

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 323**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 277/20 (2006.01)

C07D 277/36 (2006.01)

C07D 213/71 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008 E 08711316 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2123273**

54 Título: **Agente terapéutico para trastornos de la micción**

30 Prioridad:

16.02.2007 JP 2007035661

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

10.01.2014

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:

**MARUYAMA, TAKAYUKI;
OKADA, HIROKI y
KONEMURA, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 437 323 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

Agente terapéutico para trastornos de la micción

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria mediante el uso de un antagonista EP₁.

10 **Técnica anterior**

En anatomía, el "tracto urinario inferior" es un término que hace referencia al trayecto entre la vejiga de la orina y el orificio uretral externo, y tiene una función de almacenamiento urinario para reunir la orina y una función de excreción para excretar la orina.

15 Según el informe del Subcomité de Estandarización de la International Continence Society, los síntomas del tracto urinario inferior se clasifican a *grosso modo* en tres grupos: síntomas de trastorno de almacenamiento de la orina, síntomas de disuria y síntomas postmicción. Los síntomas de trastorno de almacenamiento de la orina son los síntomas que aparecen en la fase de almacenamiento de la orina; por ejemplo, se incluyen una mayor frecuencia durante el día, nocturia, urgencia, incontinencia urinaria, enuresis, etc. Por otra parte, los síntomas de disuria son los síntomas que aparecen en la fase de evacuación; por ejemplo, se incluyen un flujo lento, división o aerosolización del flujo de la orina, flujo intermitente, hesitación, esfuerzo en la evacuación, goteo terminal, etc. Los síntomas postmicción son los síntomas que aparecen inmediatamente después de la micción; por ejemplo, se incluyen una sensación de evacuación incompleta, goteo postmicción, etc..

25 El desequilibrio entre la contractilidad del detrusor de la vejiga y la presión de cierre uretral a la salida de la vejiga provoca el trastorno de almacenamiento de la orina y la disuria. A saber, el trastorno de almacenamiento de la orina surge de una vejiga hiperactiva (contracción involuntaria del detrusor), una menor resistencia a la salida de la vejiga, una reducida capacidad de la vejiga o una combinación de éstas. Por otra parte, la disuria surge de un déficit en la contractilidad del detrusor de la vejiga, una mayor resistencia a la salida de la vejiga o una combinación de éstos. Por consiguiente, sus mecanismos patogénicos y sus síntomas difieren entre sí.

30 Aunque actualmente se emplea un fármaco anticolinérgico como agente terapéutico para el trastorno de almacenamiento de la orina (principalmente, vejiga hiperactiva), existe la preocupación de que éste produzca un aumento de la orina residual o retención urinaria como resultado de un déficit en la contractilidad del detrusor, boca seca (depresión de la salivación), constipación y agravación de trastornos cognitivos.

35 Por otra parte, como agente terapéutico para la disuria, se usa un medicamento para aumentar la fuerza de contracción del detrusor de la vejiga (*v.g.*, un fármaco colinérgico, tal como betanecol, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, tal como diestigmina, etc.) o un medicamento para producir relajación del músculo liso uretral y debilitar la resistencia de la uretra (*v.g.*, un antagonista de los receptores α_1 , tal como tamsulosina, prazosina, alfuzosina, naftopidil, urapidil, etc.). Un fármaco colinérgico hace que se contraiga el músculo vesical en la fase de almacenamiento de la orina y también altera la función de almacenamiento de la orina de la vejiga. Más aún, está contraindicado en mujeres gestantes, úlcera digestiva, íleo orgánico, asma e hipertiroidismo, ya que tiene efectos colaterales, tales como lacrimación, sudoración, trastornos gastrointestinales, dolor abdominal, etc. A la vista de lo anterior, aún no se han descubierto medicamentos satisfactorios. Un inhibidor de la acetilcolinesterasa hace que el detrusor de la vejiga se contraiga, mientras que hace que el músculo del esfínter de la uretra se contraiga y aumenta la resistencia de la uretra debido a su fuerte acción nicotínica. La eficacia de la evacuación, por lo tanto, se deteriora y el efecto clínico es insuficiente. También se señala un riesgo de evacuación a alta presión. Además, algunos inhibidores de la acetilcolinesterasa no son usados en terapia, ya que son de corta acción (Documento no de patente 1). Por otra parte, se dice que un antagonista de los receptores α_1 tiene el efecto de mejorar síntomas subjetivos, tales como sensación de evacuación incompleta, nocturia, etc.. Sin embargo, el antagonista de los receptores α_1 tiene un efecto hipotensor, tal como hipotensión ortostática, como efecto colateral, por lo que hay que prestar atención a su uso en terapia.

50 Por otra parte, el EP₁ implicado en la presente invención es uno de los subtipos de receptores de prostaglandina E₂ (en adelante abreviada aquí como PGE₂), EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄ (Documento no de patente 2), y se sabe que EP₁ está relacionado con la diuresis (Documento no de patente 3). Además, se sabe que la terapia mediante inyección intravesical con PGE₂ para promover la micción es efectiva en pacientes anuréticos (Documento no de patente 4).
60 Por lo tanto, se considera que un compuesto que antagoniza a EP₁, a saber, un antagonista EP₁, es útil como agente terapéutico para la polaquiuria.

Aunque se describe la relación entre antagonista EP₁ y enfermedades del tracto urinario inferior en la Patente

Japonesa N° 3.741.120, WO2002/15902, WO2003/43655, WO2005/00534, WO2005/10534 y WO2006/121097 en base a tales descubrimientos, estos documentos de patente sólo exponen que el antagonista EP₁ es efectivo para la prevención y el tratamiento del "trastorno de almacenamiento de la orina", tal como la polaquiuria y la incontinencia urinaria. Estos documentos de patente no demuestran ni sugieren substancialmente que el antagonista EP₁ sea efectivo para la "disuria", cuyo mecanismo de acción y cuyos síntomas son bastante diferentes.

Más aún, los otros documentos de patente (v.g., EP 878.465, WO98/27053, WO92/19617, WO96/06822, WO97/00863, WO99/47497, WO2000/20371, WO2001/19814 y WO2001/19819) que describen el antagonista EP₁ implicado en la presente invención no describen en absoluto que el antagonista EP₁ sea efectivo para la disuria.

[Documento no de patente 1] Takamichi Hattori, Kosaku Yasuda. "Shinkeiseiboukou no Shindan to Chiryō", 2ª edición, pp. 105-106, Igakushoin.

[Documento no de patente 2] J. Lipid Mediat. Cell Signal., 1995; 12: 379-391.

[Documento no de patente 3] General Pharmacology, 1992; 23 (5): 805-809.

[Documento no de patente 4] European of Urology, 1978; 4 (5): 366.

Descripción de la invención

Problemas que la invención ha de resolver

Se desea seriamente un agente que sea seguro y efectivo para la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria.

Medios para resolver los problemas

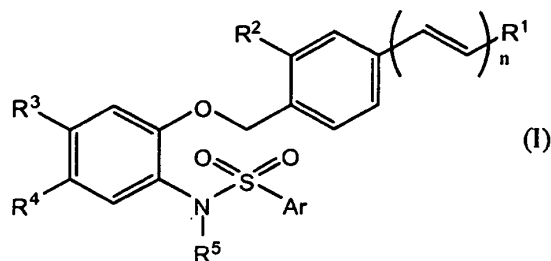
Dado que los mecanismos patogénicos del trastorno de almacenamiento de la orina y de la disuria son diferentes entre sí, se prepara la medicación para cada paciente según los mecanismos patogénicos. Aunque se dice que el antagonista EP₁ es efectivo para el tratamiento del "trastorno de almacenamiento de la orina", no se ha sabido nunca que el antagonista EP₁ sea efectivo para pacientes con "disuria", que muestran síntomas contradictorios.

Si un medicamento caracterizado por una única actividad antagonista EP₁ es efectivo para todos los pacientes con enfermedades del tracto urinario inferior, dicho medicamento puede ser desarrollado económica y rápidamente. Además, un remedio global para enfermedades del tracto urinario inferior es útil para doctores y pacientes.

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos en base a tales circunstancias y han visto que el antagonista EP₁ implicado en la presente invención aumenta el flujo urinario, lo que constituye un hallazgo objetivo para evaluar la evacuación, y reduce el índice de orina residual. Gracias a estos hallazgos, los inventores han visto que el antagonista EP₁ es efectivo para la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria, y de este modo han logrado la presente invención.

A saber, la presente invención se relaciona con

(1) un compuesto para uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria, consistente en un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que como se describe más adelante, una sal del mismo o un solvato del mismo;

(2) el compuesto para uso según el anterior punto (1), donde el compuesto representado por la fórmula (I) es ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico o ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico;

(3) el compuesto para uso según el anterior punto (1), donde el síntoma de la disuria es un flujo lento, división

o aerosolización del flujo de la orina, flujo intermitente, hesitación, esfuerzo en la evacuación y/o goteo terminal;

(4) el compuesto para uso según el anterior punto (1), que tiene una acción contráctil sobre el músculo detrusor y una acción debilitadora sobre la resistencia a la salida de la vejiga;

5 (5) el compuesto para uso según el anterior punto (1), que aumenta el flujo urinario y/o reduce el índice de orina residual;

(6) el compuesto para uso según el anterior punto (1), donde se usa el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo en combinación con un antagonista de los receptores $\alpha 1$ y/o un inhibidor de la acetilcolinesterasa;

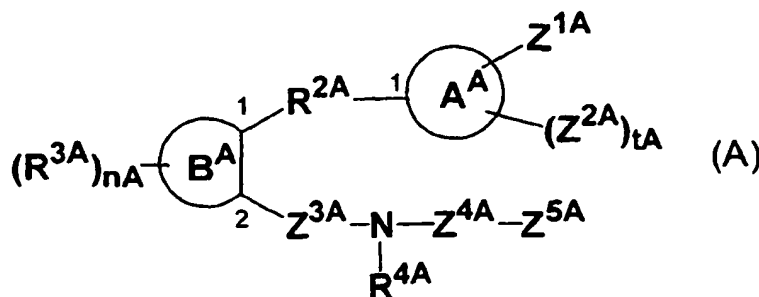
10 (7) un medicamento para uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria, cuyo medicamento incluye una combinación de un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo y un antagonista de los receptores $\alpha 1$ y/o un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Efecto de la invención

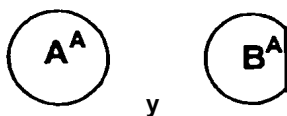
15 El antagonista EP₁ implicado en la presente invención es efectivo para la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria (v.g., flujo lento, división o aerosolización del flujo de orina, flujo intermitente, hesitación, esfuerzo en la evacuación, goteo terminal, etc.), ya que aumenta el flujo urinario y reduce el índice de orina residual mediante su acción contráctil sobre el músculo detrusor y su acción debilitadora sobre la resistencia a la salida de la vejiga.

Mejor modo de realización de la invención

25 Algunos compuestos antagonistas EP₁ son conocidos en la técnica, por ejemplo, los siguientes compuestos (A), (B), (E), (G) e (I). Específicamente, se conocen un compuesto representado por la fórmula (A) descrito en la Patente Japonesa N° 3.426.252:



30 donde los grupos



35 representan cada uno independientemente un anillo carbocíclico C₅₋₁₅ o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno;

Z^{1A} representa un grupo representado por -COR^{1A}, -alquilén C₁₋₄-COR^{1A}, -CH=CH-COR^{1A}, -C≡C-COR^{1A}, -O-alquilén C₁₋₃-COR^{1A} (donde R^{1A} representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o un grupo representado por la fórmula -NR^{6A}R^{7A} (donde R^{6A} y R^{7A} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄)) o -alquilén C₁₋₅-OH;

40 Z^{2A} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo o un grupo representado por la fórmula -COR^{1A} (donde R^{1A} tiene el mismo significado que el descrito anteriormente);

Z^{3A} representa un enlace sencillo o alquilen C₁₋₄;

45 Z^{4A} representa SO₂ o CO;

Z^{5A} representa

(1) alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈;

(2) fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno; o

5 (3) alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄ sustituido por fenilo o cicloalquilo C₃₋₇, donde el fenilo, el cicloalquilo C₃₋₇ y el anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en los puntos (2) y (3) anteriormente descritos pueden estar sustituidos por 1-5 grupos R^{5A} (más de un R^{5A} representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltío C₁₋₆, nitro, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o hidroxilo);

10 R^{2A} representa -CONR^{8A}-, -NR^{8A}CO-, -CONR^{8A}-alquilén C₁₋₄-, -alquilén C₁₋₄-CONR^{8A}-, -NR^{8A}CO-alquilén C₁₋₄-, -alquilén C₁₋₄-NR^{8A}CO-, -alquilén C₁₋₃-CONR^{8A}-alquilén C₁₋₃-, -alquilén C₁₋₃-NR^{8A}CO-alquilén C₁₋₃- (donde R^{8A} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄), O, S, un grupo representado por -NZ^{6A}- (donde Z^{6A} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄), -Z^{7A}-alquilén C₁₋₄-, -alquilén C₁₋₄-Z^{7A}-, -alquilén C₁₋₃-Z^{7A}-alquilén C₁₋₃- (donde Z^{7A} representa O, S o NZ^{6A} (donde Z^{6A} tiene el mismo significado que el descrito anteriormente)), -CO-, -CO-alquilén C₁₋₄-, -alquilén C₁₋₄-CO-, -alquilén C₁₋₃-CO-alquilén C₁₋₃-, -alquilenilo C₂₋₄, alquilenilo C₂₋₄ o alquinileno C₂₋₄;

15 R^{3A} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltío C₁₋₆, nitro, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo o hidroximetilo;

20 R^{4A} representa (1) un átomo de hidrógeno; (2) alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈; (3) alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en COOZ^{8A}, CONZ^{9A}-Z^{10A}, OZ^{8A} (donde Z^{8A}, Z^{9A} y Z^{10A} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄; (4) cicloalquilo C₃₋₇; o (5) alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄ sustituido por fenilo o cicloalquilo C₃₋₇ (el fenilo o el cicloalquilo C₃₋₇ en los puntos (4) y (5) anteriormente descritos pueden estar sustituidos por 1-5 grupos R^{5A} (R^{5A} tiene el mismo significado que el descrito anteriormente));

25 nA y tA representan cada uno independientemente un número entero de 1 a 4;

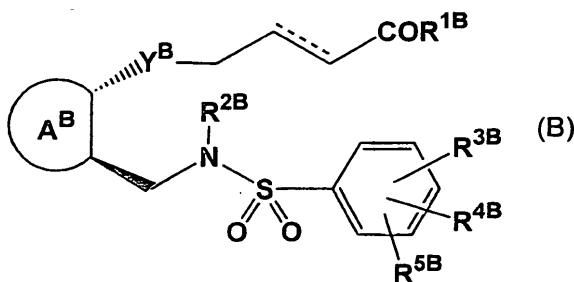
donde R^{2A} y Z^{3A} se unen cada uno independientemente sólo a la posición 1 ó 2 de



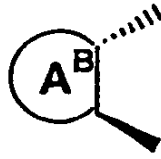
30 y Z^{1A} se une sólo a la posición 3 ó 4 de un anillo de benceno en los casos en que



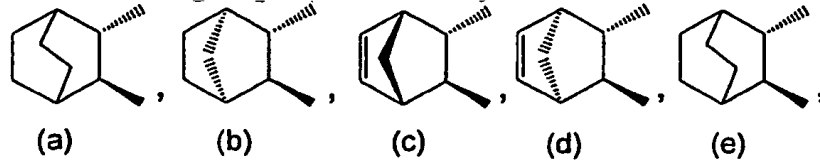
35 representa un anillo de benceno, y (Z^{2A})_{tA} representa otro que no sea COR^{1A} (los detalles de la definición de los símbolos de la fórmula corresponden a los descritos en la memoria de la patente); un éster de alquilo del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo; un compuesto representado por la fórmula (B) descrita en EP 878.465:



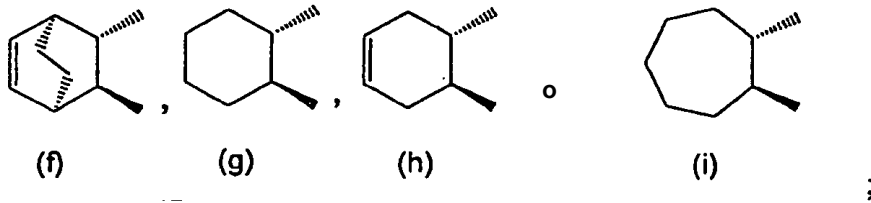
40 donde



representa un grupo representado por la fórmula



5



10

R^{1B} representa hidroxilo, alcoxi C_{1-4} o un grupo representado por la fórmula $NR^{6B}R^{7B}$ (donde R^{6B} y R^{7B} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4});

R^{2B} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{3B} y R^{4B} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-4} , un átomo de halógeno o trifluorometilo;

R^{5B} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , un átomo de halógeno o trifluorometilo;

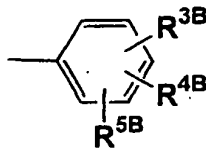
15

Y_B representa cis-vinileno o trans-vinileno;
el símbolo

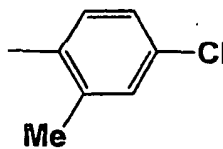


representa un enlace sencillo o un doble enlace;
donde

20

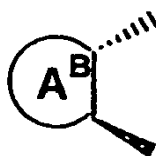


no representa

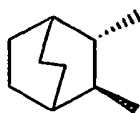


25

en los casos en que



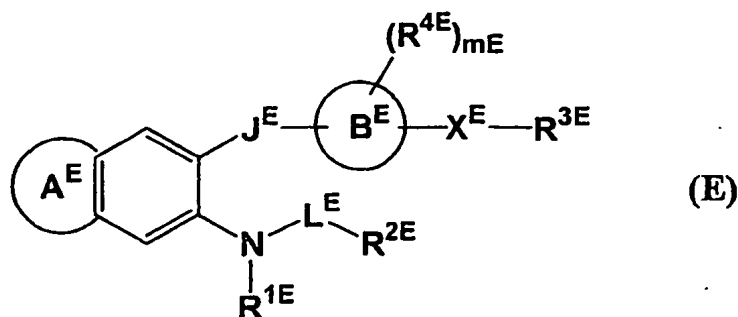
representa la fórmula



5 R^{1B} representa hidroxilo o alcoxi C_{1-4} ; R^{2B} representa un átomo de hidrógeno; Y^B representa cis-vinileno; y el símbolo



10 representa un enlace sencillo (los detalles de la definición de los símbolos de la fórmula corresponden a los descritos en la memoria de la patente);
 15 una sal del mismo o un solvato del mismo;
 un compuesto representado por la fórmula (E) descrita en WO2006/121097:



20 donde



representa un anillo heterocíclico de 5-8 miembros eventualmente sustituido;



25 representa cicloalquilo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico;
 R^1E representa alquilo inferior o un anillo heterocíclico, cada uno de los cuales está eventualmente sustituido;
 30 R^{2E} representa alquilo C_{1-12} , cicloalquilo, arilo, un anillo heterocíclico, -alquilén inferior-cicloalquilo, -alquilén inferior-arilo o -alquilén inferior-anillo heterocíclico, donde el alquilo C_{1-12} , el cicloalquilo, el arilo y el anillo heterocíclico en R^{2E} pueden estar sustituidos;
 R^{3E} representa -OH, -C(O)- R^{OE} , -C(O)- $NR^{5E}R^{5aE}$, 1H-tetrazol-5-ilo o 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
 R^{OE} y R^{OOE} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R^{5E} y R^{5aE} son iguales o diferentes y representan $-R^{OE}$, -alquilén inferior- $NR^{OE}R^{OOE}$, -alquilén inferior- COR^{OE} , cicloalquilo, arilo, un anillo heterocíclico, -alquilén inferior-cicloalquilo, -alquilén inferior-arilo, -alquilén inferior-anillo heterocíclico, $-SO_2$ -alquilo inferior, $-SO_2$ -alquilén inferior- OR^{OE} o $-SO_2$ -alquilén inferior- $O-C(O)$ -alquilo inferior, donde el cicloalquilo, el arilo y el anillo heterocíclico en R^{5E} y R^{5aE} pueden estar sustituidos;

R^{4E} representa halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano, nitro, $-OR^{OE}$, -O-halógeno-alquilo inferior, $-C(O)R^{OE}$ o $-NR^{OE}C(O)R^{OE}$;

m^E es 0, uno o dos, donde dos R^{4E} pueden ser iguales o diferentes entre sí en los casos en que m^E es dos;

J^E representa alquilenio inferior, alquenileno inferior, -O-alquilenio inferior-, -alquilén inferior-O-, -O-alquenileno inferior, -alquenilén inferior-O-, $-C(O)NR^{OE}$ o $-NR^{OE}C(O)$ -;

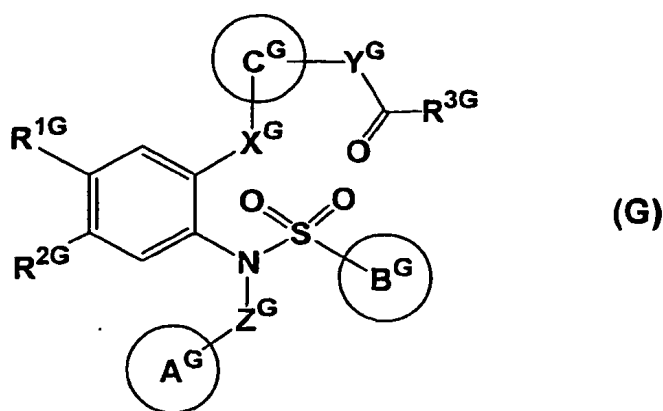
X^E representa un enlace sencillo, alquilenio inferior, alquenileno inferior, -O-alquilenio inferior-, -O-alquenileno inferior-, $-NR^{OE}$ -alquilenio inferior-, $-S(O)_{nE}$ -alquilenio inferior- o $-S(O)_{nE}$ -alquenileno inferior-;

N^E es 0, uno o dos;

L^E representa un enlace sencillo, $-C(O)$ - o $-S(O)_2$ - (los detalles de la definición de los símbolos de la fórmula corresponden a los descritos en la memoria de la patente);

un éster de alquilo del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo;

un compuesto representado por la fórmula (G) descrita en WO 2007/072782:



donde R^{1G} y R^{2G} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -OH u -O-alquilo inferior, o

R^{1G} y R^{2G} pueden formar un anillo de cicloalqueno de 5-8 miembros o un anillo de benceno junto con el carbono al que están unidos;

R^{3G} representa -OH, -O-alquilo inferior o $-NH-SO_2$ - (alquilo inferior que puede estar sustituido por grupos seleccionados entre -OH y $-O-C(=O)$ -alquilo inferior);

A^G representa un anillo heterocíclico eventualmente sustituido;

B^G representa un fenilo eventualmente sustituido o un heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido;

C^G representa un fenileno eventualmente sustituido o un heteroarileno monocíclico eventualmente sustituido;

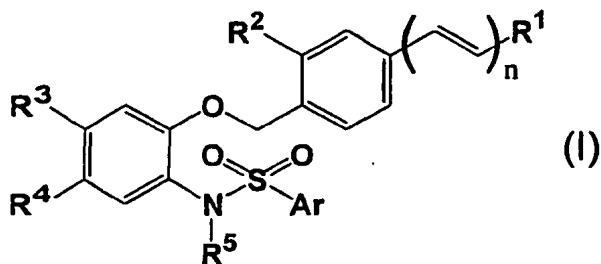
X^G representa alquilenio inferior, alquenileno inferior, -O-alquilenio inferior o -alquilén inferior-O-;

Y^G representa un enlace sencillo, alquilenio inferior, alquenileno inferior u -O-alquilenio inferior;

Z^G representa alquilenio inferior (los detalles de la definición de los símbolos de la fórmula corresponden a los descritos en la memoria de la patente);

un éster de alquilo del mismo, una sal del mismo o un solvato del mismo; y

un compuesto representado por la fórmula (I) descrita en la Patente Japonesa N° 3.741.120:



donde R^1 representa $-COOR^{1-1}$ (donde R^{1-1} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}), 5-tetrazolilo, 5-

oxo-1,2,4-oxadiazolilo, -CH₂OH o 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo;

R² representa un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi o cloro;

R³ y R⁴ representan una combinación de (1) metilo y metilo, (2) metilo y cloro, (3) cloro y metilo o (4) trifluorometilo y un átomo de hidrógeno, o

5 R³ y R⁴ forman (5) ciclopenteno, (6) ciclohexeno o (7) un anillo de benceno junto con el carbono al que están unidos;

R⁵ representa isopropilo, isobutilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopropilmetilo, metilo, etilo, propilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo;

Ar representa tiazolilo eventualmente substituido por un residuo de metilo, piridilo o 5-metil-2-furilo;

10 n es 0 ó 1, donde n es 0 en los casos en que R¹ es 5-tetrazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo o 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo;

una sal del mismo o un solvato del mismo.

15 En la presente invención, el alquilo C₁₋₆ de R¹⁻¹ en la fórmula (I) incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

En la presente invención, Ar en la fórmula (I) es preferiblemente 5-metil-2-furilo, 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-piridilo o 3-piridilo, R¹ es preferiblemente -COOR¹⁻¹ y R¹⁻¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

20 En la presente invención, los compuestos preferibles de fórmula (I) son los siguientes compuestos, a saber:

(1) 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,

(2) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,

(3) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,

25 (4) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,

(5) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,

(6) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico (en adelante, aquí abreviado como compuesto D),

(7) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,

(8) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,

(9) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,

(10) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,

(11) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,

(12) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico (en adelante, aquí abreviado como compuesto C),

(13) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,

(14) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,

(15) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,

(16) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,

(17) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,

(18) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,

(19) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,

(20) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,

(21) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,

(22) ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,

(23) ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,

(24) ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,

(25) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,

(26) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,

50 (27) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,

(28) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,

(29) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,

(30) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,

(31) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,

55 (32) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,

(33) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,

(34) ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,

60 (35) ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,

(36) ácido 4-[7-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftaren-6-iloximetil]benzoico,

(37) ácido 4-[7-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftaren-6-iloximetil]benzoico,

(38) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-

- furil)sulfonilamida,
 (39)N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 (40) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 5 (41) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 (42) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 (43) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (44)N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 10 (45)N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 (46) ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico (en adelante, aquí abreviado como compuesto E),
 (47) ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico (en adelante, aquí abreviado como compuesto F),
 15 (48) ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (49) ácido 4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (50) ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (51) ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 20 (52) ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (53) ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-2-naftiloximetil]benzoico,
 (54) ácido 3,5-dimetil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,
 (55) ácido 3-metil-4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (56) ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 25 (57) alcohol 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzílico,
 (58) ácido 3-metil-4-[6-[N-metil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (59) ácido 4-[6-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (60) ácido 4-[6-[N-metil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (61) ácido 4-[6-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 30 (62) ácido 4-[6-[N-propil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (63) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (64) ácido 4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (65) ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (66) ácido 4-[6-[N-(2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 35 (67) ácido 3-metil-4-[6-[N-propil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (68) ácido 3-metil-4-[6-[N-(2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (69) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-metil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 (70) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 (71) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]fenoximetil]benzoico,
 40 (72) ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftaren-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (73) ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftaren-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (74) ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftaren-2-iloximetil]cinámico,
 (75) ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftaren-2-iloximetil]cinámico,
 (76) ácido 3-metil-4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftaren-2-iloximetil]cinámico,
 45 (77) ácido 3-metil-4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftaren-2-iloximetil]cinámico,
 (78) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-[(5-metil-2-furil)sulfonil]-N-2-propenilamino]fenoximetil]benzoico,
 (79) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-metil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (80) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (81) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 50 (82) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (83)ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (84) ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (85) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 55 (86) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 (87) ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (88) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (89) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,
 (90) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,
 60 (91) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,
 (92) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,
 (93) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,
 (94) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico (en adelante,

aquí abreviado como compuesto G),

- (95) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (96) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-tiazolilsulfonilamida,
 (97) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-tiazolilsulfonilamida,
 5 (98) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-tiazolilsulfonilamida,
 (99)N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-il-1,2,4-tiadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-tiazolilsulfonilamida,
 (100) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (101) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 10 (102) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (103) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,
 (104) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (105) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (106) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,
 15 (107) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (108)N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (109)N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 20 (110) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (111) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (112) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (113) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (114) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 25 (115) ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (116) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (117) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (118) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (119) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 30 (120) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (121) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 (122) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,
 (123) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,
 (124) ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 35 (125) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (126) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (127) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (128) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 (129) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 40 (130) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida (en adelante, aquí abreviado como compuesto J),
 (131) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (132) N-[4-trifluorometil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (133) N-[4-trifluorometil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 45 (134) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (135) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (136) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (137) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (138) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 50 (139) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (140) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (141)N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (142)N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 55 (143) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (144)N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (145)N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 60 (146)N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida (en adelante, aquí abreviado como compuesto L),
 (147)N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-

- tiazolil)sulfonilamida,
 (148)N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (149) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 5 (150) ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (151) ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (152) ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (153) ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 10 (154) ácido 3-metil-4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (155) ácido 4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,
 (156) ácido 3-metil-4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 15 (157) ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (158) ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (159) ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (160) ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (161) ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 20 (162) ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (163) ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (164) ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (165) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (166) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (167) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 25 (168) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (169) ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (170) ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (171) ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (172) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 30 (173) ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (174) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (175) ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (176) ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (177) ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]naftaren-2-iloximetil]benzoico,
 35 (178) ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]naftaren-2-iloximetil]benzoico,
 (179) ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]naftaren-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (180) ácido 4-[3-[N-isopropil-N-[2-(4-metil-tiazolil)sulfonil]amino]naftaren-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (181) ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]naftaren-2-iloximetil]cinámico,
 (182) ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]naftaren-2-iloximetil]cinámico,
 40 (183) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (184) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (185) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-propil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (186) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (187) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 45 (188) ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (189) ácido 4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (190) ácido 4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (191) ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 50 (192) ácido 4-[3-[N-isobutil-N-[2-(4-metil-tiazolil)sulfonil]amino]naftaren-2-iloximetil]benzoico,
 (193) ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]naftaren-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (194) ácido 4-[6-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (195) ácido 4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]-N-propilamino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (196) ácido 4-[6-[N-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 55 (197) ácido 3-metil-4-[6-[N-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (198) ácido 4-[6-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,
 (199) ácido 3-metil-4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (200) ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,
 (201) ácido 3-metil-4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 60 (202) ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,
 (203) ácido 3-metil-4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]-N-propilamino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (204) ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolil)sulfonil]amino]indan-5-iloximetil]benzoico,

- (205) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,
 (206) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]benzoico,
 (207) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (208) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 5 (209) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (210) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (211) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-3-piridilsulfonilamida,
 (212) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (213) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 10 (214) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (215) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,
 (216) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (217) ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (218) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 15 (219) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico (en adelante, aquí abreviado como compuesto H),
 (220) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 (221) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (222) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 20 (223) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (224) N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (225) ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (226) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (227) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 25 (228) ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (229) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico (en adelante, aquí abreviado como compuesto I),
 (230) N-[4-trifluorometil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 30 (231) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (232) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (233) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (234) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (235) N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 35 (236) N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-3-piridilsulfonilamida (en adelante, aquí abreviado como compuesto K),
 (237) N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (238) ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 (239) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 40 (240) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (241) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (242) ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-5-trifluorometilfenoximetil]cinámico,
 (243) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 (244) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 45 (245) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 (246) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (247) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (248) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 (249) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 50 (250) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,

un éster de alquilo de los mismos, una sal de los mismos o un solvato de los mismos.

55 Son compuestos más preferibles el ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico (en adelante, aquí abreviado como compuesto A) y el ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico (en adelante, aquí abreviado como compuesto B), un éster de alquilo de los mismos, una sal de los mismos o un solvato de los mismos.

60 Los compuestos preferibles de fórmula (E) son los siguientes compuestos, a saber:

- (E-1) ácido 4-[[5-[[isobutil[(5-metil-2-furil)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]oxi]metil]benzoico,
 (E-2) ácido 4-[[5-[[isobutil[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]oxi]metil]benzoico,
 (E-3) ácido 4-[[5-[[2S]-3-hidroxi-2-metilpropil][(5-metil-2-furil)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-

il)oxi]metil}benzoico,
 (E-4) ácido 4-[[{6-[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropil][(5-metil-2-furil)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (E-5) ácido 4-[[{5-[(2-fluoropropil][(5-metil-2-furil)sulfonil]amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)oxi]metil}benzoico,
 5 (E-6) ácido 4-[[{6-[(3-fluorofenil)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (E-7) ácido 4-[[{6-[(3,5-difluorofenil)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (E-8) N-isobutil-5-metil-N-(6-[[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil]oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)furan-2-sulfonamida,
 (E-9) ácido 4-[[{6-[isobutil[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)oxi]metil}benzoico,
 10 (E-10) ácido 4-[[{6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (E-11) ácido 5-[[{5-[isobutil[(5-metil-2-furil)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)oxi]metil}tiofeno-2-carboxílico,
 (E-12) ácido 3-cloro-4-[[{5-[isobutil[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)oxi]metil}benzoico,
 15 (E-13) ácido 4-[[{5-[isobutil[(5-metil-2-furil)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzotien-6-il)oxi]metil}benzoico,
 (E-14) ácido 5-[[{5-[isobutil[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)oxi]metil}tiofeno-2-carboxílico,
 (E-15) ácido 4-[[{5-[(5-metil-2-furil)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1-benzotien-6-il)oxi]metil}benzoico,
 20 (E-16) ácido 4-[[{5-[isobutil[(5-metil-2-furil)sulfonil]amino]-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-6-il)oxi]metil}benzoico,

los compuestos de los ejemplos de trabajo 1 a 516 expuestos en las tablas 19 a 82 de WO2006/121097 (representados por el número que aparece en la columna "Ex" en las tablas), el compuesto expuesto en la tabla 83 del documento de patente, un éster de alquilo de los mismos, una sal de los mismos o un solvato de los mismos.




Los compuestos preferibles de fórmula (G) son los siguientes compuestos, a saber:

(G-1) ácido 4-[[{6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil](oxetan-2-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 30 (G-2) ácido 4-[[{6-[(3-metiloxetan-3-il)metil][(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (G-3) ácido 4-[[{6-[(3,5-difluorofenil)sulfonil](oxetan-2-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (G-4) ácido 4-[[{6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (G-5) ácido 4-[[{6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil](tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 35 (G-6) ácido 4-[[{6-[(5-metil-2-furil)sulfonil](tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (G-7) ácido 4-[[{6-[(piridino-2-ilmetil)(piridino-3-ilsulfonil)amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (G-8) ácido 4-[[{4,5-dimetil-2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]fenoxi]metil}benzoico,
 (G-9) ácido 4-[[{4-cloro-5-metil-2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]fenoxi]metil}benzoico,
 (G-10) ácido 4-[[{2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]metil}benzoico,
 40 (G-11) ácido 4-[[{4,5-dimetil-2-[(piridino-2-ilmetil)(piridino-3-ilsulfonil)amino]fenoxi]metil}benzoico,
 (G-12) ácido 4-[[{6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil][(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (G-13) ácido 4-[[{5-metoxi-4-metil-2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]fenoxi]metil}benzoico,
 (G-14) ácido 4-[[{4,5-dimetil-2-[(piridino-2-ilmetil)(piridino-2-ilsulfonil)amino]fenoxi]metil}benzoico,
 45 ácido 4-[[{6-[(2-fluorofenil)sulfonil](piridino-2-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,
 (G-15) ácido 4-[[{6-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil][(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]metil}benzoico,

los compuestos de los ejemplos de trabajo 1 a 4, 153 y 165 expuestos en WO2007/072782, los compuestos expuestos en las tablas 8 a 24 de dicho documento de patente, un éster de alquilo de los mismos, una sal de los mismos o un solvato de los mismos.

En la presente invención, se pueden citar como otros antagonistas EP₁ SC-51322 (Hallinan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994; 4: 509-514), SC-19220 (Hallinan *et al.*, J. Med. Chem., 1993; 36: 3293-3299), SC-51089 (Hallinan *et al.*, J. Med. Chem., 1996; 39: 609-613), ZD-4953 (Ruel *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9: 2699-2704) y los compuestos expuestos en EE.UU. 4.132.847, EE.UU. 4.775.680, EE.UU. 5.281.590, EE.UU. 530.464, EE.UU. 5.324.722, EE.UU. 5.354.746, EE.UU. 5.354.747, EE.UU. 5.420.270, EE.UU. 5.441.950, EE.UU. 5.504.077, EP 752.421, EP 160.408, EP 193.822, EP 218.077, EP 300.676, EP 480.641, EP 512.399, EP 512.400, EP 534.667, EP 539.977, EP 694.546, WO92/19617, WO93/07132, WO93/13082, WO96/03380, WO96/06822, WO96/11902, 60 WO97/00863, WO97/00864, WO99/47497, WO2000/20371, WO2000/69465, WO2001/19814, WO2001/19819, WO2002/72098, WO2002/72145, WO2003/84917, WO2003/101959, WO2006/114272 y WO2007/113289.

En la presente invención, a menos que se indique algo diferente, y como resultará obvio para los expertos en la

técnica, el símbolo  indica que se une al lado opuesto de la lámina (a saber, configuración α), el símbolo  indica que se une al lado frontal de la lámina (a saber, configuración β) y el símbolo  indica que es una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas.

5 A menos que se especifique algo diferente, todos los isómeros quedan incluidos en los compuestos representados por las fórmulas (A), (B), (E), (G) e (I). Por ejemplo, un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquileo, alquenileno y alquínileno significa grupos de cadena lineal o de cadena ramificada. Además, también se incluyen los isómeros sobre un doble enlace, un anillo o un anillo fusionado (isómeros E, Z, cis y trans), los isómeros generados a partir de un átomo(s) de carbono asimétrico(s) (isómeros R y S, configuraciones α y β , enantiómeros, diastereómeros), los isómeros ópticamente activos (isómeros D, L, d y l), los compuestos polares generados por separación cromatográfica (compuesto más polar y compuesto menos polar), los compuestos en el equilibrio, los isómeros rotacionales, sus mezclas en proporciones voluntarias y las mezclas racémicas en los compuestos representados por las fórmulas (A), (B), (E), (G) e (I).

15 Cuando los compuestos representados por las fórmulas (A), (B), (E), (G) e (I) tienen un grupo carboxi, estos compuestos pueden ser convertidos en el correspondiente éster por métodos conocidos *per se*. La conversión en éster es útil, ya que aumenta la estabilidad y la absorbabilidad del compuesto. En la presente descripción, un éster de alquilo preferido es un éster de alquilo C₁₋₆ (v.g., éster metílico, éster etílico, éster n-propílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster isobutílico, éster sec-butílico, éster terc-butílico, éster n-pentílico, éster n-hexílico, etc.), y un éster de alquilo más preferido es un éster de alquilo C₁₋₄ (v.g., éster metílico, éster etílico, éster n-propílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster isobutílico, etc.).

25 Una sal del compuesto representado por las fórmulas (A), (E) y (G), una sal de un éster de alquilo de dicho compuesto y una sal del compuesto representado por las fórmulas (B) e (I) son todas ellas preferibles. Y es una sal más preferida una sal hidrosoluble. Una sal adecuada incluye, por ejemplo, una sal de metal alcalino (v.g., potasio, sodio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (v.g., calcio, magnesio, etc.), una sal de amonio y una sal de una amina orgánica farmacéuticamente aceptable (v.g., tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, etc.). Una sal de adición de ácido adecuada incluye, por ejemplo, una sal de ácido inorgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc., o una sal de ácido orgánico, tal como acetato, lactato, tartrato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc. La sal de adición de ácido es preferiblemente una sal hidrosoluble.

35 El compuesto representado por las fórmulas (A), (E) y (G), un éster de alquilo del mismo o una sal del mismo, y el compuesto representado por las fórmulas (B) e (I) o una sal del mismo, pueden convertirse en el correspondiente solvato. Es preferible un solvato no tóxico e hidrosoluble. Un solvato adecuado incluye, por ejemplo, un solvato de agua o de un solvente alcohólico (v.g., etanol, etc.).

40 El compuesto representado por las fórmulas (A), (E) y (G), un éster de alquilo del mismo o una sal del mismo, y el compuesto representado por las fórmulas (B) e (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, pueden convertirse en los correspondientes clatratos de ciclodextrina mediante el método descrito en JP 50.003.362B, JP 52.031.404B o JP 61.052.146B usando α , β o γ -ciclodextrina o una mezcla de éstas. Convirtiéndolos en los correspondientes clatratos de ciclodextrina, aumentan la estabilidad y la solubilidad en agua de los compuestos, y por lo tanto éstos son útiles para su uso en productos farmacéuticos.

Además, se pueden marcar el compuesto representado por las fórmulas (A), (E) y (G), un éster de alquilo del mismo o una sal del mismo, y el compuesto representado por las fórmulas (B) e (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, con un isótopo (v.g., ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I, etc.), etc.

50 **Procedimientos para la preparación de los compuestos implicados en la presente invención**

55 El compuesto representado por las fórmulas (A), (E) y (G), un éster de alquilo del mismo o una sal del mismo, y el compuesto representado por las fórmulas (B) e (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, pueden ser preparados mediante los métodos descritos en la Patente Japonesa N° 3.426.252, en EP 878.465, en la Patente Japonesa N° 3.741.120, en WO2006/121097 y en WO2007/113289, los métodos conocidos descritos en, por ejemplo, JP 52.027.753, JP 55.100.360, WO2003/074483, Synlett 2002, N° 1, 239-242, o Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), un método apropiadamente mejorado o una combinación de estos métodos. Se pueden preparar los otros

antagonistas EP₁ mediante los procedimientos de preparación descritos en los correspondientes documentos o documentos de patente.

Toxicidad

5 Se ha confirmado que los antagonistas EP₁ implicados en la presente invención tienen una baja toxicidad y son suficientemente seguros para su uso como una preparación farmacéutica.

Aplicación para productos farmacéuticos

10 El antagonista EP₁ implicado en la presente invención es efectivo para la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria (v.g., flujo lento, división o aerosolización del flujo de orina, flujo intermitente, hesitación, esfuerzo en la evacuación, goteo terminal, etc.).

15 El antagonista EP₁ implicado en la presente invención puede ser administrado en combinación con otros medicamentos con el fin de

- 20 (1) complementar y/o aumentar el efecto de prevención, tratamiento y/o mejoría de los síntomas,
 (2) mejorar la dinámica y la absorción, disminuyendo así la dosificación, y/o
 (3) aliviar los efectos colaterales.

25 La combinación del antagonista EP₁ implicado en la presente invención y otros medicamentos puede ser administrada como una composición en un producto farmacológico que contenga estos componentes, o puede ser administrada por separado. En el caso de la administración por separado, se pueden administrar simultáneamente o con un lapso de tiempo. La administración con un lapso de tiempo incluye un método en el que se administra en primer lugar el agente de la presente invención y a continuación se administran otros fármacos, y un método en el que se administra primeramente el otro fármaco y a continuación se administra el agente de la presente invención, y se pueden administrar o no por la misma vía.

30 Los otros medicamentos que compensan y/o aumentan el efecto de prevención, tratamiento y/o mejoría de los síntomas de la disuria utilizando el antagonista EP₁ implicado en la presente invención incluyen, por ejemplo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa (v.g., diestigmina, neoestigmina, etc.) o un antagonista de los receptores α_1 (v.g., tamsulosina, prazosina, alfuzosina, naftopidil, urapidil, etc.).

35 La proporción en peso del antagonista EP₁ implicado en la presente invención y otros medicamentos no está particularmente limitada. Arbitrariamente, se pueden administrar en combinación dos o más de los otros medicamentos.

40 En base al mecanismo antes descrito, los otros medicamentos que compensan y/o aumentan el efecto de prevención, tratamiento y/o mejoría de los síntomas de la disuria utilizando el antagonista EP₁ implicado en la presente invención incluyen no sólo los hasta ahora descubiertos, sino también los que se descubran en base al mecanismo antes mencionado.

45 Para utilizar la combinación del antagonista EP₁ implicado en la presente invención y los otros medicamentos para los fines antes descritos, ésta es normalmente administrada sistémica o tópicamente en forma de administración oral o parenteral.

50 La dosificación del antagonista EP₁ implicado en la presente invención varía dependiendo de la edad, el peso corporal, el síntoma, el efecto terapéutico, la vía de administración y el tiempo de tratamiento, ya que los compuestos varían *per se*. En general, las dosificaciones por persona y por administración para un adulto humano son de 1 ng a 100 mg hasta varias veces al día por administración oral. Alternativamente, son de 0,1 ng a 10 mg hasta varias veces al día por administración parenteral, o se administran por vía venosa de manera continua durante 1 a 24 horas al día.

55 Como se ha mencionado anteriormente, la dosificación depende de diversas condiciones, y por ello hay casos en los que pueden ser suficientes dosis inferiores al rango antes especificado o en los que pueden ser necesarias dosis superiores al rango antes especificado.

60 El antagonista EP₁ implicado en la presente invención, o una combinación del antagonista EP₁ implicado en la presente invención y los otros medicamentos, puede ser administrado, por ejemplo, en forma de composiciones sólidas o de composiciones líquidas para administración oral, o de inyecciones, preparaciones externas, supositorios, colirios o inhalantes, cada uno de los cuales son para administración parenteral.

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen tabletas, píldoras, cápsulas, polvos dispersables y gránulos, etc. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

5 En dichas composiciones sólidas para uso oral, se mezclan uno o más principios activos solos o con un excipiente (v.g., lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), un ligante (v.g., hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, metasilicato aluminato de magnesio, etc.), un agente desintegrante (v.g., glicolato de celulosa y calcio, etc.), un lubricante (v.g., estearato de magnesio, etc.), un estabilizador y una ayuda de disolución (v.g., ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), y se formulan luego en una preparación del modo convencional. Si es necesario, se pueden revestir dichas preparaciones con un agente de revestimiento (v.g., sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), o se pueden revestir con dos o más capas de revestimiento. Además, las composiciones sólidas para uso oral incluyen cápsulas de materiales absorbibles, como la gelatina.

15 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires, etc. farmacéuticamente aceptables. En dichas composiciones líquidas, se pueden disolver, suspender o emulsionar uno o más de los principios activos en un diluyente(s) comúnmente utilizado(s) en la técnica (v.g., agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos, etc.). Además de dichos diluyentes, dichas composiciones pueden contener también algunos aditivos, tales como agentes humectantes, agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, aromas, conservantes o agentes tamponantes.

20 Las preparaciones externas para administración parenteral incluyen, por ejemplo, ungüentos, geles, cremas, emplastos, parches, linimentos, agentes atomizados, inhalantes y sprays, etc. Incluyen uno o más principios activos y se preparan por métodos conocidos *per se* o por métodos convencionales.

25 Los ungüentos son preparados por métodos conocidos *per se* o por métodos convencionales. Por ejemplo, se preparan por levigación o fusión de uno o más principios activos y un substrato. El substrato para el ungüento es seleccionado entre substratos conocidos o habituales. Incluye, por ejemplo, un ácido graso superior o un éster de ácido graso superior (v.g., ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster del ácido adípico, éster del ácido mirístico, éster del ácido palmítico, éster del ácido esteárico, éster del ácido oleico, etc.), una cera (v.g., cera de abejas amarilla, spermaceti, ceresina, etc.), un surfactante (v.g., éster de ácido fosfórico de polioxietilén alquil éter, etc.), un alcohol superior (v.g., cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, etc.), un aceite de silicona (v.g., dimetilpolisiloxano, etc.), un hidrocarburo (v.g., petrolato hidrofílico, petrolato blanco, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), un glicol (v.g., etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol, etc.), un aceite vegetal (v.g., aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina, etc.), un aceite animal (v.g., aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano, escualeno, etc.), agua, un acelerador de la absorción y un inhibidor de la irritación. Estos substratos son usados independientemente o como mezcla de dos o más de ellos. Más aún, puede haber un contenido en humectantes, agentes conservantes, estabilizadores, agentes antioxidantes, materiales fragantes, etc..

40 Los geles son preparados por métodos conocidos *per se* o por métodos convencionales. Por ejemplo, se preparan por fusión de uno o más principios activos y un substrato. El substrato para el gel es seleccionado entre substratos conocidos o habituales. Incluye, por ejemplo, un alcohol inferior (v.g., etanol, alcohol isopropílico, etc.), un agente gelificante (v.g., carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, etc.), un agente neutralizante (v.g., trietanolamina, diisopropanolamina, etc.), un surfactante (v.g., monoestearato de polietilenglicol, etc.), una goma, agua, un acelerador de la absorción y un inhibidor de la irritación. Estos substratos son usados independientemente o como mezcla de dos o más de ellos. Más aún, puede haber un contenido en agentes conservantes, agentes antioxidantes, materiales fragantes, etc.

50 Las cremas son preparadas por métodos conocidos *per se* o por métodos convencionales. Por ejemplo, se preparan por fusión o emulsión de uno o más principios activos y un substrato. El substrato para la crema es seleccionado entre substratos conocidos o habituales. Incluye, por ejemplo, un éster de ácido graso superior, un alcohol inferior, un hidrocarburo, un polialcohol (v.g., propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), un alcohol superior (v.g., 2-hexildecanol, cetanol, etc.), un agente emulsionante (v.g., polioxietilén alquil éter, éster de ácido graso, etc.), agua, un acelerador de la absorción y un inhibidor de la irritación. Estos substratos son usados independientemente o como mezcla de dos o más de ellos. Más aún, puede haber un contenido en agentes conservantes, agentes antioxidantes, materiales fragantes, etc.

60 Los emplastos son preparados por métodos conocidos *per se* o por métodos convencionales. Por ejemplo, se preparan por fusión de uno o más principios activos y un substrato, y luego, después de amasarlos, se depositan sobre un medio de soporte. El substrato para el emplasto es seleccionado entre substratos conocidos o habituales. Incluye, por ejemplo, un agente espesante (v.g., ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma acacia, almidón, gelatina, metilcelulosa, etc.), un agente humectante (v.g., urea, glicerina, propilenglicol, etc.), un agente de relleno (v.g., caolín, óxido de zinc, talco, calcio, magnesio, etc.), agua, un agente solubilizante, un espesante y un inhibidor de la irritación. Estos substratos son usados independientemente o como mezcla de dos o más de ellos. Más aún,

puede haber un contenido en agentes conservantes, agentes antioxidantes, materiales fragantes, etc.

Los parches son preparados por métodos conocidos *per se* o por métodos convencionales. Por ejemplo, se preparan por fusión de uno o más principios activos y un substrato, y se depositan luego sobre un medio de soporte.

5 El substrato para el parche es seleccionado entre substratos conocidos o habituales. Incluye, por ejemplo, un substrato polimérico, una grasa, un ácido graso superior, un espesante y un inhibidor de la irritación. Estos substratos son usados independientemente o como mezcla de dos o más de ellos. Más aún, puede haber un contenido en agentes conservantes, agentes antioxidantes, materiales fragantes, etc.

10 Los linimentos son preparados por métodos conocidos *per se* o por métodos convencionales. Por ejemplo, se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más principios activos en uno o más seleccionados entre agua, alcohol (*v.g.*, etanol, polietilenglicol, etc.), un ácido graso superior, una glicerina, un jabón, un agente emulsionante, un agente suspensor, etc. Los linimentos pueden contener además agentes conservantes, agentes antioxidantes, materiales fragantes, etc.

15 Los agentes atomizados, los inhalantes y los sprays pueden incluir, además de un diluyente comúnmente empleado, un estabilizador, tal como bisulfito de sodio, y un tampón para impartir isotonicidad, por ejemplo un agente isotónico, tal como cloruro de sodio, citrato de sodio o ácido cítrico.

20 Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones y formas sólidas que se disuelven o suspenden en un solvente para inyección antes de su utilización. Dichas inyecciones son usadas disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más principios activos en un solvente. Los solventes incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección, suero fisiológico, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol, tal como etanol, o una mezcla de los mismos. Las inyecciones pueden además incluir algunos aditivos, tales como agentes estabilizantes, adyuvantes de solución (*v.g.*, ácido glutámico, ácido aspártico, POLYSORBATE 80 (marca registrada), etc.), agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes calmantes, agentes tamponantes, conservantes y similares. Dichas inyecciones pueden ser producidas por esterilización en una etapa final o pueden ser preparadas mediante una manipulación aséptica. Alternativamente, también se pueden fabricar como formas sólidas estériles, por ejemplo productos liofilizados, que pueden disolverse en agua estéril o algún(os) otro(s) diluyente(s) estéril(es) para inyección antes de su uso.

35 Las inhalantes para administración parenteral incluyen aerosoles, polvos para inhalación o líquidos para inhalación. Los líquidos para inhalación pueden ser disueltos o suspendidos en agua u otro solvente apropiado antes de su uso. Dichos inhalantes son preparados por métodos conocidos *per se*. Por ejemplo, los líquidos para inhalación son preparados usando aditivos apropiados, tales como un antiséptico (*v.g.*, cloruro de benzalconio, un éster del ácido para-hidroxibenzoico, etc.), un agente colorante, un agente tamponante (*v.g.*, fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un agente isotonzante (*v.g.*, cloruro de sodio, glicerina concentrada, etc.), un agente espesante (*v.g.*, un polímero de carboxivinilo, etc.) o un acelerador de la absorción, etc., de ser necesario.

40 Los polvos para inhalación son preparados usando aditivos apropiados, tales como un agente lubricante (*v.g.*, ácido estearínico y su sal, etc.), un agente ligante (*v.g.*, almidón, dextrina, etc.), un agente diluyente (*v.g.*, lactosa, celulosa, etc.), un agente colorante, un antiséptico (*v.g.*, cloruro de benzalconio, un éster del ácido para-hidroxibenzoico, etc.), un acelerador de la absorción, etc., de ser necesario.

45 En caso de administrar líquidos para inhalación, normalmente se usa un spray (*v.g.*, atomizador, nebulizador), y, en caso de administrar polvos para inhalación, normalmente se usa un aparato para administración por inhalación de agentes en polvo.

50 Las otras composiciones para administración parenteral incluyen supositorios para administración intrarrectal y pesarios para administración vaginal, cada uno de los cuales contiene uno o más de los principios activos y se prepara por métodos conocidos *per se*.

Ejemplos

55 A partir de aquí, aunque la presente invención es detallada mediante ejemplos y ejemplos de formulación, la presente invención no se limita a éstos. En los siguientes ejemplos, se pueden cambiar diversas condiciones en la medida en que no se desvíen del alcance de esta invención. Se emplean métodos convencionales basados en las técnicas biológicas básicas para las diversas operaciones de los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Medición de la actividad antagonista EP₁

Se sembraron células que expresaban el receptor EP₁ de ratón a razón de 10⁴ células/pocillo en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante 2 días con un 10% de suero bovino fetal (FBS)/Medio de Eagle Modificado alfa (α MEM) en una incubadora (37°C, 5% de CO₂). Se lavaron las células con tampón fosfato y se añadió luego tampón de carga (10% FBS/ α MEM que contenía Fura2/AM (5 μ M), indometacina (20 μ M) y probenecid (2,5 mM)) a cada pocillo, y se dejó que las células reposaran durante 1 hora. Se desechó el tampón de carga de cada pocillo y se añadió a cada pocillo tampón de ensayo (Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS) que contenía indometacina (2 μ M), probenecid (2,5 mM), HEPES-NaOH (10 mM) y un 1% (p/v) de seroalbúmina bovina), y se dejaron las placas a temperatura ambiente en una habitación oscura durante 1 hora. A continuación, se añadieron los compuestos de la presente invención (10 μ L) o PGE₂ (10 μ L) preparados con tampón de ensayo a cada pocillo y se midieron las concentraciones de calcio intracelular usando un sistema de cribado de fármacos por fluorescencia (FDSS-4000, Hamamatsu Photonics K.K.). Se monitorizaron los cambios en la razón de la intensidad de fluorescencia a 500 nm en las células expuestas a dos longitudes de onda de excitación alternantes como cambios en las concentraciones de calcio intracelular.

Se calcularon los valores de la CI₅₀ en base al índice de inhibición de la respuesta del aumento en las concentraciones de calcio intracelular inducido por PGE₂ (100 nM) y se utilizaron como índice de la actividad antagonista EP₁. Los resultados son mostrados en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Compuestos	CI ₅₀ (μ M)
Compuesto A	0,0069
Compuesto B	0,0093
Compuesto C	0,0078
Compuesto D	0,0072
Compuesto E	0,021
Compuesto F	0,0041
Compuesto G	0,025
Compuesto H	0,0073
Compuesto I	0,0092
Compuesto J	0,0049
Compuesto K	0,0037
Compuesto L	0,0071

Ejemplo 2: Evaluación en un modelo animal de la disuria inducida por infusión intravesical de trifosfato de adenosina (en adelante, aquí abreviado como ATP)

Después de administrarles anestesia con clorhidrato de ketamina (de 15 a 20 mg/kg), se fijaron monos cinomolgos macho (11 años, 3 machos (el símbolo "o" en la fig. 1 y la fig. 2 representa a cada individuo)) sobre una masa de operaciones estereotáxica. Se conectó la parte superior de un catéter vesical a un transductor de presión a través de una llave de paso de tres vías y se registró la presión intravesical usando un amplificador de distorsión y un registrador. Se conectaron los otros extremos de la llave de tres vías a una jeringa para infusión intravesical, a la que se conectó una bomba de infusión, y a un tubo de extensión que suministraba suero fisiológico para eliminar la orina residual de la vejiga.

Se infundió suero fisiológico en la vejiga a un ritmo de infusión de 1,5 a 7,0 ml/min e, inmediatamente después de completarse la evacuación, se dio por finalizada la infusión intravesical y se eliminó la orina residual (en adelante, se asumen aquí los anteriores procedimientos por cistometría simple.), y se repitieron los procedimientos. Después de repetir la cistometría simple con el suero fisiológico dos o más veces, se repitió una cistometría simple con una solución de ATP (de 0,01 a 1,0 mmol/l) dos o más veces. Y, tras administración subcutánea del compuesto A (0,1 mg/1 ml/kg), se realizó una cistometría simple usando una solución de ATP. Se calcularon el flujo urinario (volumen evacuado por tiempo de evacuación (ml/s)) y el índice de orina residual (volumen de orina residual por volumen evacuado (%)) para cada cistometría simple antes de la perfusión de ATP, después de la perfusión de ATP y después de la perfusión de ATP realizada tras la administración del compuesto A. En la fig. 1 y en la fig. 2 se muestran los resultados.

El compuesto A recuperó el flujo urinario disminuido por el ATP y redujo el índice de orina residual.

Ejemplo de formulación 1:

5 Se mezclaron ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-ioximetil]benzoico (5,0 g), carboximetilcelulosa calcio (20 g), estearato de magnesio (10 g) y celulosa microcristalina (920 g) según un método convencional y se troquelaron, para obtener 10.000 tabletas con un contenido en principio activo de 0,5 mg cada una.

Ejemplo de formulación 2:

10 Se mezclaron ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-ioximetil]benzoico (2,0 g), manitol (500 g) y agua destilada (10 l) según un método convencional y se esterilizó la solución según un método convencional, seguido de rellenado de viales con un contenido de 1 ml cada uno y de liofilización según un método convencional, para obtener 10.000 viales con un contenido en principio activo de 0,2 mg cada uno.

15 **Aplicabilidad industrial**

El antagonista EP₁ de la presente invención es efectivo para la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria (v.g., flujo lento, división o aerosolización del flujo de orina, flujo intermitente, hesitación, esfuerzo en la evacuación, goteo terminal).

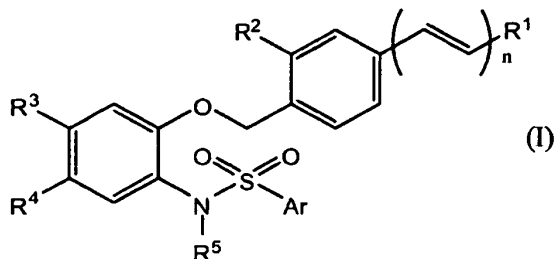
20 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 muestra el flujo urinario (ml/s) antes de la perfusión de ATP (línea basal), después de la perfusión de ATP (ATP) y después de la perfusión de ATP realizada tras la administración del compuesto A (compuesto A).

25 La Fig. 2 muestra el índice de orina residual (%) antes de la perfusión de ATP (línea basal), después de la perfusión de ATP (ATP) y después de la perfusión de ATP realizada tras la administración del compuesto A (compuesto A).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria, consistente en un compuesto representado por la fórmula (I):



donde R^1 representa $-COOR^{1-1}$, donde R^{1-1} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , 5-tetrazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, $-CH_2OH$ o 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi o cloro;

R^3 y R^4 representan una combinación de (1) metilo y metilo, (2) metilo y cloro, (3) cloro y metilo o (4) trifluorometilo y un átomo de hidrógeno, o

R^3 y R^4 forman (5) ciclopenteno, (6) ciclohexeno o (7) un anillo de benceno junto con el átomo de carbono al que se unen;

R^5 representa isopropilo, isobutilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopropilmetilo, metilo, etilo, propilo, 2-propenilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo;

Ar representa tiazolilo eventualmente sustituido por un residuo de metilo, piridilo o 5-metil-2-furilo;

n es 0 ó 1, donde n es 0 en los casos en que R^1 es 5-tetrazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo o 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo,

una sal del mismo o un solvato del mismo.

2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde el compuesto representado por la fórmula (I) es ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico o ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico.

3. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde el síntoma de la disuria es flujo lento, división o aerosolización del flujo de orina, flujo intermitente, hesitación, esfuerzo en la evacuación y/o goteo terminal.

4. El compuesto para uso según la reivindicación 1, que tiene una acción contráctil sobre el músculo detrusor y una acción debilitadora sobre la resistencia a la salida de la vejiga.

5. El compuesto para uso según la reivindicación 1, que aumenta el flujo urinario y/o reduce el índice de orina residual.

6. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde se usa el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo en combinación con un antagonista de los receptores α_1 y/o un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

7. Un medicamento para uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejoría de los síntomas de la disuria, cuyo medicamento incluye una combinación de un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo y un antagonista de los receptores α_1 y/o un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Fig. 1

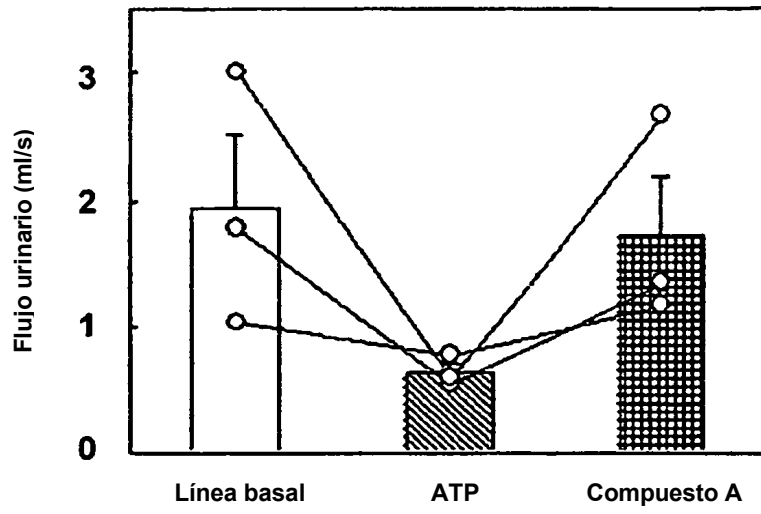


Fig. 2

