2H), 3,51 - 3,68(m, 2H), 3,80 - 3,95(m, 2H), 5,61 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,65 - 6,76 (m, 4H), 7,03 (d, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 5H), 12,07 (s a, 1H).

Ejemplo 54(2): 4-[8-{(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoato de etilo

50 El compuesto que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 41 por el compuesto preparado en el ejemplo 5 en el procedimiento del Ejemplo 6 → Ejemplo 9 → Ejemplo 28 → Ejemplo 43 → Ejemplo 10 → Ejemplo 12.

TLC: Rf 0,32 (cloruro de metileno : metanol = 9 : 1);

RMN (CDCl₃): δ 1,24 (t, 3H), 1,73 - 1,96 (m, 6H), 2,29 - 2,34 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,22 - 3,38 (m, 2H), 3,55 (dd, 1H),

3,75 (dd, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,12 (c, 2H), 5,82 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,84 - 6,92 (m, 3H), 7,00 - 7,05 (m, 2H), 7,15 - 7,31 (m, 6H), 7,42 (d, 2H).

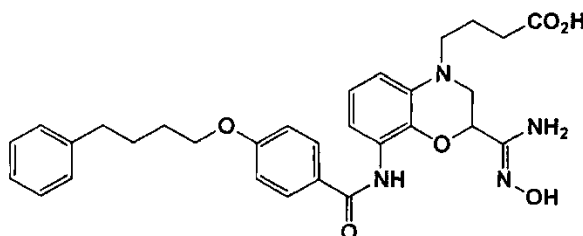
Ejemplo 54(3): Ácido 4-[8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico

5 El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 41 por el compuesto preparado en el ejemplo 5 en el procedimiento del Ejemplo 6 → Ejemplo 9 → Ejemplo 28 → Ejemplo 43 → Ejemplo10 → Ejemplo 12 → Ejemplo 8.

TLC: Rf 0,46 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

10 RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 1,83 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,30 - 3,41 (m, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 2H), 5,73 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14 - 7,30 (m, 5H), 7,36 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 12,12 (s a, 1H).

Ejemplo 55: Ácido 4-(2-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin- 4-il)butanoico



15 (1) A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (129 mg) en dimetilsulfóxido (1 ml) se añadió trietilamina (0,26 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La materia insoluble se recogió mediante filtración y el sólido se lavó con tetrahidrofurano, seguido de concentración. Al residuo se añadió 4-(2-ciano-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoato de etilo (preparado sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 10 por el compuesto preparado en el ejemplo 27 en el procedimiento del Ejemplo 28 → Ejemplo 43) (200 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se lavó con t-butilmetiléter/n-hexano (3 : 1) para dar 4-(2-[amino(hidroxiimino)metil]-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin- 4-il)butanoato de etilo (202 mg).

TLC: Rf 0,29 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 2);

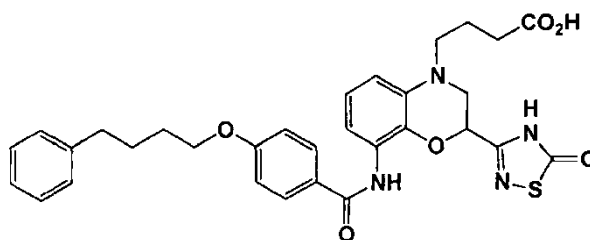
20 RMN (CDCl₃): δ 1,25 (t, 3H), 1,75 - 2,00 (m, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,21 - 3,52 (m, 4H), 4,02 (t, 2H), 4,14 (c, 2H), 4,73 - 4,76 (m, 1H), 4,94 (s a, 2H), 6,48 (s a, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 3H), 7,16 - 7,32 (m, 5H), 7,71 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,16 (s, 1H).

25 (2) El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 1 para el compuesto preparado en le etapa (1) por el compuesto preparado en el ejemplo 7 en el procedimiento del ejemplo 8.

TLC: Rf 0,63 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1);

30 RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,81 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,20 - 3,42 (m, 4H), 4,01 - 4,12 (m, 2H), 4,52 - 4,50 (m, 1H), 5,75 (s a, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,09 - 7,30 (m, 6H), 7,87 (d, 2H), 9,26 (s a, 1H), 9,29 (s a, 1H), 12,10 (s a, 1H).

Ejemplo 56: Ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4- benzoxazin-4-il)butanoico



40 (1) A una solución del compuesto preparado en la etapa (1) del ejemplo 55 (70 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió tiocarbonildiimidazol (29 ml) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas con

enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y a la mezcla resultante se añadió cloruro de metileno (2 ml) y complejo de trifluoroborano – éter dietílico (35 µl) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a -78°C. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera secuencialmente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = (7 : 3) a (6 : 4) para dar 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-8-
5 {4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4- benzoxazin-4-il)butanoato de etilo (16 mg).

TLC: Rf 0,42 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 3);

RMN (CDCl₃): δ 1,27 (t, 3H), 1,76 - 1,98 (m, 6H), 2,33 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,14 (c, 2H), 5,26 (t, 1H), 6,63 - 6,66 (m, 2H), 6,87(t, 1H),6,94 (d, 2H), 7,16 - 7,32 (m, 5H),7,68 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 12,59 (s a, 1H).

(2) A una solución del compuesto preparado en el punto (1) anterior (es decir 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-8-
10 {4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4- benzoxazin-4-il)butanoato de etilo (90 mg) en una mezcla de tetrahidrofuran (1 ml) y etanol (1 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2N (0,29 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 2M (0,29 ml) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se lavó con éter terc-butilmetílico/n-hexano para dar el compuesto del título ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-8-
15 {4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4- benzoxazin-4-il)butanoico (69 mg).

TLC: Rf 0,56 (cloruro de metileno : metanol : ácido acético: 90 : 10 : 1).

RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,71 (m, 6H), 2,25 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,32 - 3,35 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 4,06 (t, 2H), 5,30 - 5,39 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,02 - 7,29 (m, 8H), 7,88 (d, 2H), 9,55 (s, 1H), 12,08 (s a, 1H), 13,16 (s a, 1H).

25 **Ejemplo 56(1): Ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-8- dihidro-4H-1,4- benzoxazin-4-il)butanoico**

El compuesto de la presente invención que tiene los datos físicos siguientes se preparó sustituyendo el 4-(2-[amino(hidroxiimino)metil]-8-
30 [(Z)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoato de etilo por el compuesto preparado en la etapa (1) del ejemplo 55 en el procedimiento del ejemplo 56.

TLC: Rf 0,33 (cloruro de metileno : metanol = 95 : 5);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,61 - 1,82 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,55 - 2,67 (m, 2H), 3,17 - 3,30 (m, 2H), 3,45 - 3,61 (m, 2H), 3,90 - 4,03 (m, 2H), 5,14 - 5,17 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,79(t, 1H), 6,89 - 6,96 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,12 - 7,29 (m, 5H), 7,34 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,10 (s a, 1H), 13,27 (s a, 1H).

35 **Ejemplo 57: Ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8- 4H-1,4- benzoxazin-4-il)butanoico**

(1) El 4-(2-[amino(hidroxiimino)metil]-8-[4-(4-fenilbutoxi)estiril]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoato de etilo que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 41 por el compuesto preparado en el ejemplo 5 en el procedimiento del Ejemplo 6 → Ejemplo 9 → Ejemplo 10 → Ejemplo 28 → Ejemplo 43.

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

RMN (CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 1,78 - 2,20 (m, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,21 - 3,54 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,74 (dd, 1H), 4,90 (s a, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,38 - 6,89 (m, 3H), 6,96 - 6,98 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 6H), 7,43 (d, 2H).

(2) El compuesto preparado en la etapa (1) anterior (40 mg) se disolvió en cloruro de metileno (1 ml) y a la solución resultante se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (15 mg) y se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,032 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y acetato de etilo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa de cloruro amónico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se lavó con t-butilmetiléter/n-hexano (1 : 2) para dar 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-
45 {(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-2,3-dihidro-4H-1,4- benzoxazin-4-il)butanoato de etilo (34 mg), que tiene los datos físicos siguientes.

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

RMN (CDCl₃): δ 1,24 (t, 3H), 1,72 - 1,99 (m, 6H), 2,36 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,51 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,97 (t, 2H), 4,12 (c, 2H), 5,30 - 5,33 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,84 - 7,03 (m, 5H), 7,15 - 7,30 (m, 6H), 7,42 (d, 2H).

(3) El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 1 para el compuesto preparado en la etapa (2) por el compuesto preparado en el ejemplo 7 en el procedimiento del ejemplo 8.

TLC: Rf 0,26 (cloruro de metileno : metanol = 95 : 5);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 - 1,80 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 2H), 3,49 (dd, 1H), 3,59 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14 - 7,32 (m, 6H), 7,47 (d, 2H).

Ejemplo 58: Ácido 4-(2-(etoxicarbonil)-8-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico

El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó sustituyendo el compuesto preparado en el ejemplo 42 para el compuesto preparado en el ejemplo 43 en el procedimiento del Ejemplo 44.

5 TLC: Rf 0,53 (cloruro de metileno : metanol = 9 : 1);

RMN (CDCl₃): δ 1,25 (t, 3H), 1,72 - 1,99 (m, 6H), 2,43 (t, 2H), 2,66 - 2,70 (m, 2H), 2,75 - 3,00 (m, 4H), 3,20 - 3,40 (m, 2H), 3,41 - 3,56 (m, 2H), 3,92 - 3,96 (m, 2H), 4,23 (c, 2H), 4,81 (t, 1H), 6,51 - 6,58 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,18 - 7,30 (m, 5H).

Ejemplo 59: Ácido 4-(3-carboxipropanoil)-8-{(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil}-3,9-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico

El compuesto de la presente invención que tiene los siguientes datos físicos se preparó a partir del compuesto preparado en el ejemplo 41 usando un procedimiento análogo al descrito para Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8.

TLC: Rf 0,46 (metanol : cloruro de metileno : ácido acético: 1 : 9 : 0,1);

15 RMN (DMSO-d₆): δ 1,57 - 1,86 (m, 4H), 2,35 - 2,99 (m, 6H), 3,80 - 4,08 (m, 3H), 4,15 - 4,35 (m, 1H), 4,97 - 5,25 (m, 1H), 6,83 - 7,01 (m, 3H), 7,09 - 7,35 (m, 7H), 7,41 - 7,65 (m, 4H).

Los efectos del compuesto de fórmula (I-X) de la presente invención se ilustró mediante los siguientes experimentos, pero la presente invención no está limitada a los mismos.

Ejemplo biológico 1: Efecto sobre el incremento inducido por LTD₄ del calcio intracelular

20 Células de expresión del receptor cysLT₂ (HEK293) se sembraron en una placa de 96 pocillos, cada uno con 1x10⁵ células. Las células se cultivaron durante 24 horas en 5 % de CO₂ a 37 °C usando DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco). Las células se incubaron en Fura2-AM 7,5 μM, HEPES 20 mM (ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanesulfónico) y probenecida 2,5 mM durante aproximadamente 30 minutos a 37 °C. Las células con captación de Fura2-AM se lavaron una vez con tampón de ensayo (tampón de Hank que contiene HEPES 20 Mm) y la entrada de calcio intracelular inducida por LTD₄ se midió mediante FDSS2000 (Hamamatsu Photonics K.K.). El compuesto de la presente invención se administró 180 segundos antes de la estimulación de LTD₄ y la reacción inducida mediante LTD₄ 100 nM se midió en el curso del tiempo durante 90 segundos. El efecto del compuesto de la presente invención se evaluó mediante la intensidad máxima de fluorescencia y se calculó la concentración inhibidora al 50 % (CI₅₀) en cada compuesto.

30 Como resultado, el compuesto de fórmula (I-X) mostró un valor de CI₅₀ inferior a 10 μM. Por ejemplo, el valor de CI₅₀ del compuesto del ejemplo 12 fue de 101 nmol/l y que el compuesto del ejemplo 25 fue de 30 nmol/l.

Ejemplo biológico 2: Efecto sobre la contracción inducida por LTC₄ en tráquea de cobaya

35 En el presente experimento se usaron cuatro cobayas Hartley macho (Charles River Laboratories Japan, Inc.) por grupo. Se sacrificó a las cobayas mediante sangrado de la arteria carótida y se extrajeron sus tráqueas inmediatamente. Las tráqueas se cortaron en zigzag con una cuchilla para preparar una muestra de 3 mm de anchura. La muestra se mantuvo a 37 °C y se suspendió en un tubo magnus de 10 ml que contiene solución Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2,68 mM, MgCl₂ 1,05 mM, CaCl₂ 1,80 mM, NaHCO₃ 11,9 mM, NaH₂PO₄ 0,417 mM y glucosa 5,55 mM) aireado con gas mixto (95 % de O₂ + 5 % de CO₂) a 37 °C. A la muestra de tráquea se aplicó 1 G de tensión y se lavó con solución Tyrode 3 veces cada 15 minutos. Cuando la respuesta alcanza un equilibrio, la muestra se incubó en complejo de serina-borato 45 mM y cisteína 3 mM antes de estimular con LTC₄. La contracción de la tráquea inducida por LTC₄ se midió como el cambio de tensión isométrica mediante un transductor isométrico. El compuesto de la presente invención se administró 15 minutos antes de la estimulación de LTC₄ y se observó el curso de tiempo de la tensión inducida por LTC₄. Se midió la velocidad de la contracción de la tráquea inducida por LTC₄ a partir de la respuesta máxima a la concentración final 1 mM de acetilcolina para calcularla en cada compuesto. El efecto antagonista del compuesto de la presente invención contra LT se determinó mediante análisis del gráfico de Schild dando los valores de pA₂.

45 Los resultados mostraron que el compuesto de fórmula (I) inhibieron la contracción de la tráquea de cobaya significativamente el valor de pA₂ fue de 6 o más. Por ejemplo, el valor de pA₂ del compuesto del ejemplo 12 fue 8,5 ± 0,1 y el del compuesto del ejemplo 25 fue 9,2 ± 0,3.

Ejemplo biológico 3: Efecto sobre la broncodilatación inducida por OVA implicada en el LT endógeno en cobayas

50 Las cobayas se sensibilizaron activamente mediante administración intraperitoneal de 1 ml de solución salina que contiene 1 mg de ovoalbúmina (OVA) que contiene 5x10⁹ células muertas de *Bordetella pertussis*. Dos o tres semanas después de la sensibilización se anestesió a las cobayas con pentobarbital sódico (75 mg/kg, i.p.) y se insertó un tubo de polietileno en la tráquea que se había extirpado. Para la administración del compuesto de la presente invención y de OVA se introdujo una cánula en la vena yugular. Un lado de la cánula traqueal se conectó a un respirador de volumen constante y los animales recibieron ventilación artificial con un volumen constante de 5 ml

5 a una frecuencia de 70 descargas/minuto. La broncodilatación se indujo mediante administración intravenosa de OVA y la resistencia de las vías respiratorias se midió mediante el método de Konzett & Rössler. Con el fin de evitar la influencia de los metabolitos de la cicloxigenasa y la histamina, se administraron indometacina (5 mg/ml) y pirlamina (1 mg/kg/ml) por vía intravenosa 3 y 1 minuto antes de la exposición a OVA. La broncodilatación se midió hasta el tiempo de 20 minutos tras la exposición a OVA y se calculó la velocidad de la broncocontracción con el tiempo en el que la presión de insuflación máxima obtenida mediante pinzado completo de la tráquea se fija en el 100 %.

A partir de los resultados se reveló que el compuesto de fórmula (I-X) suprime la broncodilatación significativamente y es útil para el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular de asma bronquial.

10 Ejemplo de formulación

Las formulaciones que se van a usar con objeto de llevar a cabo la presente invención se muestran a continuación.

Ejemplo de formulación 1

Los componentes siguientes se mezclan mediante técnicas convencionales, de modo que proporcionan 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg de principio activo.

- 15
- Ácido 4-(3-carboxipropanoil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoi)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico (100 g);
 - Carboximetilcelulosa cálcica (agente disgregante) (20 g);
 - estearato de magnesio (agente lubricante) (10 g);
 - celulosa microcristalina (870 g).

20 Ejemplo de formulación 2

Los siguientes componentes se mezclaron mediante el procedimiento convencional, se filtraron sobre un filtro de polvo extraíble y se cargaron 5 ml de cada uno en ampollas y se esterilizaron con calor en un autoclave, dando 10.000 ampollas cada una de ellas con 20 mg de ingrediente.

- 25
- Ácido 4-(3-carboxipropanoil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoi)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico (200 g);
 - manitol (2 kg);
 - agua para inyectables (50 l).

Aplicabilidad industrial

30 Dado que el compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo son antagonistas del receptor $cysLT_2$ y, por tanto, es útil como inhibidor de la contracción de las vías respiratorias, un inhibidor de la infiltración de células inflamatorias (p. ej., eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos etc.), un inhibidor de la infiltración de células inflamatorias (p. ej., eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos etc.), un inhibidor de la secreción de moco o un inhibidor del incremento de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Y el compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo también es útil para la prevención y/o

35 tratamiento de las enfermedades en las que participa el receptor $cysLT_2$, por ejemplo enfermedades respiratorias (p. ej., asma bronquial, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, incluyendo neumonitis intersticial etc.) síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), rinitis alérgica, sinusitis (p. ej., sinusitis aguda, sinusitis crónica etc.) etc. y como expectorante o un agente antitusivo. Y el compuesto de fórmula (I-X) de la presente invención, un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo es también útil como agente para mejorar las funciones

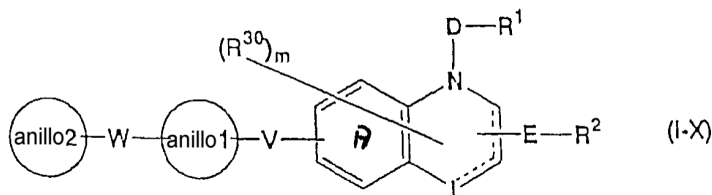
40 respiratorias.

El receptor $CysLT_2$ también está implicado en enfermedades cardiovasculares, por ejemplo angina de pecho, infarto cardíaco, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, arritmia, miocardiopatía (miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica etc.), pericarditis, valvulitis, miocarditis, taponamiento cardíaco, síndrome del gasto cardíaco bajo, estenosis mitral etc. El compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo es útil para el tratamiento y/o la prevención de estas enfermedades.

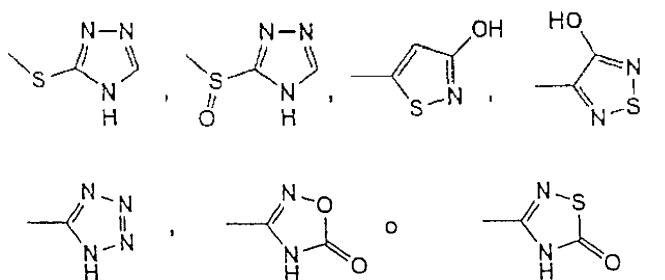
45

REIVINDICACIONES

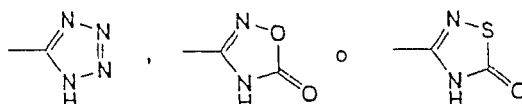
1. Un compuesto de fórmula (I-X)



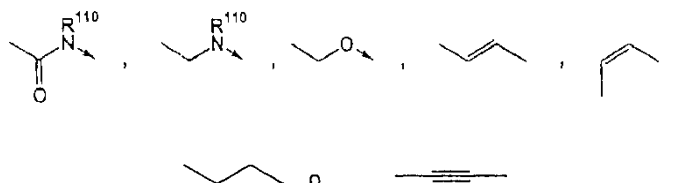
(en la que
 5 R^{30} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con 1-3 de halógeno, alcoxi C1-4, amino, nitro o halógeno,
 m es 0 o un número entero de 1 a 4,
 L es un átomo de oxígeno o un enlace,
 10 R^1 es $-\text{COOR}^A$ (en la que R^A es hidrógeno o alquilo C1-8), $-\text{CONR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$ (en la que R^B es hidrógeno o alquilo C1-8 y R^C es hidrocarburo C1-8), $-\text{SO}_2\text{NR}^B\text{COR}^C$ (en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento), $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^C$ (en la que R^C tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento),



15 R^2 es $-\text{COOH}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^C$, $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^C$ (en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el presente documento),



$-\text{D-R}^1$ es $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^1$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{R}^1$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{R}^1$ o alquilenos C1-4- R^1 ,
 E es un enlace o alquilenos C1-4,
 20 el anillo 1 es un anillo de benceno, de naftaleno o de piridina cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupo(s) seleccionados del grupo que consiste en n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, (2E)-2-pentenilo, (2E)-2-hexenilo, (2E)-2-heptenilo, (2E)-2-octenilo, (2E)-2-nonenilo, 7-octenilo, 2-octinilo, (2E)-2,7-octadienilo, 2-fenilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y 5-fenilpentilo,
 25 el anillo 2 es un anillo de benceno, de naftaleno, de indano o de uridina cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupo(s) seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometilo, metilo, fenilo y piridilo,
 V es



(en la que R^{110} es hidrógeno o alquilo C1-8 y la flecha significa que se une al anillo A)
 W es $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$, -

(CH₂)₅-O-, -O-(CH₂)₃-O-, -O-(CH₂)₄-O-, -O-(CH₂)₅-O-, alquileo C1-6,

 es un enlace sencillo o un enlace doble, y

los enlaces ----- adyacentes no representan un doble enlace al mismo tiempo), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo.

5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

- (1)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (3)
 10 ácido 4-[8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
 (4)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)bencil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (5)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (6)
 15 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (7)
 ácido (2S)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (8)
 20 ácido (2R)-4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (9)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-({4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]benzoil}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-
 2-carboxílico,
 (10)
 25 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-({4-[(5-fenilpentil)oxi]benzoil}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (13)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-(4-fenoxibutoxi)benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (14)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-({4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]benzoil}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-
 30 benzoxazin-2-carboxílico,
 (15)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-({4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]benzoil}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 carboxílico,
 (16)
 35 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-({4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]benzoil}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 carboxílico,
 (17)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-({4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]benzoil}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 carboxílico,
 (18)
 40 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-({4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]benzoil}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 carboxílico,
 (19)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-[[4-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]butoxi]benzoil]amino]-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-
 2-carboxílico,
 45 (20)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-({4-[3-(2-metilfenoxi)propoxi]benzoil}amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-
 carboxílico,
 (21)
 50 ácido 4-(2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-
 benzoxazin-4-il)butanoico,
 (22)
 ácido 4-(2-(((metilsulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin- 4-
 il)butanoico,
 (23)
 55 ácido 4-(2-(((bencilsulfonil)amino)carbonil)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin- 4-
 il)butanoico,
 (24)
 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
 (25)
 60 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil]-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-2-
 carboxílico,
 (26)

- ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(27)
- 5 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[(5-fenoxipentil)oxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(28)
- ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[4-(4-metoxifenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(29)
- 10 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(30)
- ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(31)
- 15 ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((E)-2-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}vinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(32)
- ácido 4-(3-carboxipropil)-8-{2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,
(33)
- 20 ácido 4-[8{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
(34)
- ácido 4-[8-{(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]butanoico,
(35)
- 25 ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-8-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico,
(36)
- ácido 4-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-{(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil}-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico,
(37)
- 30 ácido 4-oxo-4-(8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butanoico, y
(38)
- ácido 4-(3-carboxipropil)-8-((4-(4-fenilbutoxi)benzoil)oxi)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-carboxílico,

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

35 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para usar en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por cysLT₂, en la que la enfermedad mediada por cysLT₂ es una enfermedad respiratoria seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica y sinusitis,

40 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

6. Un medicamento que comprende el compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más miembro(s) seleccionados de un antagonista del receptor de cysLT₁, un agente esteroideo, un agente antihistamínico, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, un inhibidor de la elastasa, un agente anticolinérgico y un agente simpatomimético.

7. Uso del compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mediadas por cysLT₂, en el que las enfermedades mediadas por cysLT₂ es una enfermedad respiratoria seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica y sinusitis.

8. Uso del compuesto de fórmula (I-X), un N-óxido del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un antagonista del receptor de cysLT₁, un agente esteroideo, un agente antihistamínico, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, un inhibidor de la elastasa, un agente anticolinérgico y/o fármaco simpaticomimético para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mediadas por cysLT₂, en el que las enfermedades mediadas por cysLT₂ es una enfermedad respiratoria seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica y sinusitis.