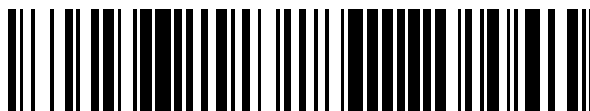


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 097**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)
C07C 311/14 (2006.01)
C07C 311/19 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)
C07C 311/47 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2007 E 07792264 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2050446**

54 Título: **Compuesto de sulfonamida o sal del mismo**

30 Prioridad:

10.08.2006 JP 2006218923

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

11.06.2014

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME
CHUO-KU, , TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KUBOTA, HIDEKI;
TODA, SUSUMU;
TSUKAMOTO, ISSEI;
FUKUDA, YUTA;
WAKAYAMA, RYUTARO;
ONO, KAZUKI;
WATANABE, TORU y
AZAMI, HIDENORI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 467 097 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 de sulfonamida o sal del mismo

- 5 La presente invención se refiere a un antagonista del receptor EP1 útil como agente terapéutico para un síntoma del tracto urinario inferior. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido en la reivindicación 1, que es útil como antagonista del receptor EP1.

10 Técnica antecedente

La vejiga hiperactiva que es una de las enfermedades que dan lugar a un síntoma de tracto urinario inferior, se refiere a una afección clínica que muestra urgencia urinaria independientemente de la presencia o ausencia de incontinencia, que normalmente se acompaña de frecuencia urinaria y frecuencia urinaria nocturna (Documento no patente 1). Para el tratamiento de la enfermedad, actualmente se utiliza principalmente un agente anticolinérgico, y resulta que se da como un tratamiento constante. Sin embargo, se ha informado de que es difícil utilizar el agente anticolinérgico en pacientes con hiperplasia prostática o pacientes ancianos debido a que se sabe que produce efectos secundarios tales como sequedad de la boca, estreñimiento y visión borrosa, así como un riesgo de retención urinaria. Además, hay pacientes que no muestran mejoría con el agente anticolinérgico. De los hechos anteriores se desprende que hay una gran expectación por un fármaco con un nuevo mecanismo de acción para tratar la vejiga hiperactiva.

La Prostaglandina E₂ (PGE₂) es una sustancia bioactiva, que tiene como precursor el ácido araquidónico, y se sabe que participa en la regulación de funciones del cuerpo por medio de 4 subtipos de receptores acoplados a receptores de proteína G, es decir, EP1, EP2, EP3, y EP4.

Se ha sabido que la instilación intravesical de PGE₂ da como resultado una fuerte urgencia urinaria y reducción de la capacidad de la vejiga en seres humanos (Documento no Patente 2), y que da como resultado la reducción de la capacidad de la vejiga en la rata (Documento no Patente 3). En consecuencia, se ha sugerido que hay una posibilidad de que la PGE₂ tenga una influencia en la función del tracto urinario inferior. Recientemente, se ha informado de que la administración de un antagonista del receptor EP1 a un modelo de rata con una lesión en la médula espinal es útil para mejorar la función urinaria (Documento no Patente 4), y se ha sugerido que la función urinaria anormal en un modelo de ratón con estrechez uretral se pierde en el receptor EP1 de ratones knock-out, y que la instilación intravesical de PGE₂ muestra hiperactividad de la función urinaria anormal (Documento Patente 1). En base a esto, se cree que el antagonista del receptor EP1 es útil como remedio para un síntoma del tracto urinario inferior.

Además, el antagonista del receptor EP1 tiene un mecanismo de acción tal que se espera que se eviten los efectos secundarios particulares causados por un agente anticolinérgico, y que haga efecto sobre los pacientes que no muestran mejoría con el agente anticolinérgico. Además, se espera que este agente mejore ciertos síntomas más, actuando sobre los nervios sensitivos. Además, se ha informado de que este agente mejora el cuadro clínico sin disminuir la eficacia urinaria en un modelo de rata con lesión de la médula espinal (Documento no Patente 5), y por tanto se espera que se administre con seguridad en pacientes con hipertrofia prostática o paciente ancianos.

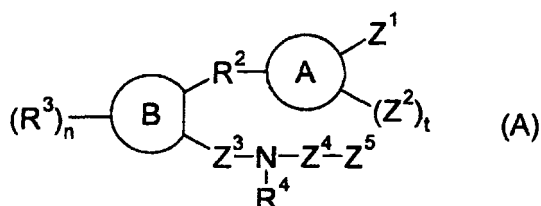
Además, se conoce ampliamente que la PGE₂ se produce localmente debido a la inflamación o daño tisular, y potencia la reacción inflamatoria así como participa en producir fiebre y dolor. Recientemente, se ha sabido que un antagonista del receptor EP1 muestra una eficacia en modelos animales con dolores de varios tipos tales como dolor inflamatorio (Documento no Patente 6), dolor postoperatorio (Documento no Patente 7), y dolor neuropático (Documento de Patente 8). También hay un informe sobre el efecto clínico de la administración del antagonista del receptor EP1 sobre el dolor visceral producido por el ácido clorhídrico (Documento no Patente 9). A partir de estos, se cree que el antagonista del receptor EP1 también es útil como remedio de varios dolores.

Además, se ha descubierto que el antagonista del receptor EP1 tiene un efecto inhibitor sobre los focos de criptas aberrantes de la mucosa del colon y la formación de pólipos intestinales (Documento Patente 2), por lo tanto se cree que es útil como un remedio para el cáncer de colon, el cáncer de vejiga, el cáncer de próstata, o similares.

Como un compuesto de sulfonamida que tiene una actividad antagonista del receptor EP1, por ejemplo, se han indicado compuestos mencionados en los Documentos de Patente 3 y 4.

60 El Documento de Patente 3 desvela un compuesto representado por la fórmula (A):

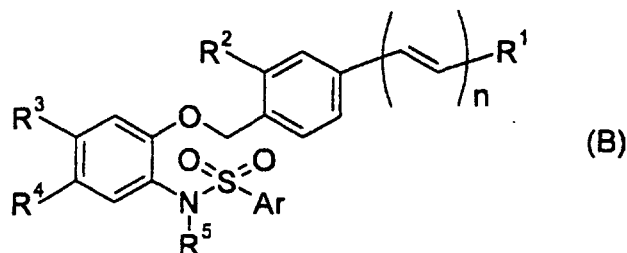
[Fórmula quím. 1]



(donde cada uno de A y B representa independientemente un anillo de carbono C5 a 15 o un heterociclo de 5 a 7 miembros, Z³ representa un enlace sencillo o alquileo C1 a 4, Z⁴ representa SO₂ o CO, R² representa un enlace amida, -O-alquileo C1 a 4, o similar, R⁴ representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1 a 8, alquienilo C2 a 8 o alquinilo C2 a 8, (3) alquilo C1 a 6 sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en COOZ⁸, CONZ⁹Z¹⁰, OZ⁸ y alcoxi C1 a 4, (4) cicloalquilo C3 a 7, o (5) alquilo C1 a 4, alquienilo C2 a 4 o alquinilo C2 a 4, cada uno de los cuales sustituido con fenilo o cicloalquilo C3 a 7, y adicionalmente, cada uno de Z⁸, Z⁹ y Z¹⁰ representa independientemente hidrógeno o alquilo C1 a 4. Para los demás símbolos, puede hacerse referencia a la publicación).

Sin embargo, no hay una divulgación específica del ingrediente activo representado por la fórmula (II-A) que es un ingrediente activo de la presente invención.

Además, el Documento de Patente 4 desvela un compuesto representado por la fórmula (B).

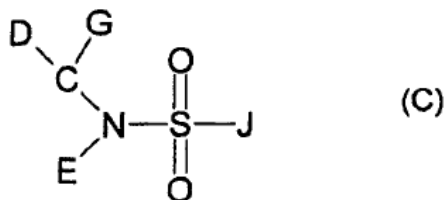


(donde R⁵ representa isopropilo, isobutilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopropil metilo, metilo, etilo, propilo, 2-propenilo, o 2-hidroxi-2-metil propilo. Como los demás símbolos, puede hacerse referencia a la publicación).

Sin embargo, tiene una estructura básica diferente de la del ingrediente activo representado por la fórmula (II-A) que es un ingrediente activo de la presente invención, ya que R⁵ no tiene estructura amida.

Además, como el compuesto de sulfonamida, por ejemplo, se han indicado compuestos mencionados en los Documentos de Patente 5 a 8.

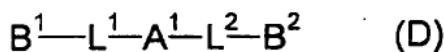
El Documento Patente 5 desvela que un compuesto representado por la fórmula (C) que incluye una amplia variedad de compuestos tiene una actividad inhibidora contra la producción de una proteína β amiloide, y es útil para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, o similar.



(para los símbolos de la fórmula, véase la publicación)

Sin embargo, no hay una descripción sobre una actividad antagonista del compuesto sobre el receptor EP1, ni tampoco una divulgación específica del compuesto (II-A) de la presente invención.

Además, el Documento Patente 6 desvela que un compuesto representado por la fórmula (D) incluye una amplia variedad de compuestos que tienen actividad antagonista del receptor farnesoide-X (FXR), y es útil para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la anomalía del colesterol, obesidad, diabetes, o similares.

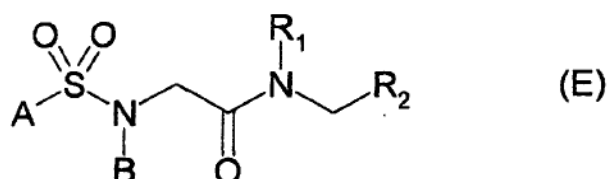


(para los símbolos de la fórmula, véase la publicación)

- 5 Sin embargo, no hay descripción de la actividad antagonista del compuesto sobre el receptor EP1, ni tampoco una divulgación específica del compuesto (II-A) de la presente invención.

Además, el Documento Patente 7 desvela que un compuesto representado por la fórmula (E) tiene actividad antagonista del receptor de la orexina, y es útil para el tratamiento de trastornos del sueño, trastornos relacionados con el estrés, o similares.

10



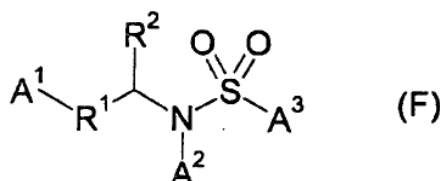
(para los símbolos de la fórmula, véase la publicación)

15

Sin embargo, no hay ninguna descripción de una actividad antagonista del compuesto sobre el receptor EP1, ni tampoco divulgación específica del compuesto (II-A) de la presente invención.

Además, el Documento Patente 8 desvela que un compuesto por la fórmula (F) tiene una actividad inhibidora de la diacilglicerol acil transferasa (DGAT), y es útil para el tratamiento o prevención de la obesidad, hiperlipidemia, diabetes, o similares.

20



(para los símbolos de la fórmula, véase la publicación)

25

Sin embargo, no hay ninguna descripción de actividad antagonista del compuesto sobre el receptor EP1, ni tampoco divulgación específica del compuesto (II-A) de la presente invención.

- 30 Además se conocen, el metil 4-([N- [(4-fluorofenil) sulfonil]-N-(2-metoxifenil) glucil] amino} metil) benzoato (Número de Registro: 851172-09-3; por ejemplo, nombre del Catálogo: Aurora Screening Library, Pedido N° kend-0100022), y N²-[(4-chlorofenil) sulfonil]-N2-(2, 5-difluorofenil)-N-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il) bencil]-D-alaninamida (Documento Patente 5, Ejemplo 635) que tienen actividad inhibidora de la producción de la proteína β amiloide.

- 35 Sin embargo, no hay informes de la actividad antagonista de estos compuestos sobre el receptor EP1.

[Documento no Patente 1] "Neurolourology and Urodynamics", (Inglaterra), 2002, Vol. 21, p. 167-78

[Documento no Patente 2] "Urological Research", (EE. UU.), 1990, Vol. 18, N° 5, p. 349-52

[Documento no Patente 3] "The Journal of Urology", (EE. UU.), junio 1995, Vol. 153, N° 6, p. 2034-8

- 40 [Documento no Patente 4] "Journal of The Japanese Urological Association", febrero 2001, Vol. 92, N° 2, p. 304

[Documento no Patente 5] "The 89th Annual Meeting of The Japanese Urological Association", Kobe, 2001, MP-305

[Documento no Patente 6] "Anesthesiology", (EE. UU.), noviembre 2002, Vol. 97, N° 5, p. 1254-62

[Documento no Patente 7] "Anesthesia and Analgesia", (EE. UU.), diciembre 2002, Vol. 95, N° 6, p. 1708-12

- 45 [Documento no Patente 8] "Anesthesia and Analgesia", (EE. UU.), octubre 2001, Vol. 93, N° 4, p. 1012-7

[Documento no Patente 9] "Gastroenterology", enero 2003, Vol. 124, N° I, p. 18-25

[Documento Patente 1] US 2005/0020646

[Documento Patente 2] WO 00/069465

[Documento Patente 3] WO 98/027053

- 50 [Documento Patente 4] WO 02/07256

[Documento Patente 5] WO 00/050391

[Documento Patente 6] WO 02/020463

[Documento Patente 7] WO 04/033418

[Documento Patente 8] Publicación de Solicitud de Patente Japonesa N° 2005-206492

- 5 El documento EP-1 642 594 A1 desvela antagonistas de EP1 y EP3 que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades del tracto urinario cuando se utilizan en combinación. Los antagonistas de EP1 son diferentes, en su estructura, del compuesto (II-A) de la invención.

Divulgación de la invención

10

Problemas a resolver por la invención

15

Como se ha descrito anteriormente, los remedios convencionales para un síntoma del tracto urinario inferior no son satisfactorios desde el punto de vista de su eficacia, seguridad y similares, y por tanto existe una fuerte necesidad de un remedio muy eficaz y seguro para un síntoma del tracto urinario inferior.

Medios para resolver los problemas

20

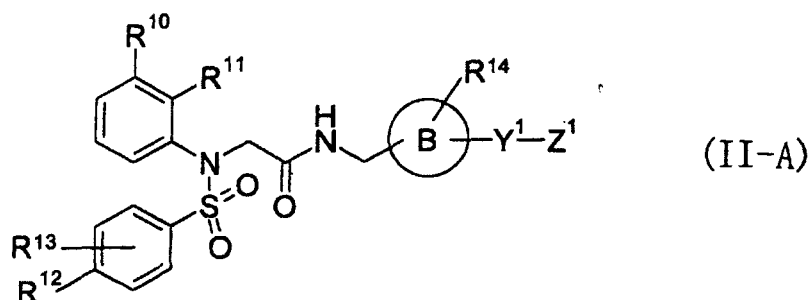
Como se ha descrito anteriormente, se espera que un antagonista del receptor EP1 sea un remedio muy seguro para un síntoma del tracto urinario inferior con pocos efectos secundarios tales como sequedad de boca y retención urinaria. Por lo tanto, los presentes inventores han estudiado extensamente un compuesto que tiene una actividad antagonista del receptor EP1, esperando proporcionar un compuesto que sea útil para el tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior, o similar. Como resultado, han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (I) como principio activo de la presente invención tiene una potente actividad antagonista del receptor EP1, y de esta manera se completa la presente invención.

25

Es decir, la presente invención se refiere a los siguientes.

30

[1] Un compuesto de sulfonamida representado por la fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



donde los símbolos tienen los siguientes significados:

35

R¹⁰ a R¹²: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno halógeno,

alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆ o -CN,

R¹³: R⁰, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆ o -CN,

Anillo B: un anillo de benceno o un anillo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros,

R¹⁴: R⁰, halógeno o -OR⁰,

40

R⁰: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno H o alquilo C₁₋₆,

Y¹: un enlace sencillo, alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₂₋₆ o -O-alquilen C₁₋₆, y

Z¹: ácido carboxílico, -CO-NH-SO₂-R, -SO₂-NH-CO-R, tetrazol o 5-oxo-1,2,4-oxadiazol, y

R: alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₆ y -O-CO-alquilo C₁₋₆. Los mismos se aplicarán en lo sucesivo en este documento.

45

[2] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha descrito en [1], que se selecciona entre el grupo que consiste en

ácido 4-[[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,

ácido 3-[[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,

ácido 3-[[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-clorofenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,

50

ácido 3-[[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]fenoxiacético,

4-[[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida,

ácido 3-[[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-cianofenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,

ácido 3-[[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,

4-[[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida,

55

ácido 3-[[[N-(2,3-diclorofenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,

ácido 3-[[N-(3-cloro-2-metoxifenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[[N-(3-bromo-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-etilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-etilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,
 5 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]cinnámico,
 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]fenil]propiónico,
 ácido 5-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]tiofeno-3-carboxílico,
 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-etilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]cinnámico,
 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]cinnámico,
 10 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-clorofenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]cinnámico,
 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]fenil]propiónico,
 ácido 3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(2-fluoro-4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]benzoico,
 ácido 2-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico,
 ácido 4-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]tiofeno-2-carboxílico,
 15 ácido (2S)-2-{3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]fenoxi}propiónico, y
 ácido (2R)-2-{3-[[N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil]amino]metil]fenoxi}propiónico.

[3] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se ha descrito en [1] como un ingrediente activo.

Se definen compuestos de la invención y usos médicos preferidos adicionales en las reivindicaciones 3 a 9 y 13 a 16.

[4] La composición farmacéutica como se describe en [3] que es un agente terapéutico para un síntoma del tracto urinario inferior.

[5] La composición farmacéutica como se describe en [4], en donde la enfermedad que da lugar a un síntoma del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, contractura del cuello de la vejiga, cistitis, o prostatitis.

[6] Un uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable el mismo como se describe en [1], para la fabricación de un agente para el tratamiento de un síntoma de tracto urinario inferior.

[7] El uso como se describe en [6], en donde la enfermedad que da lugar a un síntoma del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, contractura del cuello vesical, cistitis, o prostatitis.

Efecto de la invención

El compuesto representado por la fórmula (II-A) que es un ingrediente activo de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una potente actividad antagonista del receptor EP1, y en consecuencia, es útil como remedio para enfermedades asociadas con un receptor EP1, en particular, un síntoma del tracto urinario inferior.

Mejor modo de realizar la invención

En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describirá en más detalle.

En la memoria descriptiva, el término "C₁₋₆" significa una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo en este documento se denomina simplemente C₁₋₆), a menos que se mencione específicamente otra cosa.

El "alquilo C₁₋₆" se refiere a alquilo C₁₋₆. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Es preferiblemente alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y más preferiblemente metilo, etilo o isopropilo.

El "alquileo C₁₋₆" se refiere a un grupo divalente en el que se retira un hidrógeno en cualquier posición de alquilo C₁₋₆. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen metileno, etileno, metilmetileno, dimetilmetileno y trimetileno. Se prefiere metileno, etileno o trimetileno, y es más preferido metileno o etileno.

El "alquilenilo C₂₋₆" se refiere a alquilenilo inferior C₂₋₆ que tiene dobles enlaces en cualquier posición. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen vinileno, propenileno, 1-butenileno y 2-butenileno. Se prefiere vinileno.

El "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I. Se prefiere F, Cl o Br.

El "halógeno-alquilo C₁₋₆" se refiere al "alquilo C₁₋₆", como se ha definido anteriormente, en el que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno se sustituyen con el mismo o diferente uno o más "halógeno" como se ha definido anteriormente. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

El "anillo heteroaromático" monocíclico de 5 ó 6 miembros se refiere a un anillo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Específicamente, los ejemplos del

mismo incluyen piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol y tiadiazol.

El "-CO₂H" es un ácido carboxílico.

5 Ejemplos de R en acil sulfonamida (-CO-NH-SO₂-R o -SO₂-NH-CO-R) son alquilo C₁₋₆ que pueden sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₆ y -O-CO-alquilo C₁₋₆.

10 La expresión "puede sustituirse" significa que "no está sustituido", o "está sustituido con los mismos o diferentes de 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes".

Además, en el caso en el que existe una pluralidad del grupo como en R⁰ en -N(R⁰)₂, o similar, cada grupo (R⁰ en este caso) puede ser igual o diferente entre sí.

15 El compuesto de la presente invención puede existir a veces en forma de un isómero geométrico o un tautómero, dependiendo del tipo de los sustituyentes. La presente invención incluye una forma aislada y una mezcla de estos isómeros.

20 El compuesto de la presente invención puede tener carbonos asimétricos, y correspondientemente, existen en forma de isómeros ópticos, tal como una forma (R) y una forma (S). El compuesto de la presente invención incluye tanto una mezcla como una forma aislada de estos isómeros ópticos.

25 El compuesto de la presente invención puede formar una sal con un ácido o una base, dependiendo del tipo de los sustituyentes. Estas sales son las sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico; con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; y con bases
30 orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, y sales de amonio.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos, solvatos y sustancias polimórficas del compuesto o una sal de los mismos de la presente invención.

35 (Procesos de Producción)

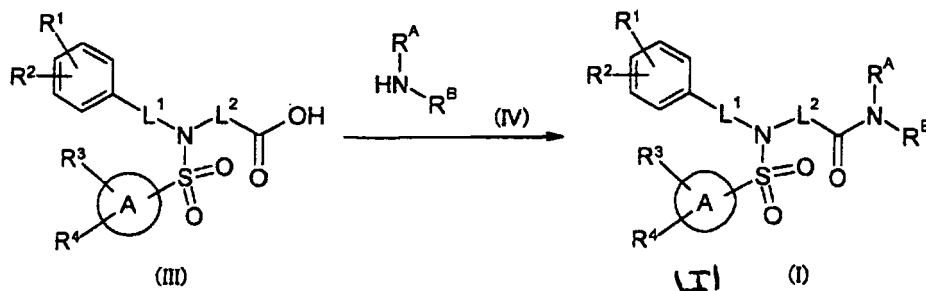
El compuesto de la presente invención, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden prepararse aplicando diversos métodos sintéticos conocidos, por el uso de las características basadas en sus estructuras básicas o el tipo de los sustituyentes. Además, dependiendo del tipo de los grupos funcionales, a veces es eficaz
40 desde el punto de vista de las técnicas de preparación proteger el grupo funcional con un grupo protector adecuado, o reemplazarlo por un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional, durante las etapas desde los materiales de partida a los intermedios. Ejemplos de un grupo funcional de este tipo incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y ejemplos de un grupo protector de este tipo incluyen los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", editado por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (Estados Unidos), 3ª edición,
45 John Wiley & Sons, 1999, que pueden seleccionarse opcionalmente y usarse en respuesta a las condiciones de reacción. Mediante un método de este tipo, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para realizar la reacción y, después, si se desea, eliminando el grupo protector o convirtiéndolo en un grupo deseado.

50 Además, puede prepararse un profármaco del compuesto de la presente invención introduciendo un grupo específico durante las etapas desde los materiales de partida a los intermedios, de un modo similar a los grupos protectores que se han mencionado anteriormente, o realizando la reacción con el compuesto obtenido de la presente invención. La reacción puede realizarse empleando un método conocido para un experto en la técnica, tal como esterificación común, amidación y deshidratación.

55 A continuación en este documento, se describen los procesos de producción representativos de los compuestos de la presente invención. Además, los procesos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

60

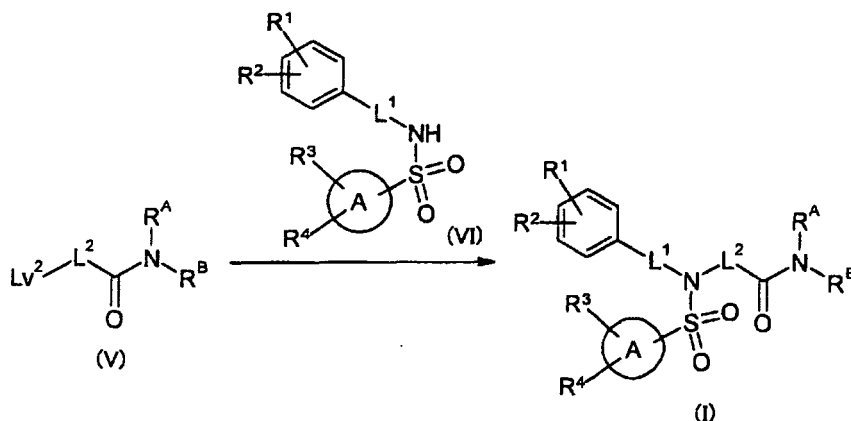
(Proceso de Producción 1)



Esta etapa es un proceso para preparar el compuesto (I) haciendo reaccionar un compuesto (IV) con un compuesto (III) o un derivado reactivo del mismo. Ejemplos del derivado reactivo incluyen un haluro de ácido (cloruro de ácido, bromuro de ácido o similares), un anhídrido de ácido (anhídridos de ácido mixtos obtenidos por la reacción con clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de bencilo, clorocarbonato de fenilo, ácido p-toluenosulfónico, ácido isovalérico o similares, o anhídridos de ácido simétricos), un éster activo (un éster que puede prepararse usando un fenol que puede estar sustituido con un grupo aceptor de electrones (por ejemplo, un grupo nitro, un átomo de flúor o similar), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HONSu) o similar), un éster de alquil C_{1-6} , y una azida de ácido. Estos derivados reactivos pueden producirse mediante métodos convencionales. La reacción puede realizarse usando equimolares del compuesto de ácido carboxílico (III) o un derivado reactivo del mismo y el compuesto (IV), o uno de ellos en una cantidad en exceso, de refrigeración a calentamiento en un disolvente inerte de reacción, tal como hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), acetato de etilo y acetonitrilo. Dependiendo del tipo de los derivados reactivos, a veces es ventajoso al promover la reacción suavemente realizar la reacción en presencia de una base (preferiblemente, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares). La piridina también puede servir como un disolvente.

Cuando se usa un ácido carboxílico libre, es deseable usar un agente de condensación (N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (WSC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), carbonato de N,N'-disuccinimidilo, un reactivo Bop (fabricado por Aldrich, Estados Unidos), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), acida del ácido difenilfosfórico (DPPA), oxiclورو de fósforo, triclورو de fósforo, trifenilfosfina/N-bromosuccinimida o similares), y si se desea, un aditivo (por ejemplo, HONSu y HOBt).

(Proceso de Producción 2)

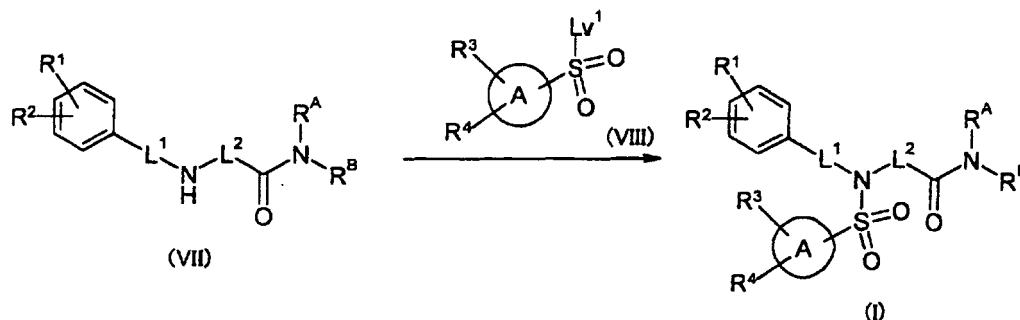


(donde Lv^2 representa un grupo saliente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento).

Esta etapa es un proceso para preparar el compuesto (I) alquilando un compuesto (VI) a un compuesto (V) con un grupo saliente. El grupo saliente representado por Lv^2 puede ser cualquier grupo saliente que se usa generalmente en la reacción de sustitución nucleófila, y, a este respecto, puede usarse adecuadamente halógeno, tal como cloro y bromo; sulfonilo, tal como metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y trifluorometanosulfonilo; sulfonilo, tal como alquilsulfonilo y arilsulfonilo inferior; y similares. Como la reacción de alquilación de esta etapa, puede emplearse la alquilación usada generalmente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, puede realizarse de la temperatura ambiente a calentamiento a reflujo sin disolvente o en un disolvente inerte de reacción, tal como los hidrocarburos aromáticos que se han mencionado anteriormente, tal como benceno, tolueno y xileno, ésteres, tales como acetato de etilo, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y dioxano, hidrocarburos halogenados, tales como

diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, DMF, DMA, NMP, dimetilsulfóxido (DMSO), y acetonitrilo, o en un disolvente tal como alcoholes o similares. Dependiendo de los compuestos, a veces es ventajoso para promover suavemente la reacción realizar la reacción en presencia de la reacción en presencia de una base orgánica (se usa adecuadamente trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares),
 5 o una base de sal metálica (se usa adecuadamente carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico, terc-butoxido potásico o similares).

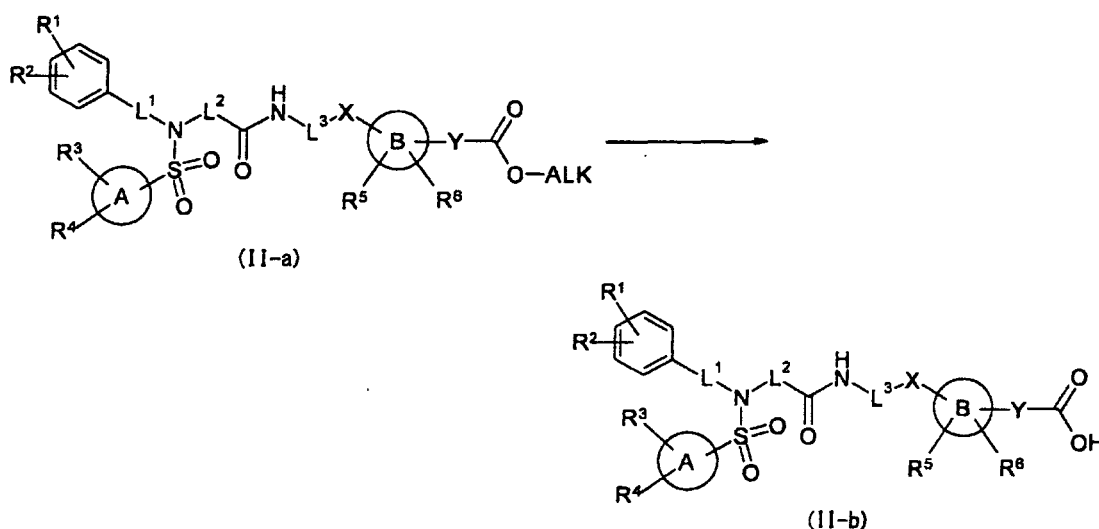
(Proceso de Producción 3)



10 (donde Lv^1 representa un grupo saliente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento).

Esta etapa es un proceso para preparar el compuesto (I) mediante la sulfonilación del compuesto (VII) por un compuesto (VIII). Como el grupo saliente de Lv^1 , se usa adecuadamente halógeno, tal como cloro y bromo. La reacción puede realizarse, por ejemplo, empleando la condición de sulfonilación descrita en "Protective Groups in Organic Synthesis" que se ha descrito anteriormente. Específicamente, la reacción puede realizarse sin un disolvente, o en un disolvente tal como THF, cloruro de metileno y acetonitrilo, en presencia de una base tal como trietilamina y piridina, si es necesario, de refrigeración a calentamiento a reflujo.
 15

(Proceso de Producción 4)



20 (donde ALK representa alquilo C_{1-6} . Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento).

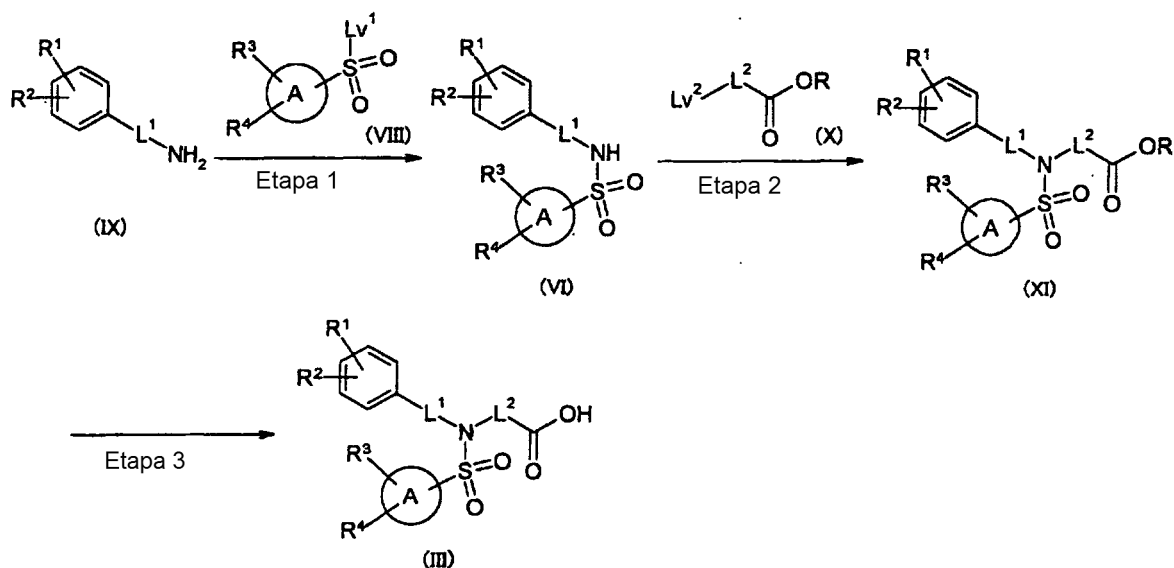
Esta etapa es un proceso para preparar el compuesto (II-b) en el que Z es carboxilo, por hidrólisis del compuesto (II-a) de la presente invención en el que Z es un éster. La reacción de hidrólisis de esta etapa puede realizarse, por ejemplo, de acuerdo con la reacción de desprotección descrita en "Protective Groups in Organic Synthesis" que se ha mencionado anteriormente.
 25

Además, pueden prepararse algunos compuestos representados por las fórmulas (I) y (II) a partir de los compuestos de la presente invención obtenidos por los métodos que se han mencionado anteriormente y variaciones de los mismos, o mediante cualquier combinación de procesos ya conocidos que pueden emplearse normalmente por un experto en la técnica, tal como alquilación, acilación, reacción de sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis y desprotección.
 30

Los compuestos del material de partida usados en la preparación de los compuestos de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, usando los métodos que se describen a continuación, métodos ya conocidos o
 35

variaciones de los mismos.

(Síntesis del Material de Partida 1)



5 Primera etapa

Esta etapa es un proceso para preparar un compuesto (VI) mediante sulfonilación del compuesto (IX) por un compuesto (VIII). La sulfonilación de esta etapa puede realizarse de la misma manera que la sulfonilación en el Proceso de Producción 3,

10

Segunda etapa

Esta etapa es un proceso para preparar un compuesto (XI) mediante alquilación del compuesto (VI) por un compuesto (X) que contiene un grupo saliente. La alquilación de esta etapa puede realizarse de la misma manera que la alquilación en el Proceso de Producción 2.

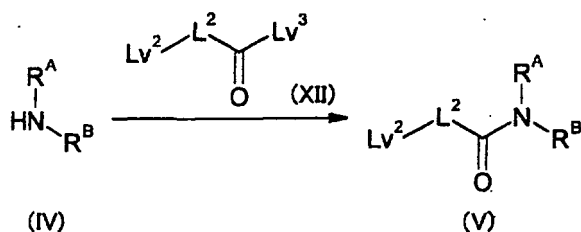
15

Tercera etapa

Esta etapa es un proceso para preparar un compuesto (III) a partir de un compuesto (XI) por hidrólisis. La reacción de hidrólisis de esta etapa puede realizarse de la misma manera que la reacción de hidrólisis en el Proceso de Producción 4.

20

(Síntesis del Material de Partida 2)



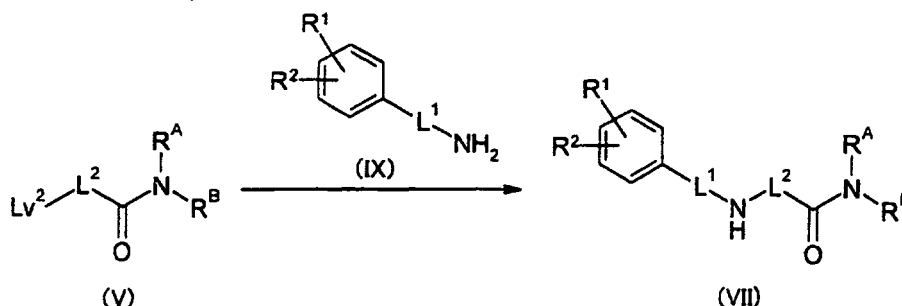
25

(donde Lv^3 representa un grupo saliente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento).

Esta etapa es un proceso para preparar un compuesto (V) acilando el compuesto (IV) por un compuesto (XII) que contiene un grupo saliente. Como el grupo saliente de Lv^3 , se usa adecuadamente halógeno, tal como cloro y bromo. Por ejemplo, la reacción puede realizarse empleando la condición de acilación descrita en "Protective Groups in Organic Synthesis" que se ha mencionado anteriormente. Específicamente, puede realizarse sin un disolvente, o en un disolvente, tal como THF, cloruro de metileno y acetonitrilo, en presencia de una base tal como trietilamina y piridina, si es necesario, desde refrigeración a calentamiento a reflujo.

30

(Síntesis del Material de Partida 3)



Esta etapa es un proceso para preparar un compuesto (VII) alquilando el compuesto (IX) por el compuesto (V) que contiene un grupo saliente. La alquilación de esta etapa puede realizarse de la misma manera que la alquilación en el Proceso de Producción 2.

Los productos de reacción obtenidos por cada uno de los Procesos de Producción pueden aislarse y purificarse como sus compuestos libres, o sales o diversos solvatos de los mismos, tales como hidratos. Las sales pueden prepararse después de realizar un tratamiento de formación de sal convencional.

El aislamiento y la purificación puede realizarse empleando operaciones químicas comunes, tales como extracción, concentración, eliminación por destilación, cristalización, filtración, recristalización y diversas técnicas de cromatografía.

Pueden aislarse diversos isómeros mediante un método convencional haciendo uso de las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden separarse por resoluciones ópticas generales, por ejemplo, por cristalización fraccional, cromatografía, o similares. Además, los isómeros ópticos también pueden prepararse a partir de compuestos de materiales de partida apropiados que son ópticamente activos.

Los efectos de los compuestos de la presente invención se confirmaron por los siguientes ensayos.

1. Experimento para medir la actividad antagonista del receptor utilizando células que expresan un receptor EP1

Se dispusieron células HEK293 (Colección Americana de Cultivos Tipo) que expresaban establemente receptores EP1 de rata, en placas de 96 pocillos revestidas de poli-D-lisina (Nombre de Producto: Biocoat, PDL96W negra/transparente, Nippon Becton Dickinson) a 2×10^4 células/pocillo el día anterior al experimento, y se incubaron una noche a 37 °C bajo un 5% de dióxido de carbono (CO₂) en un medio de cultivo que contenía un 10% de suero fetal bovino (FBS) (Nombre de Producto: DMEM, Invitrogen Corporation). El medio de cultivo se reemplazó con un tampón de carga (una solución de lavado que contenía 4 μM de un indicador fluorescente (Nombre de Producto: Fluo3-AM, Tong Ren Tang Technologies Co. Ltd.): una solución equilibrada de Hank) (HBSS), 20 mM 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil] ácido etansulfónico (HEPES)-hidróxido sódico (NaOH), 2.5 mM Probenecid, 0.1% albúmina sérica bovina (BSA)), y se dejó estar a temperatura ambiente durante 3 horas, y las células se lavaron utilizando un lava placas en las que se había puesto una solución de lavado (Nombre de Producto: ELx405, BIO-TEK instrument Corporation). El compuesto que había sido disuelto preliminarmente y diluido en solución de lavado, se añadió a las mismas, y se montó en un sistema para medir la concentración de calcio (Ca) en una célula (Nombre de Producto: FLIPR, Molecular Devices Corporation). Después de 5 minutos, se añadió PGE₂ a una concentración final de 100 nM, y se midió el cambio en las concentraciones de calcio. Se determinó una diferencia entre un valor máximo y un valor mínimo en las concentraciones de Ca en las células, y se mantuvo como datos de medición. Con una respuesta a la adición de 100 nM de PGE₂ se fijó el 0%, y con una respuesta a la adición de un tampón se fijó el 100%, la concentración que produjo el 50% de inhibición se determinó como el valor de la CI₅₀.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1. En la tabla, Pre representa el Ejemplo Preparativo N° como se describe posteriormente, y Ex representa el Ejemplo N° como se describe posteriormente.

[Tabla 1]

Compuesto	CI50 (nM)
Pre1	16
Pre15	12
Ex7	1,6
Ex16	2,4
Ex20	1,4
Ex24*	1,0

Compuesto	CI50 (nM)
Ex26*	2,5
Ex38	1,5
Ex40	0,72
Ex74	1,0
* No de acuerdo con la invención	

(2) Ensayo de unión al receptor utilizando células que expresan el receptor EP1

5 Un péptido de señal (MKTIIALSYIFCLVFA: Secuencia 1) y una secuencia FLAG (DYKDDDDK: Secuencia 2) se introdujeron en el extremo N de un receptor EP1 de rata, subclonándolo a continuación en un vector de expresión (Nombre de Producto: pCEP4, Invitrogen Corporation). Una célula HEK293EBNA (Colección Americana de Cultivos Tipo) se transfectó con el vector de expresión EP1 de rata utilizando un reactivo de transfección (Nombre de Producto: Fugene-6, Roche-Diagnostics, K.K), y luego se cultivaron durante dos días en un medio que contenía un 10% de FBS (Nombre de Producto: DMEM, Invitrogen Corporation) a 37 °C bajo un 5% de CO₂. Después del cultivo, se recuperaron las células, se trataron con un destructor celular (tampón Tris (hidroximetil) aminometano (Tris) pH 5,7, ácido etilén aminotetraacético (EDTA)), y se ultracentrifugaron (23.000 revoluciones, 25 minutos x 2) para preparar una muestra de membrana de partida.

15 Se incubó una solución de reacción que contenía la muestra de membrana preparada (15 µg) y ³H-PGE₂ (150 µg, composición: 10 mM 2-(N-morfolin) ácido etansulfónico (MES)/ hidróxido potásico (KOH) pH 6,0, EDTA 1 mM, cloruro magnésico (MgCl₂) 10 mM, un 0,02% de 3-[(3-Colamidopropil) dimetilamonio] propansulfonato (CHAPS)) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se paró con un tampón enfriado en hielo, y se filtró por succión bajo presión reducida para atrapar la unión ³H-PGE₂ en un filtro de fibra de vidrio ((Nombre de Producto: UNIFILTER-96, PerkinElmer Japan Co., Ltd.), para así medir la radioactividad de la unión con un contador de centelleo de microplaca (Nombre de Producto: TopCount, Packard) utilizando un Microscinti (Nombre de Producto: Microscinti 20, PerkinElmer Japan Co., Ltd.).

25 La constante de disociación (K_d) y la unión máxima (B_{max}) se determinaron utilizando el gráfico Scatchard (Annals of the New York Academy of Science, EEUU, volumen 51, página 660, 1949). Las uniones no específicas se determinaron como las uniones en presencia de una cantidad excesiva (2,5 µM) de PGE₂ libre marcada. La evaluación del efecto inhibidor sobre la unión ³H-PGE₂ del compuesto se llevó a cabo añadiendo 2,5 nM de ³H-PGE₂ y el compuesto.

30 La constante de inhibición K_i (nM) para cada compuesto se obtuvo utilizando la siguiente fórmula:

$$K_i = CI_{50} / (1 + ([C]/K_d))$$

en donde [C] representa la concentración de ³H-PGE₂ empleada en un sistema de reacción.

35 Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Compuesto	K _i (nM)
Pre1	0,68
Ex7	0,57
Ex16	1,00
Ex20	0,74
Ex38	0,48
Ex40	0,33
Ex74	0,35

(3) Efectos sobre ratas con frecuencia urinaria inducida con ácido acético

40 La acción anti-polaquiuria del compuesto se evaluó utilizando un modelo patológico. Se ha informado de que la aplicación de ácido acético en la vejiga urinaria de ratas produce un daño en la mucosa de la vejiga, activando de esta manera el estímulo nociceptivo de transmisión aferente (The Journal of Neuroscience, EE. UU., 12 (12): p.4878-89). Como se induce la frecuencia urinaria con el tratamiento intravesical con ácido acético, es posible evaluar los efectos del compuesto que remedian los síntomas.

45 Para el experimento, se utilizaron ratas Wistar macho (Charles River Laboratories) que pesaban entre 200 y 450 g. Se exteriorizó la vejiga urinaria por incisión abdominal media bajo anestesia con pentobarbital (50 mg/kg, i.p), y se

eliminó la orina residual con una jeringa equipada con una aguja 27G. A continuación se le inyectó una solución del 1% de ácido acético en la vejiga urinaria y se cerró la herida. 2 días después, se continuó con el experimento. Las ratas se colocaron en jaulas metabólicas durante 1 hora para que se aclimataran, y luego se les inyectó el fármaco de ensayo. Inmediatamente después, se midió el cambio en la cantidad de orina producida secuencialmente durante 6 horas. La producción total de orina se dividió entre el total de incidencia de micción para calcular la capacidad efectiva de la vejiga. Como resultado, se notó que la capacidad efectiva de la vejiga del grupo cuya vejiga se había tratado con ácido acético había descendido con respecto al grupo que se operó falsamente, y por tanto mostraba síntomas de frecuencia urinaria. Por otro lado, el compuesto de la invención mejoró mucho el síntoma de frecuencia urinaria.

A partir de los resultados de los ensayos (1) a (3), se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una potente actividad antagonista del receptor EP1, y que mejora mucho el síntoma de frecuencia urinaria.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es eficaz como un remedio para las enfermedades relacionadas con el receptor EP1, especialmente para un síntoma del tracto urinario inferior.

Ejemplos de enfermedades que causan 'un síntoma del tracto urinario inferior' en la presente invención incluyen la vejiga hiperactiva, BPH (hiperplasia prostática benigna), contractura del cuello de la vejiga, cistitis, prostatitis y similares.

El 'síntoma del tracto urinario inferior' en la presente invención incluye síntomas de almacenamiento urinario tales como frecuencia urinaria diurna, frecuencia urinaria nocturna, urgencia urinaria, e incontinencia urinaria de urgencia, síntomas de vaciado tales como micción débil, flujo urinario interrumpido, y micción retardada; síntomas postmicción tales como sensación de orina residual y dolor abdominal bajo/genital, tal como el dolor de vejiga, dolor uretral, dolor perineal, dolor escrotal, y dolor pélvico. Además, un síntoma de almacenamiento urinario, síntomas de vaciado, y síntomas de post-micción incluyen síntomas de almacenamiento urinario, síntomas de vaciado y síntomas de post-micción asociados con hiperplasia prostática benigna. Además, los síntomas de almacenamiento urinario incluyen síntomas de almacenamiento urinario asociados con vejiga hiperactiva, cistitis y prostatitis.

La composición farmacéutica que contiene al menos una o más clases del compuesto o una sal del mismo de la presente invención, como principio activo se prepara utilizando vehículos, excipientes, otros aditivos farmacéuticos y similares, que se utilizan normalmente en el campo de acuerdo con un método habitual.

La administración terapéutica se puede hacer de cualquier forma tanto por administración por vía oral, por medio de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos, etc., o por administración parenteral por medio de inyecciones por inyección intravenosa o inyección intramuscular, supositorios, preparaciones transdérmicas, preparaciones transnasales, inhaladores, o similares. La dosis se decide apropiadamente en respuesta a cada caso individual teniendo en cuenta el síntoma, la edad y el sexo del sujeto, y similares, pero normalmente es desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg por día en un adulto, una vez al día o dos o más veces al día. En el caso de administración transnasal, se administra normalmente en el intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por día en un adulto, una vez al día o dos o más veces al día. Además, en el caso de un inhalador, se administra normalmente en el intervalo de 0,0001 mg/kg a 1 mg/kg por adulto, una vez al día o varias veces al día.

Con respecto a la composición sólida de acuerdo con la presente invención para la administración por vía oral se utilizan comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En tal composición sólida, se mezclan una o más sustancias activas con al menos un excipiente inactivo tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, y aluminometasilicato magnésico. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos tales como lubricantes tales como estearato magnésico, agentes desintegrantes tales como carboximetilalmidón sódico, y agentes auxiliares de solubilización. Según demande la ocasión, los comprimidos o píldoras se pueden recubrir con azúcar, o con un agente de revestimiento gástrico o entérico, si fuera necesario.

La composición líquida para la administración vía oral incluye emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, y similares, y contienen disolventes inertes que se usan habitualmente tales como agua purificada o etanol. Además del disolvente inerte, esta composición puede contener agentes auxiliares tales como agentes auxiliares de solubilización, agentes humectantes, y agentes suspensores, edulcorantes, correctores, aromatizantes y antisépticos.

Las inyecciones para administración vía parenteral incluyen las soluciones acuosas o no acuosas asépticas, suspensiones y emulsiones. Como disolvente acuoso, por ejemplo, se incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Ejemplos de disolventes no acuosos incluyen el propilenglicol, polietilén glicol, aceites vegetales tales como el aceite de oliva, alcoholes tales como etanol y polisorbato 80 (Farmacopea). Tal composición puede además contener agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, y agentes auxiliares de solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, mezcla de germicidas o radiación. Además, también pueden utilizarse para producir una composición sólida estéril, y disolverla o suspenderla en agua estéril o en un disolvente

estéril para inyección antes de su uso.

El fármaco para uso externo puede incluir ungüentos, emplastos, cremas, geles, parches, aerosoles, lociones, gotas oftálmicas, ungüentos oftálmicos, y similares. Ejemplos de las bases para ungüentos y bases para lociones incluyen el polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja blanqueada, aceite de ricino polioxietilado e hidrogenado, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, laurmacrogol, y sesquioleato de sorbitán.

Con respecto a los agentes transmucosos tales como inhaladores y agentes transnasales, se utilizan en forma de sólido, líquido o en estado semisólido, y pueden producirse de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se le pueden añadir excipientes tales como la lactosa y almidón, y también agentes para ajustar el pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizadores, espesantes, y similares, si fuera necesario. Para su administración se pueden utilizar dispositivos adecuados para la inhalación o la insuflación. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar solo o como un polvo de una mezcla formulada, o como soluciones o suspensiones combinándolo con vehículos farmacéuticamente aceptables, utilizando dispositivos o aerosoles conocidos convencionalmente, tales como inhaladores con dosis medida. Los inhaladores de polvo seco, o similares pueden ser para su uso en administración única o múltiple, y se pueden utilizar polvos secos o cápsulas que contienen el polvo. De manera alternativa, pueden estar en forma tal como un aerosol de alta presión o similar, que utiliza un propelente adecuado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, y dióxido de carbono.

Ejemplos Preparativos y Ejemplos

A continuación en este documento, los métodos para preparar el compuesto de la presente invención se describirán en más detalle con referencia a los Ejemplos Preparativos y los Ejemplos del compuesto de la presente invención, pero la presente invención no se limita a estos Ejemplos Preparativos y Ejemplos. Además, los métodos para preparar los compuestos del material de partida para el compuesto de la presente invención se describirán en los Ejemplos de Referencia.

A este respecto, los símbolos en los Ejemplos de Referencia, Ejemplos Preparativos y Ejemplos tienen los siguientes significados (los mismos se aplicarán en lo sucesivo en este documento).

Ref.: Ejemplo de Referencia N°, Prep.: Ejemplo Preparativo N°, Ej.: Ejemplo N°, Estr.: Fórmula estructural, Sín.: Proceso de producción (el número muestra que se produjo usando un material de partida correspondiente, similar al caso de un compuesto de un Ejemplo que tiene su número en el Ejemplo N°. En el caso en el que R se pone antes del número, el número muestra que se produjo usando un material de partida correspondiente, similar al caso de un compuesto de Ejemplo de Referencia que tiene su número en el Ejemplo de Referencia N°, y en un caso en el que P se pone antes del número, el número muestra que se produjo usando un material de partida correspondiente, similar al caso de un compuesto de Ejemplo Preparativo que tiene su número en el Ejemplo Preparativo N°. Un caso en el que se describe una pluralidad de procesos de producción, por ejemplo, usando * como en P 1*1, indica que se produjo realizando las reacciones en ese orden partiendo de la izquierda o la superior, usando un material de partida correspondiente), Dat: Datos fisicoquímicos (EI: EI-MS([M]⁺); EP: ESI-MS (Pos) (en caso de que no haya descripción, [M+H]⁺); EN: ESI-MS(Neg)([M-H]⁻); API: API-MS (Pos) (en caso de que no haya descripción, [M+H]⁺); FP: FAB-MS (Pos) (en caso de que no haya descripción, [M+H]⁺); FN: FAB-MS (Neg) (en caso de que no haya descripción, [M-H]⁻); RMN1: δ (ppm) de los picos en ¹H RMN usando DMSO-d₆; Me: metilo, Et: etilo, nPr: n-propilo, iPr: isopropilo, Bn: bencilo, Ac: acetilo, Ms: metanosulfonilo.

Ejemplo de Referencia 1

Se disolvieron 18,7 g de 3-cloro-2-metilnilina en 120 ml de piridina, y a la misma se le añadieron en porciones 22,9 g de cloruro de p-tolueno sulfonilo durante 30 minutos seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, salmuera saturada, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 34,6 g de N-(3-cloro-2-metilfenil)-4-metilbencenosulfonamida.

Ejemplo de Referencia 2

Se disolvieron 34,5 g de N-(3-cloro-2-metilfenil)-4-metilbencenosulfonamida en 232 ml de DMF, y a la misma se le añadieron 21,4 g de bromoacetato de etilo y 19,3 g de carbonato potásico seguido de agitación a 100 °C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20) para obtener 34,6 g de etil N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]glicina.

Ejemplo de Referencia 3

Se disolvieron 35,8 g de etil N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicina en 157 ml de etanol y 157 ml de 1,4-dioxano, y a la misma se le añadieron 157 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico seguido de agitación a 60 °C durante una noche. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 29,3 g de N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicina.

Ejemplo de Referencia 4

Se disolvieron 7,42 g de 4-metoxibencilamina en 70 ml de cloruro de metileno, y a la misma se le añadió una solución (10 ml) de 23,2 g de bromuro de bromoacetilo en cloruro de metileno a -10 °C. Al líquido de reacción se le añadió gota a gota una solución (10 ml) de 8,0 ml de trietilamina en cloruro de metileno a 0 °C seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al líquido de reacción se le añadió agua en refrigeración con hielo seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 a 0:100) para obtener un producto, que se recrystalizó en acetato de etilo para obtener 6,11 g de 2-bromo-N-(4-metoxibencil)acetamida.

Ejemplo de Referencia 5

Se disolvieron 3,93 g de 3-cloro-2-metilanilina en 10 ml de DMF, y a la misma se le añadieron 2,00 g de carbonato potásico seguido de la adición en porciones de 3,55 g de 2-bromo-N-(4-metoxibencil)acetamida durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a la misma se le añadió hielo-agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 a 30:70) para obtener 2,89 g de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)glicinamida.

Ejemplo de Referencia 6

Se disolvió 1,00 g de 3-cloro-2-metilanilina en 10 ml de hexametilfosforamida, y a la misma se le añadieron secuencialmente 1,80 g de hidrogenocarbonato sódico y 1,19 g de 3-bromopropionato de metilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Al líquido de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con éter diisopropílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 a 85:25) para obtener 0,92 g de metil N-(3-cloro-2-metilfenil)-β-alanina.

Ejemplo de Referencia 7

Se disolvieron 0,92 g de metil N-(3-cloro-2-metilfenil)-β-alanina en 5 ml de piridina, y a la misma se le añadieron 1,19 g de cloruro de p-tolueno sulfonyl en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al líquido de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con éter diisopropílico. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y salmuera y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 a 70:30) para obtener 0,92 g de metil N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-β-alanina.

Ejemplo de Referencia 8

Se disolvieron 652 mg de ácido 4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]sulfonyl]benzoico en 10,0 ml de THF, y al mismo se le añadieron 6,00 ml de un complejo de borano 1 M-THF en una atmósfera de argón seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Al líquido de reacción se le añadió 1,00 ml de una solución mixta de agua-ácido acético (1:1) y se añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 467 mg de N-(3-cloro-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)bencenosulfonamida.

Ejemplo de Referencia 9

Se disolvieron 830 mg de 4-cianopiridina-2-carboxilato de metilo en 20,0 ml de etanol y 20,0 ml de amoniaco acuoso, y al mismo se le añadieron 160 mg de níquel Raney seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 410 mg de 4-(aminometil)piridina-2-carboxamida.

Ejemplo de Referencia 10

Se disolvieron 20,0 g de (3-cianofenoxi)acetato de etilo en 100 ml de etanol, y al mismo se le añadieron 5,58 ml de ácido acético y 4,00 g de Pd al 10%-C (Kawaken, tipo AD, contenido en agua del 54%) seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1). El producto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y al mismo se le añadieron 10,0 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener 6,49 g de clorhidrato de [3-(aminometil)fenoxi]acetato de etilo.

Ejemplo de Referencia 11

A una mezcla de 41 mg de yoduro de cobre, 1,82 g de fosfato tripotásico, 38 mg de N,N'-dimetiletilendiamina, 1,00 g de 1-(4-yodofenil)metil amina y 510 mg de 2-piperidona se le añadieron 4,29 ml de tolueno seguido de agitación a 80 °C durante una noche en una atmósfera de argón. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, después el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 552 mg de 1-[4-(aminometil)fenil]piperidina-2-ona.

Ejemplo de Referencia 12

Se disolvieron 5,00 g de ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico en 100 ml de etanol, y al mismo se le añadieron 2,59 ml de ácido sulfúrico concentrado seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se hizo alcalino (pH = 8) mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en refrigeración con hielo seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5,86 g de 4-fluoro-3-metilbenzoato de etilo.

Ejemplo de Referencia 13

Se disolvieron 3,00 g de 4-fluoro-3-metilbenzoato de etilo en 50,0 ml de tetracloruro de carbono, y al mismo se le añadieron 4,40 g de N-bromosuccinimida y 1,35 g de 2,2'-azobisisobutironitrilo seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 1,73 g de 3-(bromometil)-4-fluorobenzoato de etilo.

Ejemplo de Referencia 14

Se disolvieron 1,56 g de iminodicarboxilato de di-terc-butilo en 20,0 ml de DMF, y se añadieron 804 mg de terc-butoxido potásico en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Al líquido de reacción se le añadió gota a gota una solución (10,0 ml) de 1,70 g de 3-(bromometil)-4-fluorobenzoato de etilo en DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El líquido de reacción se vertió en agua seguido de la extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,59 g de ácido 3-[[bis(terc-butoxicarbonil)amino]metil]-4-fluorobenzoico.

Ejemplo de Referencia 15

Se disolvieron 2,59 g de ácido 3-[[bis(terc-butoxicarbonil)amino]metil]-4-fluorobenzoico en 10,0 ml de acetato de etilo, y al mismo se le añadieron 10,0 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó mediante la adición de acetato de etilo y hexano para obtener 2,59 g de clorhidrato de 3-(aminometil)-4-fluorobenzoato de etilo.

Ejemplo de Referencia 16

Se suspendieron 374 mg de hidruro sódico al 60% en 20,0 ml de dimetoxietano, y al mismo se le añadieron gota a gota 1,91 g de dietilfosfonoacetato de etilo a -5 °C seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Al líquido de reacción se le añadió gota a gota una solución de (3-formilbencil)carbamato de terc-butilo en dimetoxietano (5,00 ml) seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua y la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 3-[[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]cinnamato de etilo. Se disolvió en 5,00 ml de acetato de etilo y al mismo se le añadieron 8,50 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener 1,71 g de clorhidrato 3-(aminometil)cinnamato de etilo.

Ejemplo de Referencia 17

Se disolvieron 779 mg de 3-(aminometil)cinnamato de etilo en 5,00 ml de etanol y al mismo se le añadieron 80 mg de Pd al 10%-C (Kawaken, tipo AD) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 773 mg de 3-[3-(aminometil)fenil]propionato de etilo.

Ejemplo de Referencia 18

Se disolvieron 670 mg de 5-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo en 10,0 ml de THF, y al mismo se le añadieron 303 mg de borohidruro sódico a -20 °C seguido de agitación a -20 °C durante 30 minutos, y después a 0 °C durante 1 hora más. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 592 mg de 5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo de Referencia 19

Se disolvieron 590 mg de 5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo, 770 mg de ftalimida y 1,83 g de trifetilfosfina en 10,0 ml de THF, y a los mismos se les añadieron 2,75 ml de azodicarboxilato de dietilo en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener 650 mg de 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo de Referencia 20

Se disolvieron 650 mg de 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo en 20,0 ml de metanol, y al mismo se le añadieron 109 mg de hidrazina monohidrato seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió cloroformo, y los productos insolubles se retiraron por filtración. Después, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 294 mg de 5-(aminometil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo de Referencia 21

Se disolvieron 4,86 g de 5-(hidroximetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo en 50,0 ml de diclorometano, y al mismo se le añadieron 4,12 ml de cloruro de tionilo en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo y después se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó para obtener 4,90 g de 5-(clorometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo.

Ejemplo de Referencia 22

Se disolvieron 3,57 g de 3-cianofenol en 60,0 ml de acetonitrilo, y al mismo se le añadieron 5,81 ml de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo y 14,6 g de carbonato de cesio seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua y la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 6,75 g de 2-(3-cianofenoxi)-2-metil propionato de etilo.

Ejemplo de Referencia 96

Se disolvieron 2,50 g de 3-hidroxibenzaldehído, 2,77 g de L-(-)-lactato de metilo y 6,44 g de trifenilfosfina en 25,0 ml de THF, y a los mismos se les añadieron 22,2 ml de una solución 2,2 M de azodicarboxilato de dietilo/tolueno en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3 a 1:1) para obtener 1,67 g de (2R)-2-(3-formilfenoxi)propionato de metilo. El (2R)-2-(3-formilfenoxi)propionato de metilo obtenido se disolvió en 33,3 ml de metanol, y al mismo se le añadieron 394 mg de borohidruro sódico en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 30 minutos. Al líquido de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1,68 g de (2R)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]propionato de metilo.

Ejemplo de Referencia 97

Se disolvieron 300 mg de (2R)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]propionato de metilo, 465 mg de iminodicarboxilato de di-terc-butilo y 543 mg de trifenilfosfina en 3,00 ml de tolueno, y a los mismos se les añadieron 445 mg de azodicarboxilato de diisopropilo en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 a 0:100) para obtener 584 mg de (2R)-2-(3-[[bis(terc-butoxicarbonil)amino]metil]fenoxi)propionato de metilo.

Los Compuestos de Ejemplos de Referencia 1 a 104 mostrados en las Tablas 3 a 10 más adelante se prepararon de la misma manera que los métodos de los Ejemplos de Referencia 1 a 22, 96 y 97, usando cada material de partida correspondiente. Además, las estructuras, los métodos sintéticos, y los datos fisicoquímicos de los compuestos de Ejemplos de Referencia se muestran en las Tablas 3 a 10.

Ejemplo Preparativo 1

Se disolvieron 707 mg de N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicina en 8,00 ml de DMF, y a la misma se le añadieron 302 mg de 4-metoxibencilamina, 324 mg de HOBt y 460 mg de WSC seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al líquido de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 881 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)-N²-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicinamida.

Ejemplo Preparativo 2

Se disolvieron 449 mg de N-(3-cloro-2-metilfenil)-4-fluorobencenosulfonamida en 3,00 ml de DMF, y a la misma se le añadieron 387 mg de 2-bromo-N-(4-metoxibencil)acetamida y 207 mg de carbonato potásico seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener un producto, que se cristalizó en hexano/acetato de etilo para obtener 466 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)-N²-[(4-fluorofenil)sulfonyl]glicinamida.

Ejemplo Preparativo 3

Se disolvieron 200 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)glicinamida en 2,0 ml de piridina, y a la misma se le añadió una solución (2,0 ml) de 200 mg de 4-hidroxibencenosulfonamida en dicloroetano seguido de agitación a 80 °C durante una noche. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y agua, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 a 30:70), y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 97:3), y el residuo obtenido se cristalizó en éter diisopropílico para obtener 68 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N²-[(4-hidroxifenil)sulfonyl]-N-(4-metoxibencil)glicinamida.

Ejemplo Preparativo 4

Se disolvieron 668 mg de N-[4-(benciloxi)bencil]-N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N²-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicinamida en 5,00 ml de metanol y 2,00 ml de THF, y a la misma se le añadieron 70 mg de Pd al 10%-C (Kawaken, tipo AD, contenido

en agua del 54%) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 a 30:70) para obtener un producto, que se recrystalizó en etanol/agua para obtener 373 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibencil)-N²-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicinamida.

Ejemplo Preparativo 5

Se disolvieron 300 mg de ácido 4-[(3-cloro-2-metilfenil){2-[(4-metoxibencil)amino]-2-oxoetil}amino)sulfonyl]benzoico en 5,00 ml de THF, y al mismo se le añadieron 340 mg de cloroformiato de etilo y 326 mg de trietilamina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Al líquido de reacción se le añadió gota a gota una solución acuosa (0,80 ml) de 360 mg de borohidruro sódico durante 30 minutos seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se acidificó con la adición de 8,0 ml de ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo/metanol (5/1), y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10) para obtener un producto, que se cristalizó en éter diisopropílico para obtener 118 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N²-[(4-(hidroximetil)fenil)sulfonyl]-N-(4-metoxibencil)glicinamida.

Ejemplo Preparativo 6

Se disolvieron 330 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N²-[(4-metilfenil)sulfonyl]-N-(piridina-4-il metil)glicinamida en 5,0 ml de cloruro de metileno, y a la misma se le añadieron 166 mg de ácido m-cloroperbenzoico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1), y el residuo obtenido se cristalizó en hexano/acetato de etilo para obtener 179 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N²-[(4-metilfenil)sulfonyl]-N-[(1-oxidopiridina-4-il)metil]glicinamida.

Ejemplo Preparativo 25

Se disolvieron 220 mg de 4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino)sulfonyl]benzoato de metilo en 1,10 ml de DMF, y al mismo se le añadieron 168 mg de 2-bromo-N-(4-metoxibencil)acetamida y 100 mg de carbonato potásico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. Al líquido de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3 a 4:6) para obtener 270 mg de 4-[(3-cloro-2-metilfenil){2-[(4-metoxibencil)amino]-2-oxoetil}amino)sulfonyl]benzoato de metilo. El 4-[(3-cloro-2-metilfenil){2-[(4-metoxibencil)amino]-2-oxoetil}amino)sulfonyl]benzoato de metilo obtenido se disolvió en 2,00 ml de metanol y 1,50 ml de THF, y al mismo se le añadieron 1,05 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El líquido de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo/metanol (5/1), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10) para obtener 204 mg de ácido 4-[(3-cloro-2-metilfenil){2-[(4-metoxibencil)amino]-2-oxoetil}amino)sulfonyl]benzoico.

Ejemplo Preparativo 33

Se obtuvieron 100 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[3-(hidroximetil)bencil]-N²-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicinamida a partir de 240 mg de ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-metilfenil)sulfonyl)glicil]amino)metil]benzoico de la misma manera que en el Ejemplo Preparativo 5.

Ejemplo 1

Se disolvieron 308 mg de 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-metilfenil)sulfonyl)glicil]amino)metil]benzoato de metilo en 5,00 ml de metanol y 2,00 ml de THF, y a los mismos se les añadieron 2,40 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después, al líquido de reacción se le añadieron 3,00 ml de THF seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió con hielo, se acidificó mediante la adición de 2,60 ml de ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo/metanol (5/1), y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10) para obtener 601 mg de ácido 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-metilfenil)sulfonyl)glicil]amino)metil]benzoico.

Ejemplo 2 (no según la invención)

Se disolvieron 185 mg de ácido 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]glicil)amino)metil]benzoico, 25 mg de cloruro de amonio y 62 mg de HOBt en 2,00 ml de DMF, ya los mismos se les añadieron 78 mg de WSC seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al líquido de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:80 a 0:100) para obtener un producto, que se recrystalizó en etanol/agua (95:5) para obtener 89 mg de amida del ácido 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]glicil)amino)metil]benzoico.

Ejemplo 3 (intermedio sintético para el Ejemplo 5)

Se disolvieron 300 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibencil)-N²-(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida en 2,00 ml de DMF, y a la misma se le añadieron 110 mg de carbonato potásico y 133 mg de bromoacetato de etilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al líquido de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 60:40 a 30:70) para obtener 370 mg de 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]glicil)amino)metil]fenoxiacetato de etilo.

Ejemplo 4

Se disolvieron 182 mg de ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]glicil)amino)metil]benzoico en 0,50 ml de DMF, y al mismo se le añadieron 75 mg de 1,1'-carbonildimidazol seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Al líquido de reacción se le añadieron 40 mg de metano sulfonamida y 66 mg de DBU seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. El líquido de reacción se acidificó mediante la adición de 2,50 ml de ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo/metanol (5/1), y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener 207 mg de 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]glicil)amino)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida.

Ejemplo 230

Se disolvieron 404 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(3-cianobencil)-N²-(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida en 8,08 ml de etanol, y a la misma se le añadieron 120 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 0,241 ml de trietilamina seguido de calentamiento a reflujo durante 6 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 5,00 ml de DMF, y al mismo se le añadieron 88 mg de piridina y 167 mg de cloroformiato de 2-etilhexilo en refrigeración con hielo seguido de agitación a 5 °C durante 1 hora. El líquido de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en 8,54 ml de xileno seguido de calentamiento a reflujo durante 13 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron cloroformo y hexano, y el precipitado resultante se recogió por filtración. El producto obtenido se recrystalizó en etanol/éter diisopropílico para obtener 298 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N²-(4-metilfenil)sulfonil]-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]glicinamida.

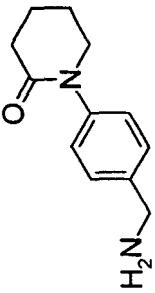
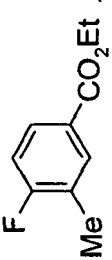
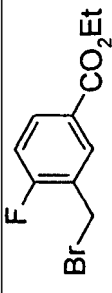
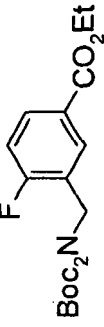
Ejemplo 231

Se disolvieron 300 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N-(3-cianobencil)-N²-(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida en 5,00 ml de DMF, y a la misma se le añadieron 125 mg de azida sódica y 103 mg de cloruro de amonio seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 80:20). El producto obtenido se recrystalizó en etanol/éter diisopropílico para obtener 82,6 mg de N²-(3-cloro-2-metilfenil)-N²-(4-metilfenil)sulfonil]-N-[3-(2H-tetrazol-5-il)bencil]glicinamida.

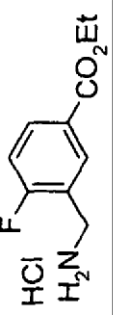
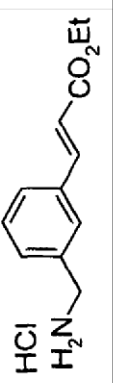
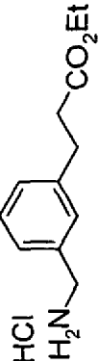
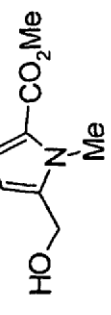
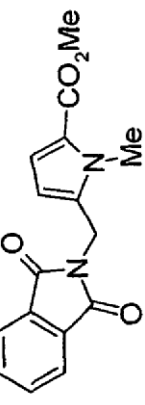
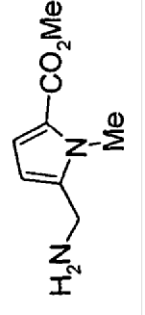
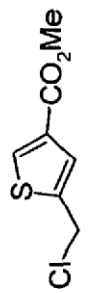
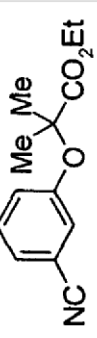
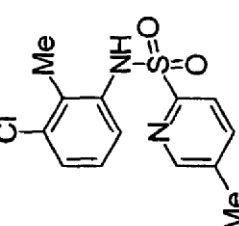
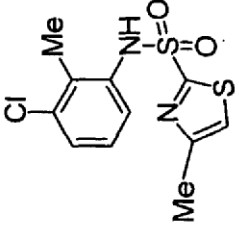
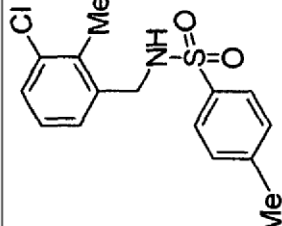
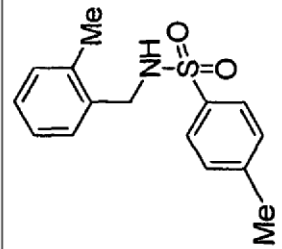
Los Compuestos de Ejemplos Preparativos 1 a 122 mostrados en las Tablas 11 a 22, y los compuestos de Ejemplos 1 a 231 mostrados en Tablas 23 a 45 se prepararon de la misma manera que los métodos de los Ejemplos Preparativos 1 a 6, 25 y 33, y los Ejemplos 1 a 4, 230 y 231, usando cada material de partida correspondiente. Además, los procesos de producción y los datos fisicoquímicos de los compuestos de Ejemplos Preparativos se muestran en las Tablas 46 a 48, y los procesos de producción y los datos fisicoquímicos de los compuestos de Ejemplos se muestran en las Tablas 49 a 56.

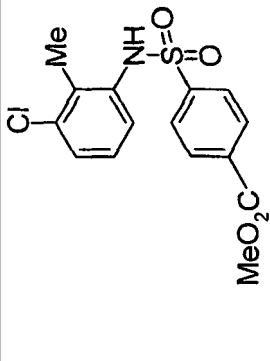
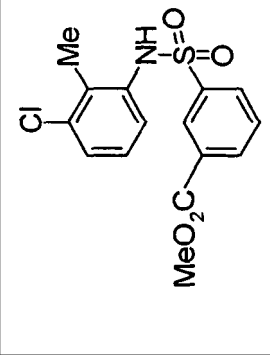
[Tabla 3]

Ref.	Sin.	Estr.	Dat	Ref.	Sin.	Estr.	Dat
1	R1		FP:296	2	R2		FP: 382
3	R3		FP:354	4	R4		FP: 258, 260
5	R5		EP: 319	6	R6		EP: 228
7	R7		EP:403 [M+Na]+	8	R8		EI: 311
9	R9		EP: 152	10	R10		FP: 210

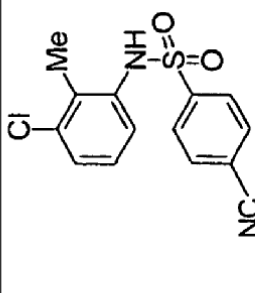
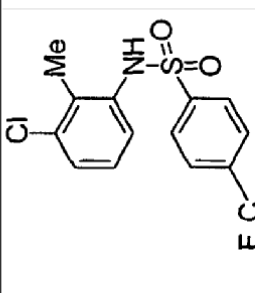
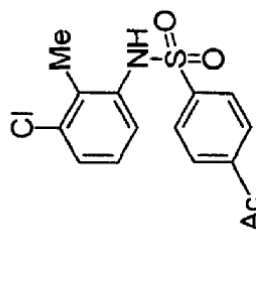
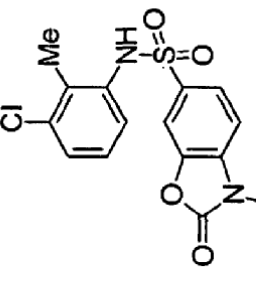
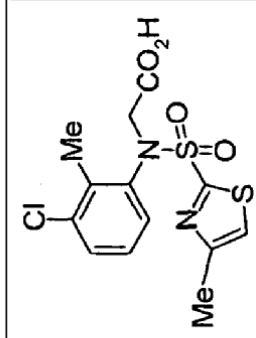
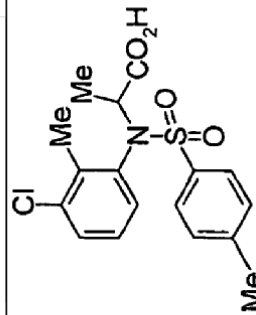
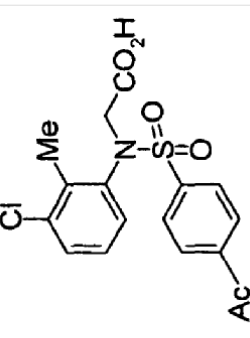
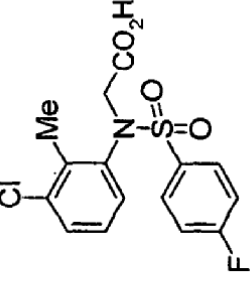
Ref.	Sin.	Estr.	Dat	Ref.	Sin.	Estr.	Dat
11	R11		El: 204	12	R12		El: 182
13	R13		El: 260-	14	R14		FP:398

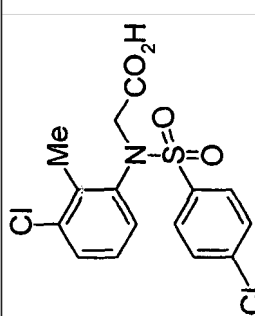
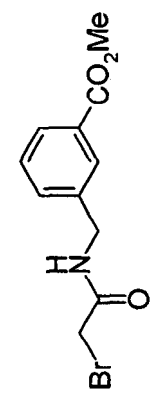
[Tabla 4]

Ref.	Sin.	Estr.	Dat	Ref.	Sin.	Estr.	Dat
15	R15		FP: 198	16	R16		FP: 206
17	R17		EI: 207	18	R18		EI: 169
19	R19		FP:298 [M] ⁺	20	R20		EI: 168
21	R21		EI: 190	22	R22		EI: 233
23	R1		FP: 297	24	R1		FP:303
25	R1		EN: 308	26	R1		EN: 274

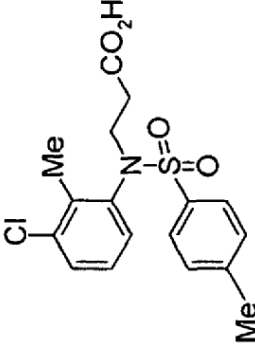
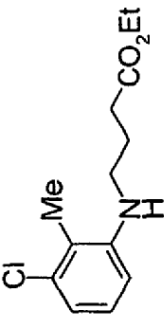
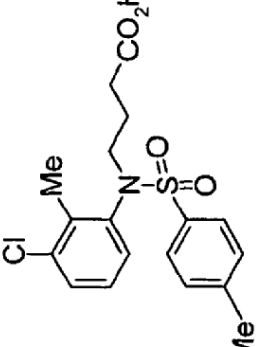
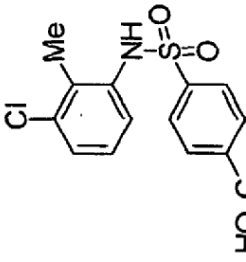
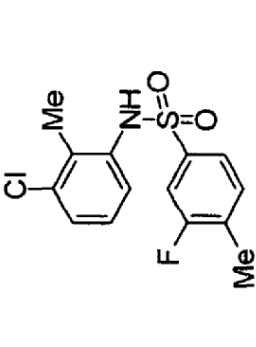
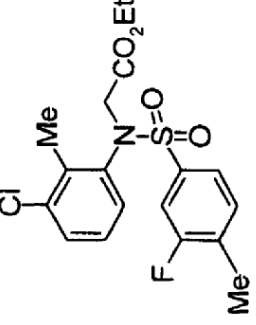
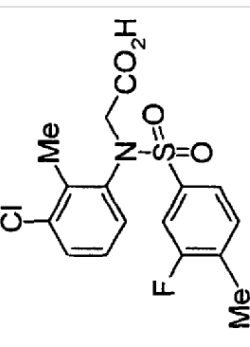
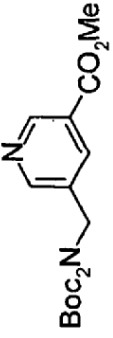
Ref.	Sin.	Estr.	Dat	Ref.	Sin.	Estr.	Dat
27	R1		EN: 338	28	R1		EN: 338

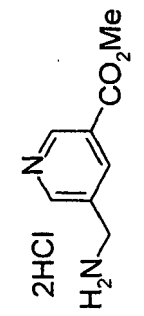
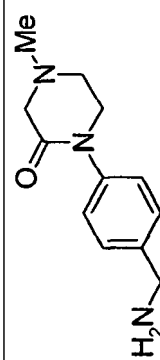
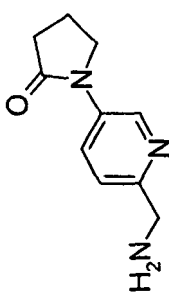
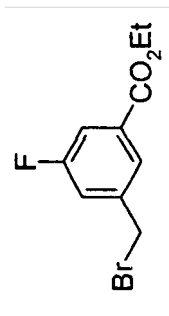
[Tabla 5]

Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
29	R1		EN: 305	30	R1		FP:350
31	R1		EN: 322	32	R1		EP: 353
33	R2 * R3		EP: 361 [M] ⁺	34	R2 * R3		EN: 365
35	R2 * R3		EN: 380	36	R1 * R2 * R3		EN: 355

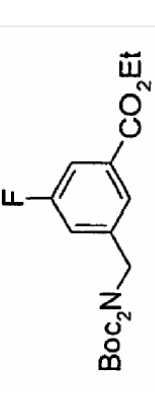
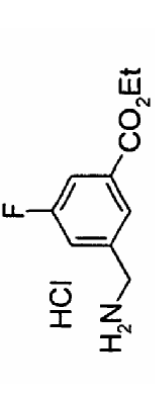
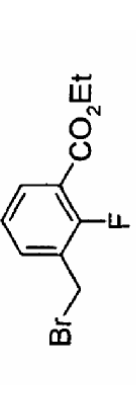
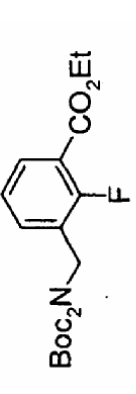
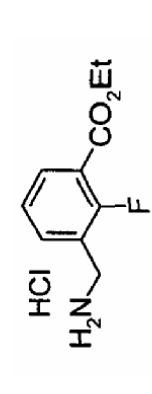
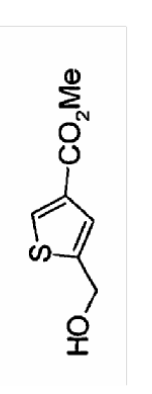
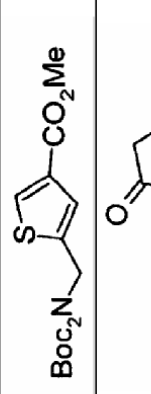
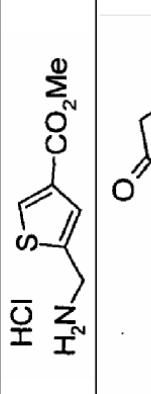
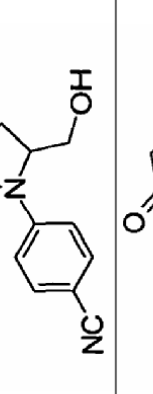
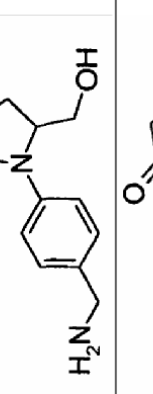
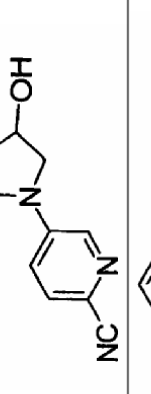
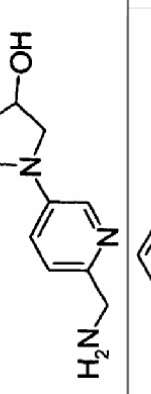
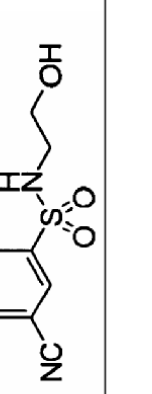
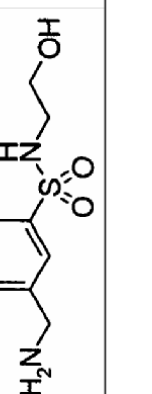
Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
37	R3						
			EP:395 [M+Na] ⁺	38	R4		FP: 286

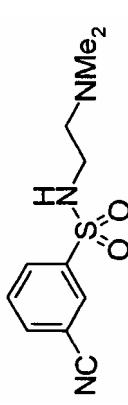
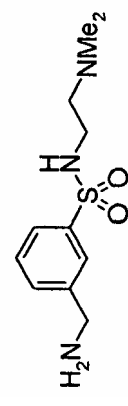
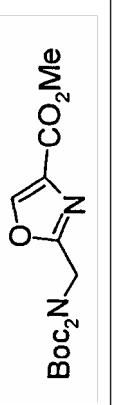
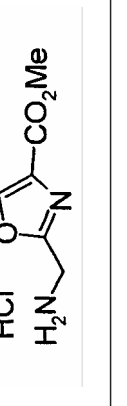
[Tabla 6]

Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
39	R3		EN: 366	40	R6		EP: 256
41	R7*R3		EN: 380	42	R1		FN:324
43	R1		FP: 314	44	R2		FP:400
45	R3		FP: 372	46	R14		EP: 367

Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
47	R15		EP: 167	48	R11		EI: 219
49	R9		EI: 191	50	R13		EI: 260

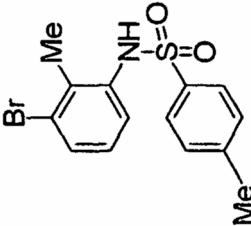
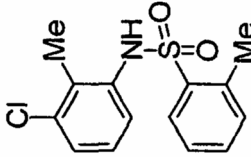
[Tabla 7]

Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
51	R14		FP: 398	52	R15		FP: 198
53	R13		EI: 260	54	R14		FP: 398
55	R15		FP: 198	56	R18		EI: 172
57	R14		FP: 372	58	R15		FP: 172
59	R11		EI: 216	60	R9		EI: 221 [M+H] ⁺
61	R11		EI: 203	62	R9		FP: 208
63	R1		EN: 225	64	R9		FP: 231

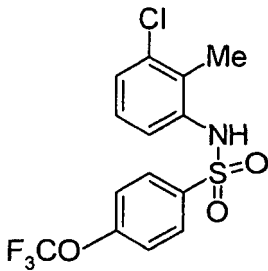
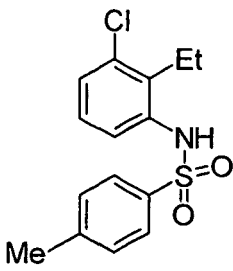
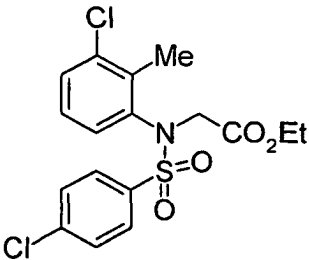
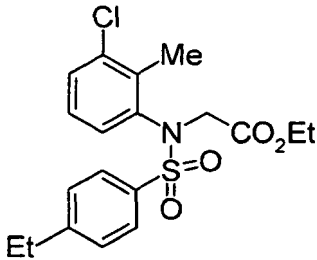
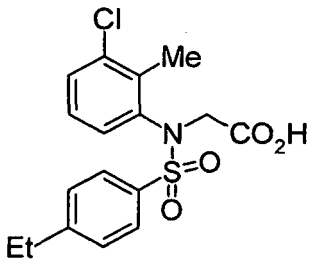
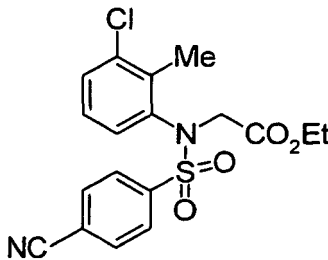
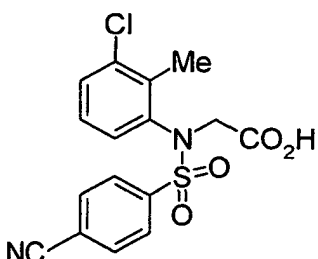
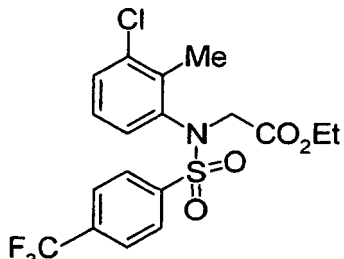
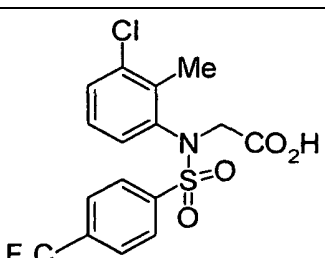
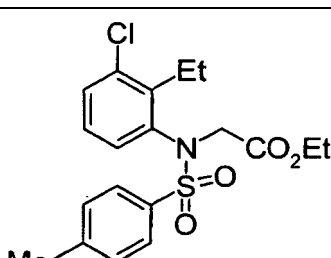
Ref.	Sin.	Estr.	Dat	Ref.	Sin.	Estr.	Dat
65	R1		EI: 254 [M+H] ⁺	66	R9		FP: 258
67	R14		FP: 357	68	R15		FP: 157

[Tabla 8]

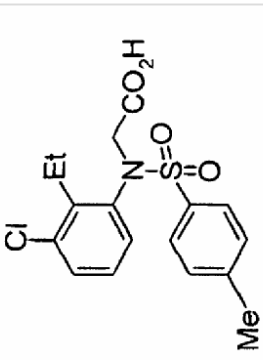
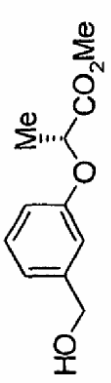
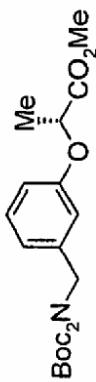
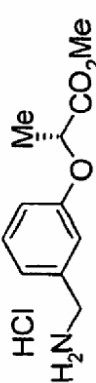
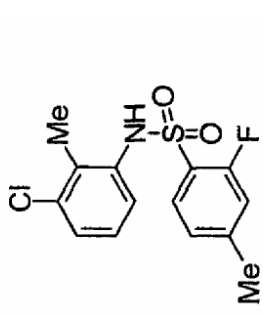
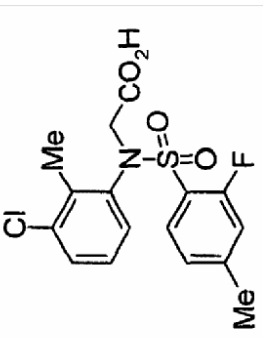
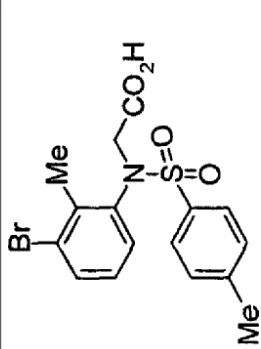
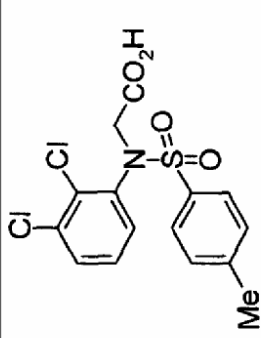
Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
69	R12		El: 170	70	R13		El: 248
71	R14		FP:386	72	R15		FP: 186
73	R16		FN:318	74	R16		FP:220
75	R17		FP: 322	76	R16		FP: 222
77	R13		EP: 231	78	R14		FP: 368
79	R15		FP: 168 .	80	R11		FP: 207
81	R10		El: 237	82	R1		FP: 310

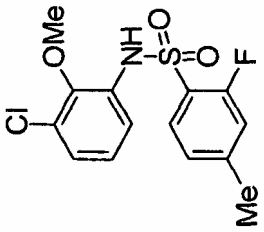
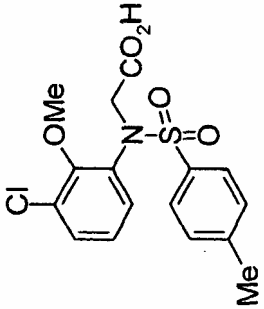
Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
83	R1		EN: 338	84	R1		FP: 296

[Tabla 9]

Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
85	R1		FP:366	86	R1		FP: 310
87	R2		FP: 402	88	R2		FP: 396
89	R3		EN: 366	90	R2		FP: 393
91	R3		EN: 363	92	R2		FP: 436
93	R3		EN: 406	94	R2		FP: 396

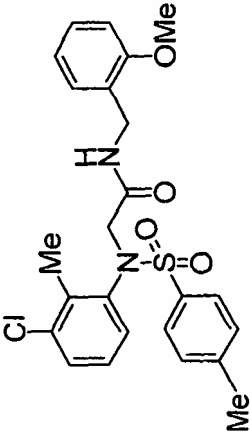
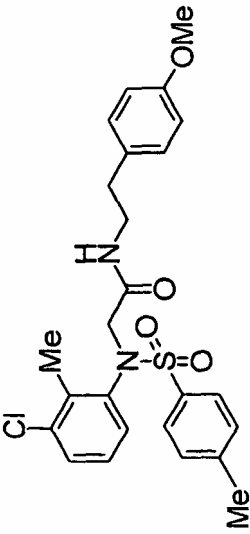
[Tabla 10]

Ref.	Sín.	Estr.	Dat	Ref.	Sín.	Estr.	Dat
95	R3		FP: 368	96	R96		EP:233 [M+Na] ⁺
97	R97		EP:432 [M+Na] ⁺	98	R15		EP: 210
99	R1		EN: 312	100	R2*R3		EN: 370
101	R2*R3		EN: 396	102	R2*R3		EN: 372

Ref.	Sin.	Estr.	Dat	Ref.	Sin.	Estr.	Dat
103	R1		El: 311	104	R2*R3		EN: 368

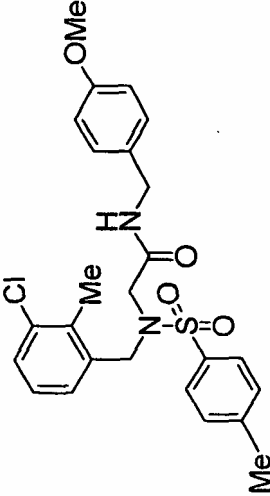
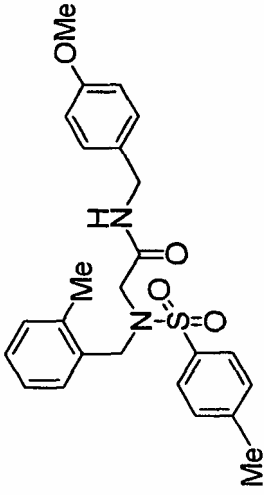
[Tabla 11]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
9		10	

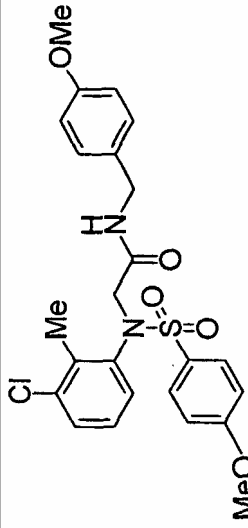
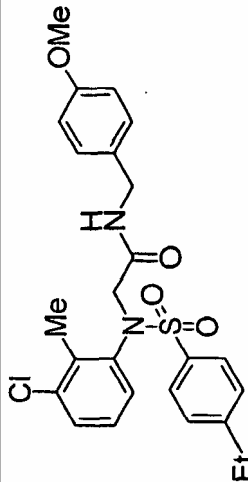
[Tabla 12]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
19		20	

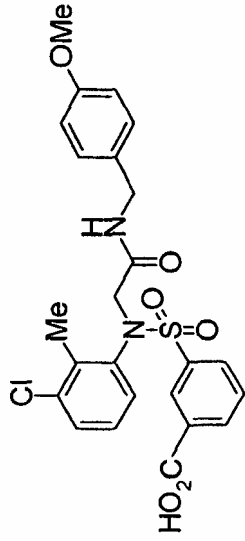
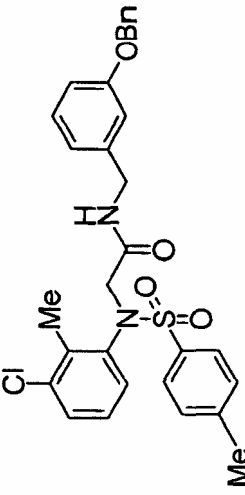
[Tabla 13]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
29		30	

[Tabla 14]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

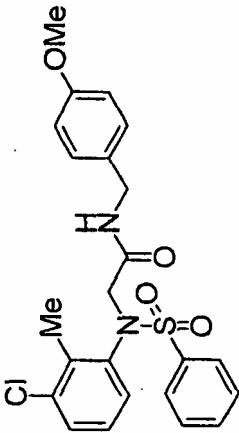
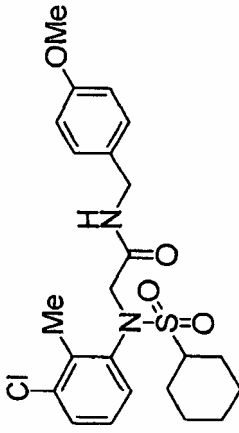
Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
39		40	

[Tabla 15]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

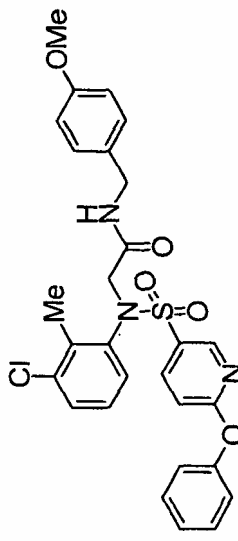
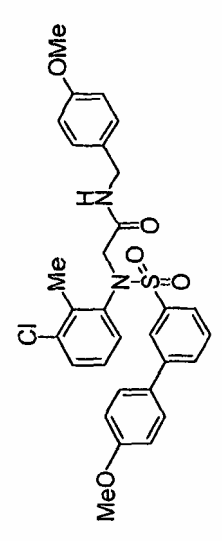
[Tabla 16]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
59		60	

[Tabla 17]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
69	 <chem>COc1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(cc2)N(c3ccc(OC)cc3)c4ccc(OC)cc4</chem>	70	 <chem>COc1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(cc2)N(c3ccc(OC)cc3)c4ccc(OC)cc4</chem>

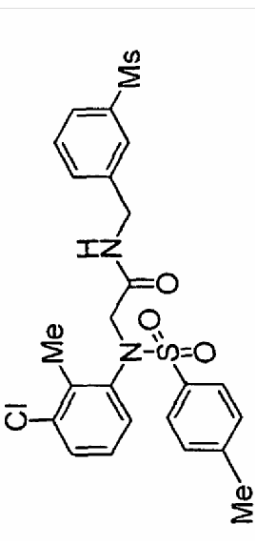
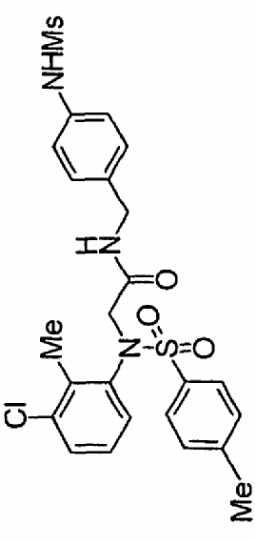
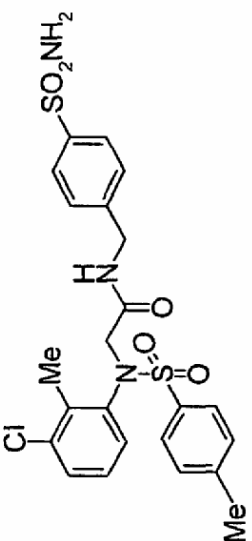
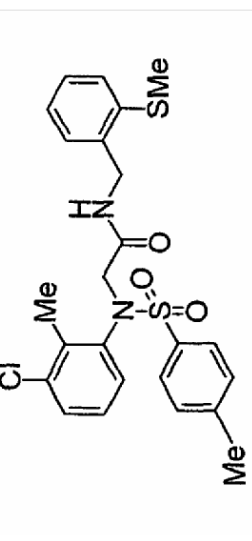
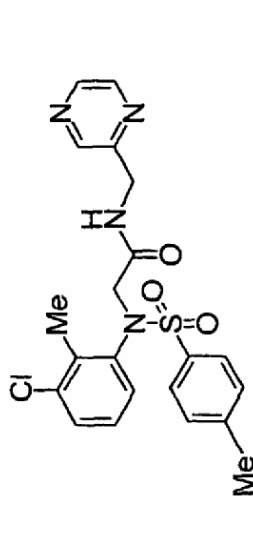
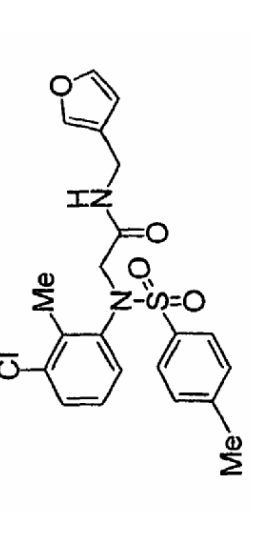
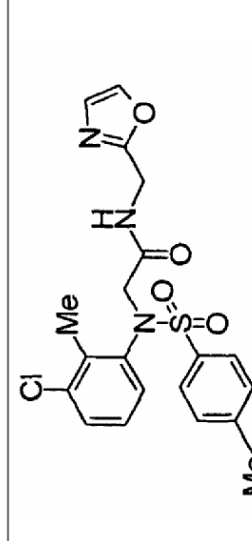
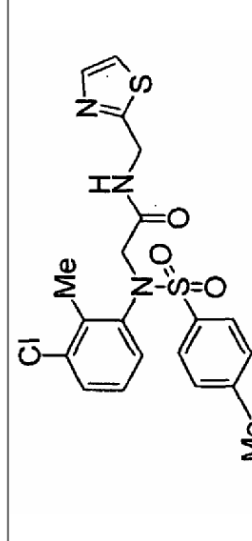
[Tabla 18]

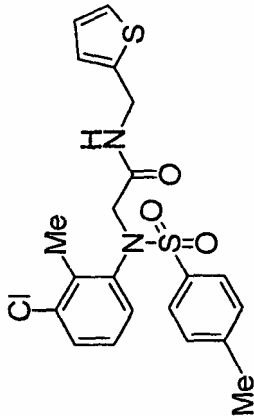
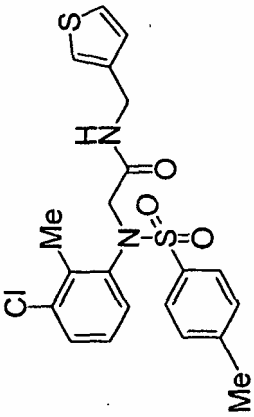
Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

[Tabla 19]

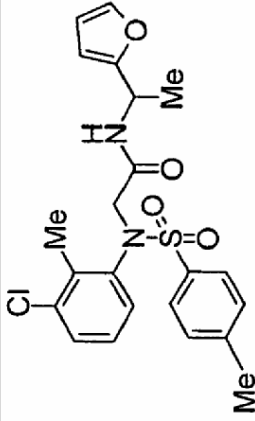
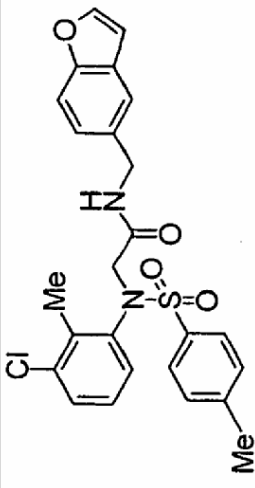
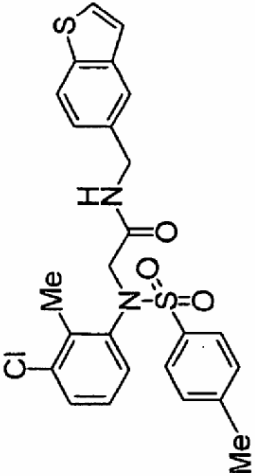
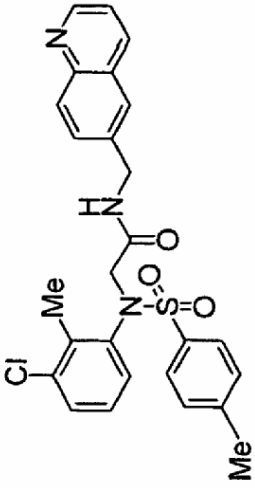
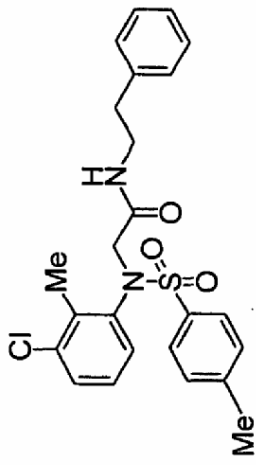
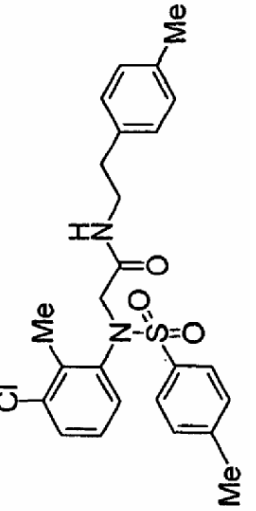
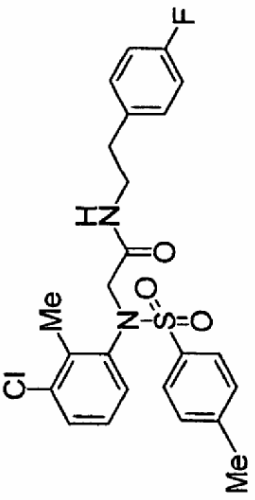
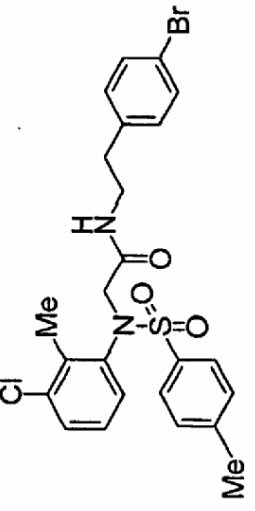
Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

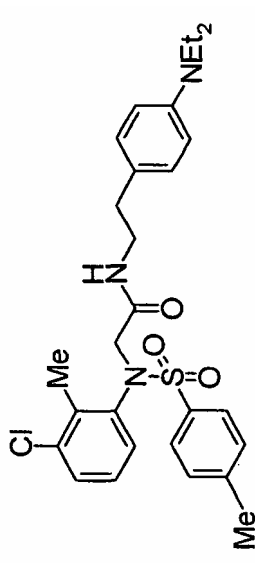
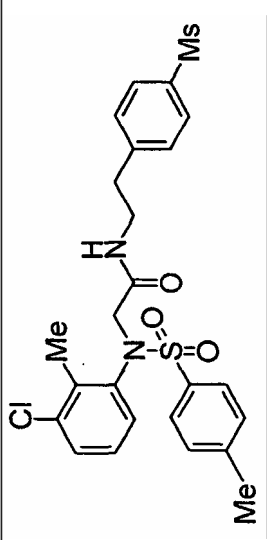
[Tabla 20]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
99		100	

[Tabla 21]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
109		110	

[Tabla 22]

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

Prep.	Estr.	Prep.	Estr.
119		120	
121		122	

[Tabla 23]

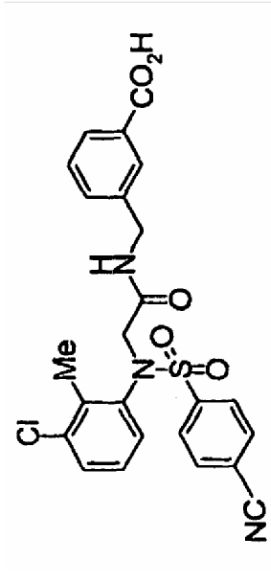
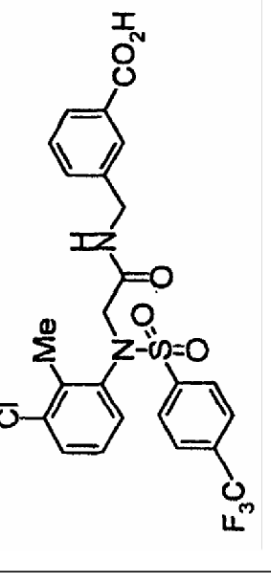
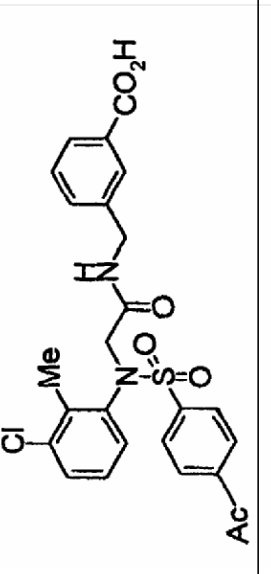
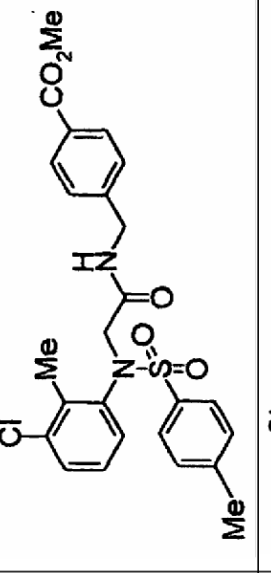
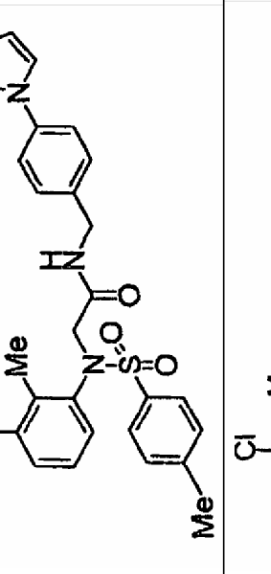
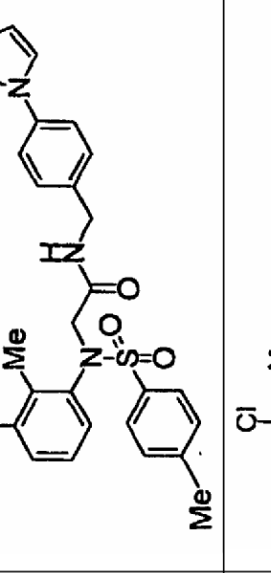
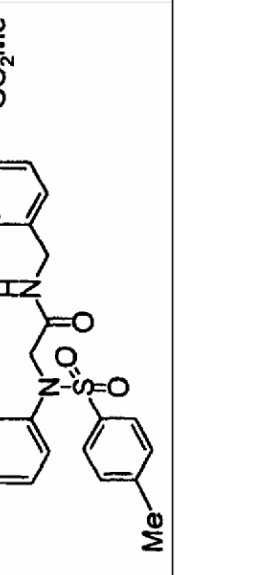
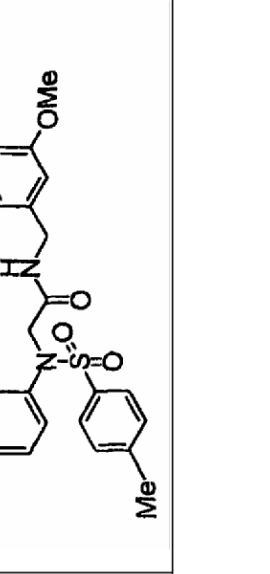
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
1		2*	
3*		4	
5		6	
7		8	
9		10*	
*no según la invención			

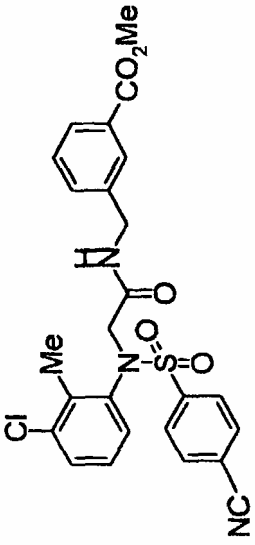
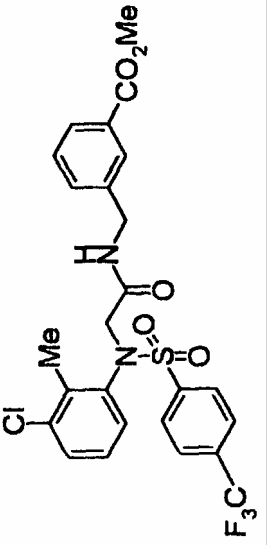
[Tabla 24]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
11*		12	
13*		14*	
15*		16	
17*		18	
19*		20	

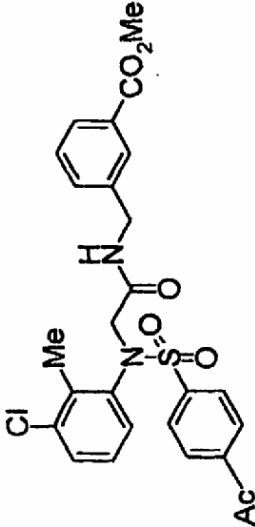
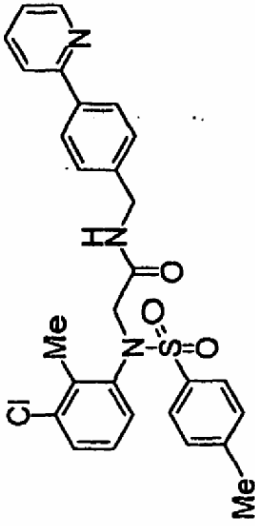
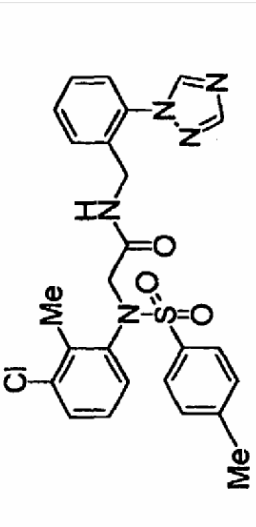
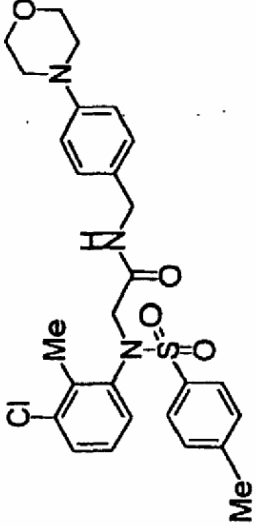
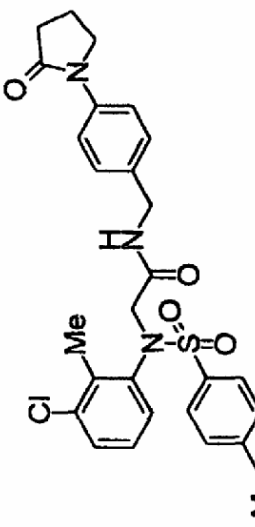
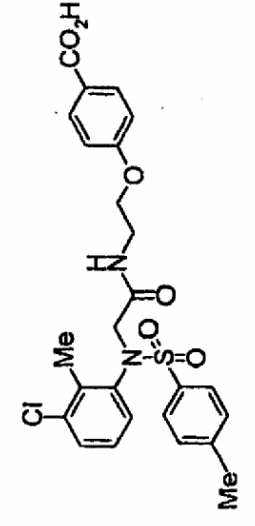
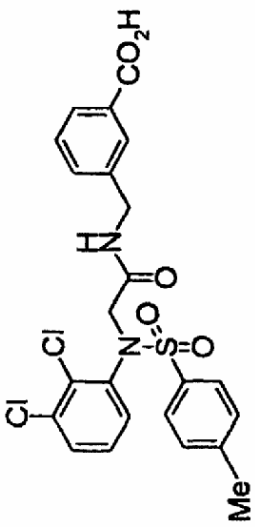
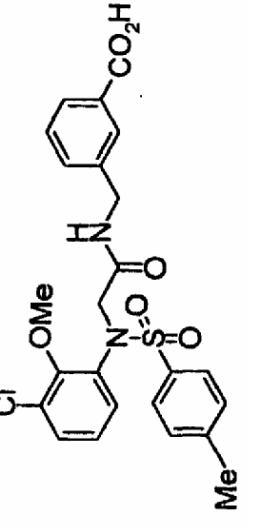
*no según la invención

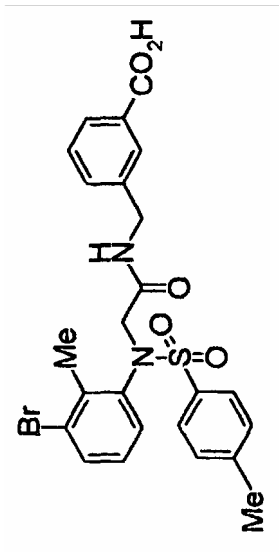
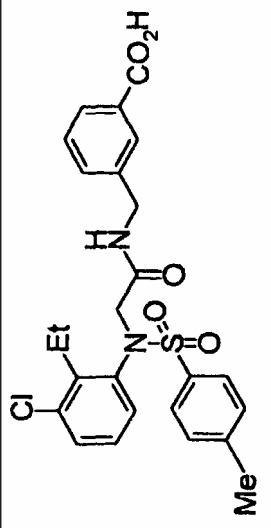
[Tabla 25]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
21*		22	
23*		24*	
25*		26*	
27*		28	

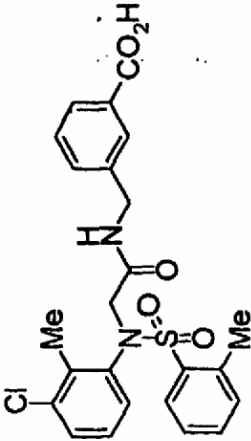
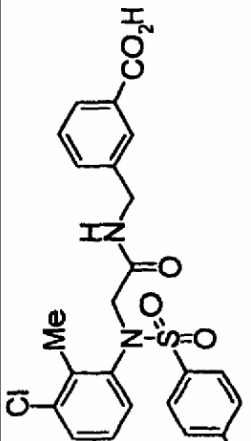
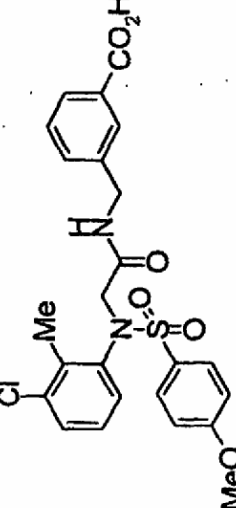
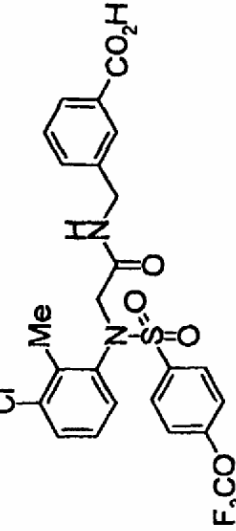
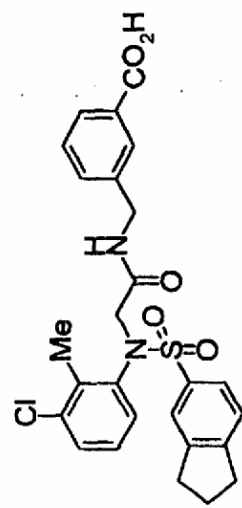
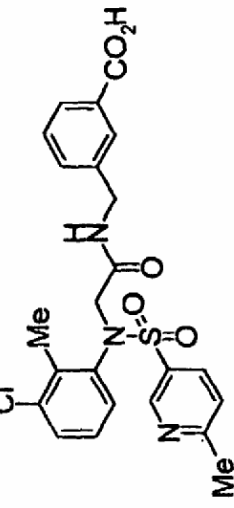
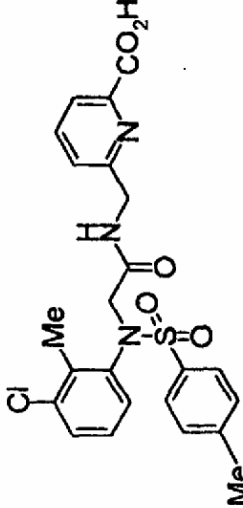
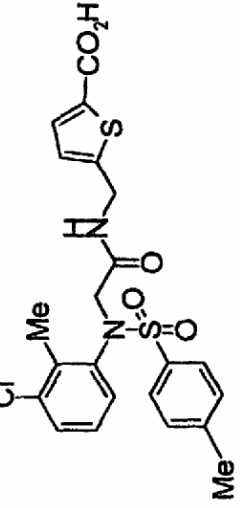
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
29*		30*	
*no según la invención			

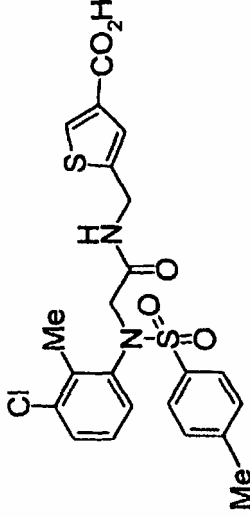
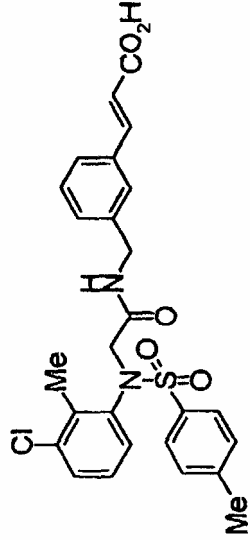
[Tabla 26]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
31*		32*	
33*		34*	
35*		36*	
37		38	

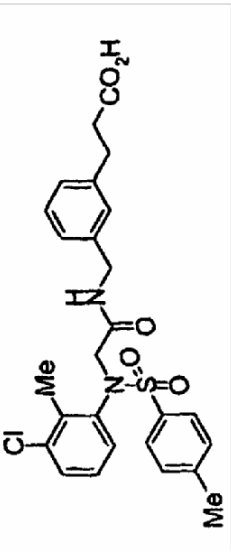
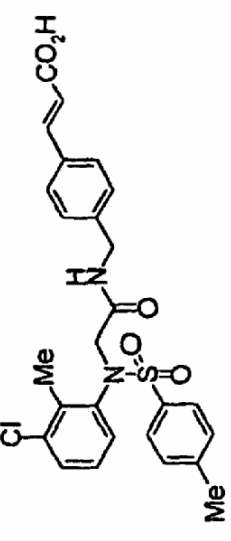
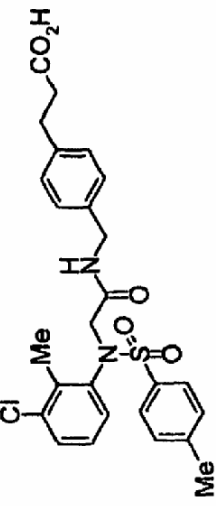
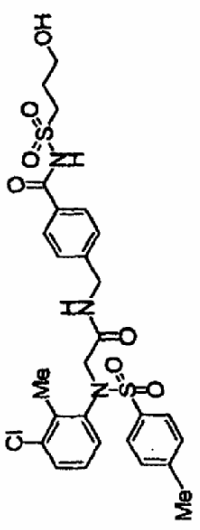
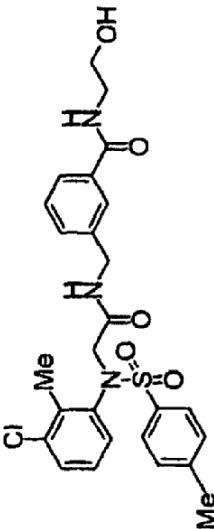
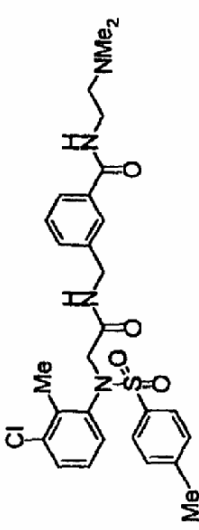
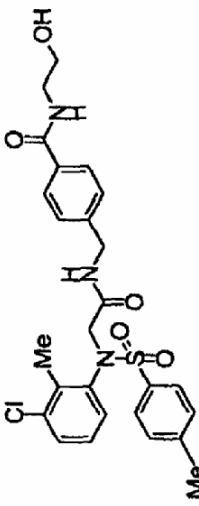
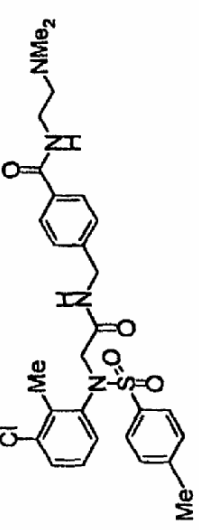
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
39		40	
*no según la invención			

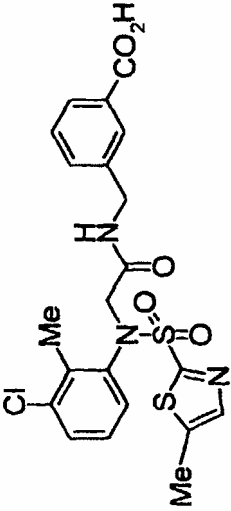
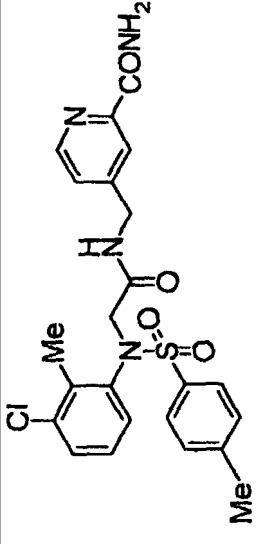
[Tabla 27]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
41*		42	
43		44	
45*		46*	
47		48	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
49		50	
*no según la invención			

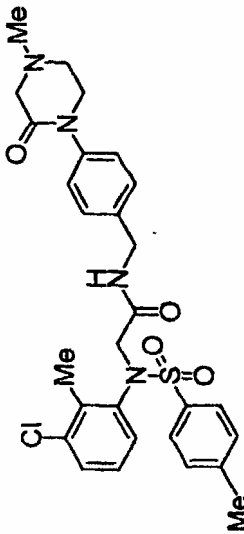
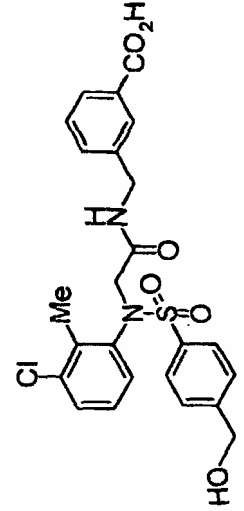
[Tabla 28]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
51		52	
53		54	
55*		56*	
57*		58*	

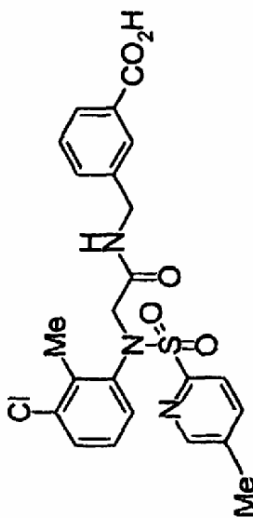
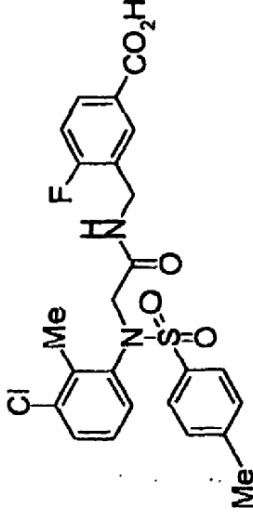
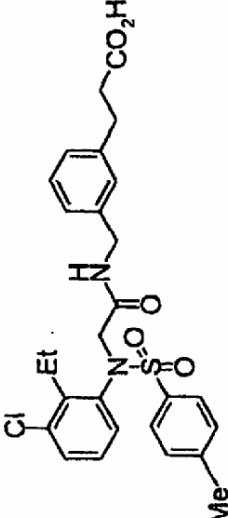
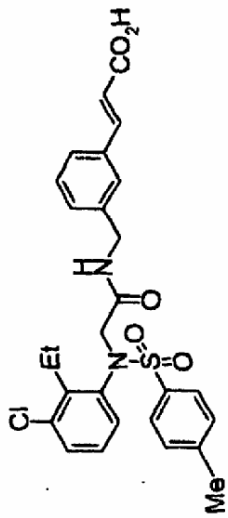
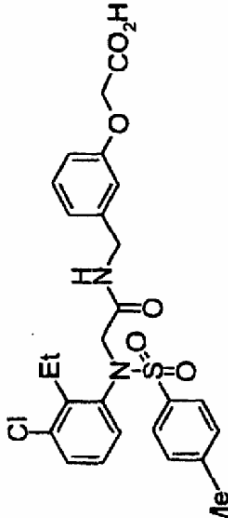
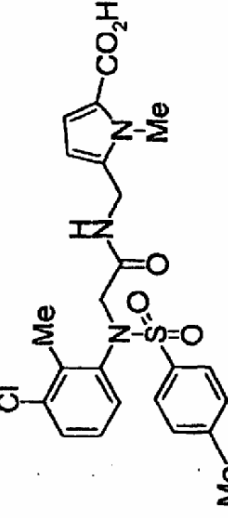
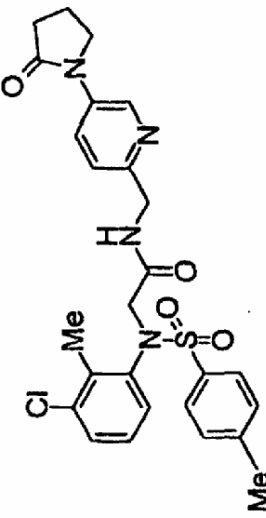
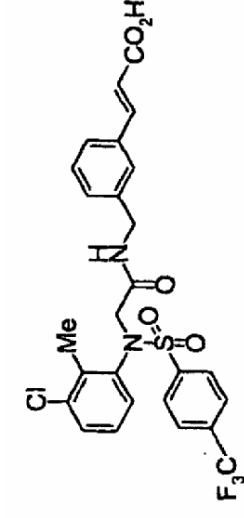
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
59*		60*	
*no según la invención			

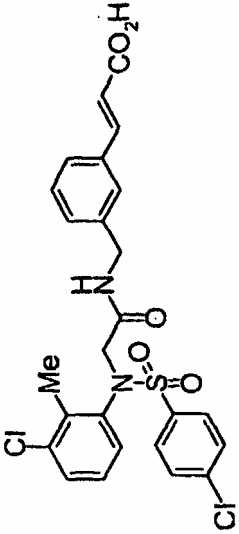
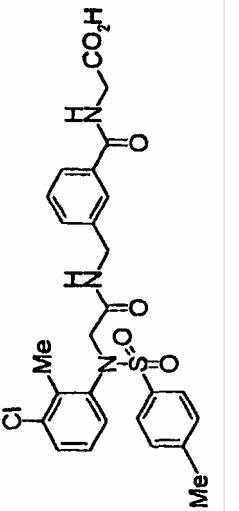
[Tabla 29]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
61		62	
63		64	
65		66	
67		68*	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
69*		70*	
*no según la invención			

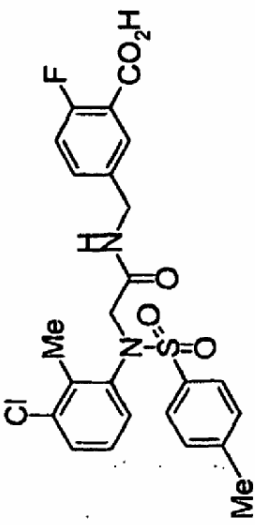
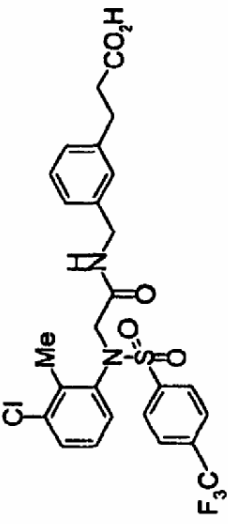
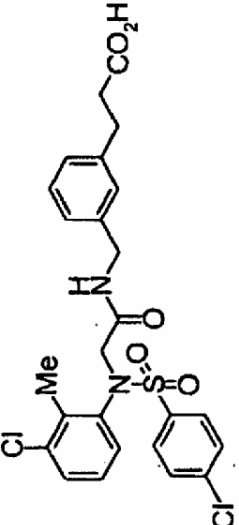
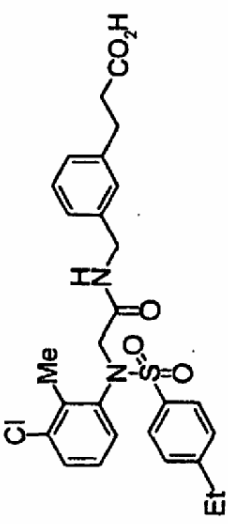
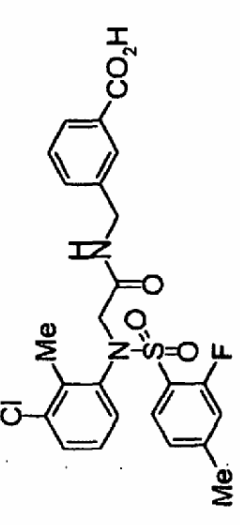
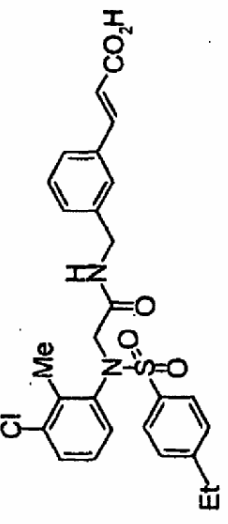
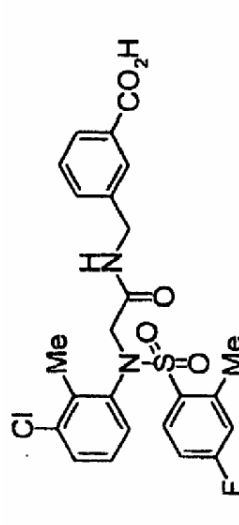
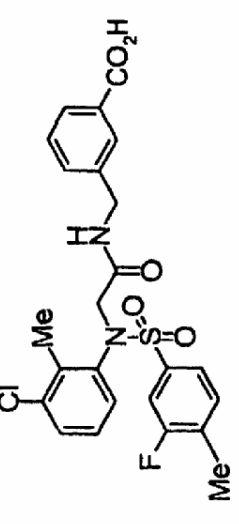
[Tabla 30]

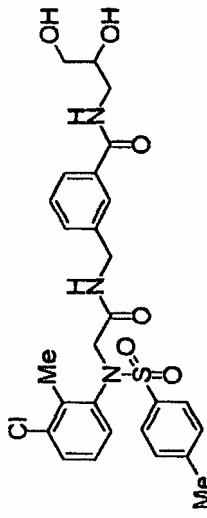
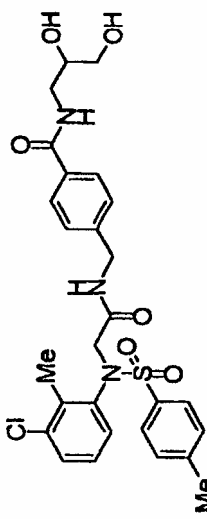
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
71*		72	
73		74	
75		76	
77*		78	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
79		80*	

*no según la invención

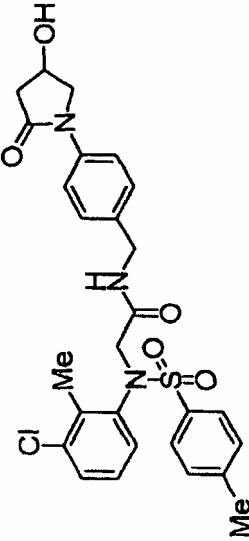
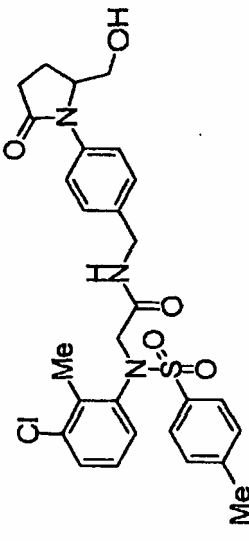
[Tabla 31]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
89*		90*	
*no según la invención			

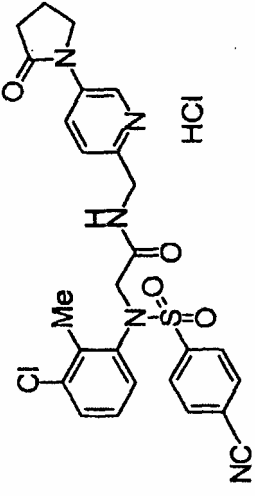
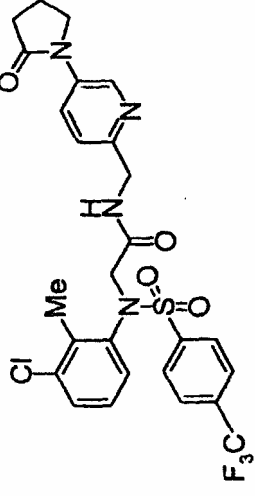
[Tabla 32]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
91*		92*	
93		94	
95		96	
97*		98*	

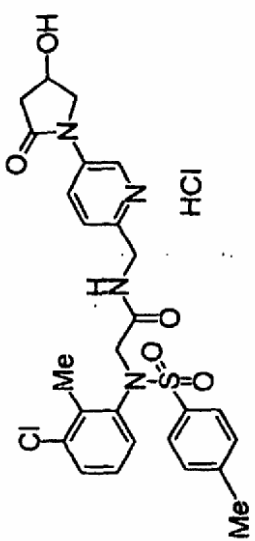
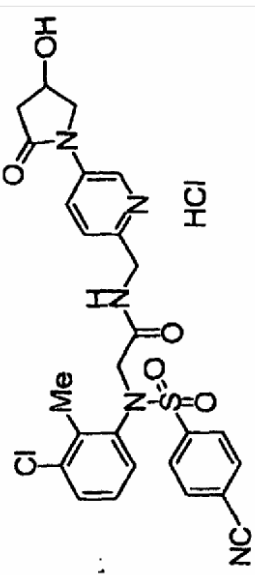
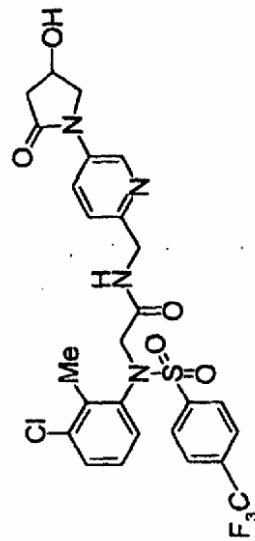
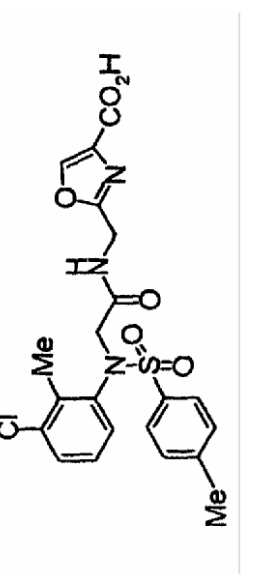
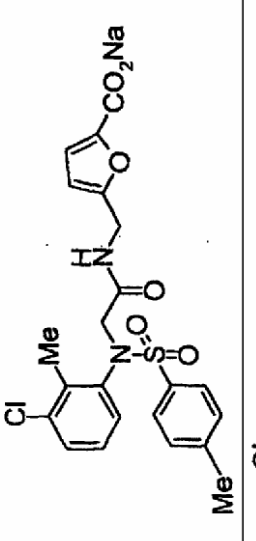
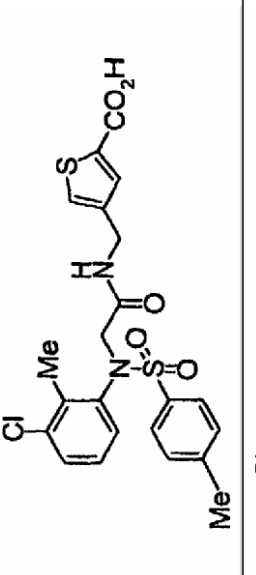
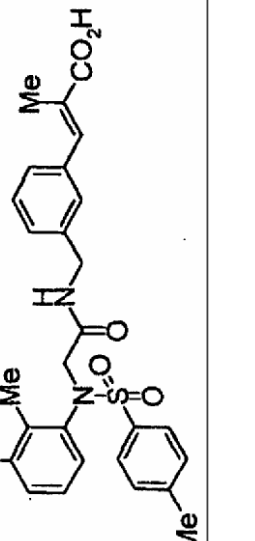
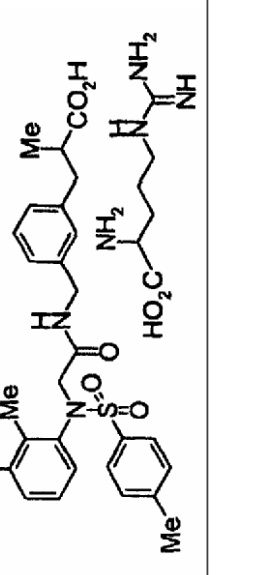
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
99*		100*	
*no según la invención			

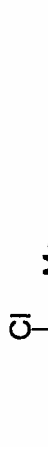

[Tabla 33]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
101		102	
103		104*	
105		106	
107		108	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
109*		110*	
*no según la invención			

[Tabla 34]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
111*		112*	
113*		114	
115		116	
117		118	

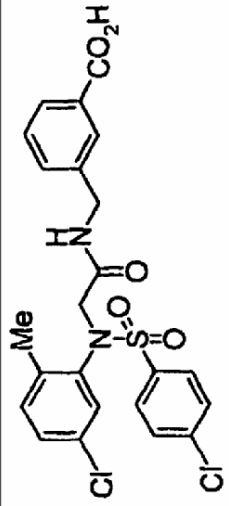
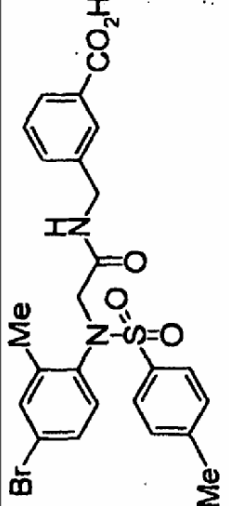
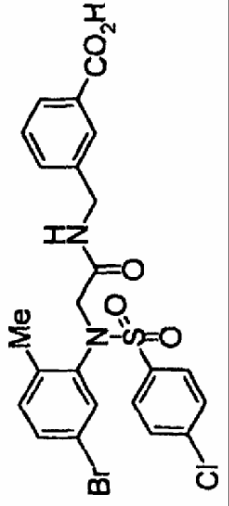
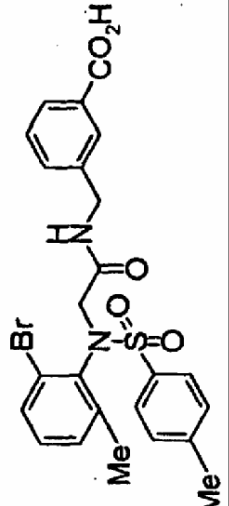
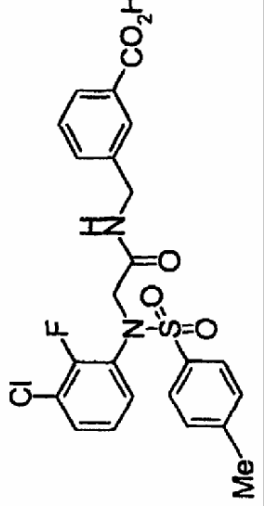
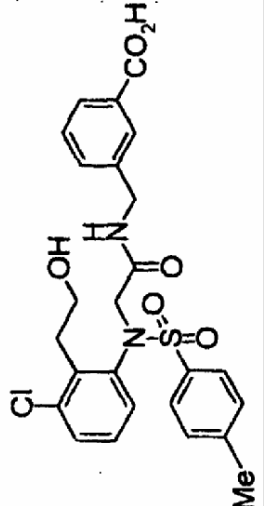
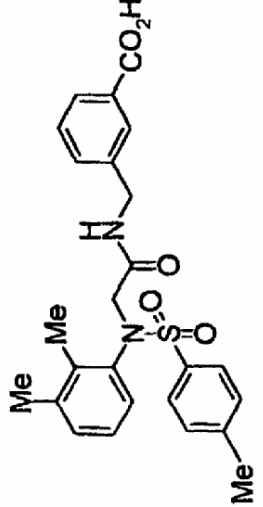
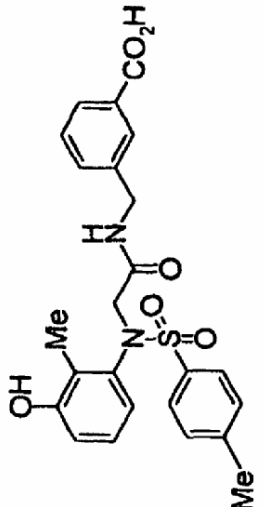
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
119		120	
*no según la invención			

[Tabla 35]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
121		122	
123*		124	
125*		126*	
127*		128*	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
129*		130*	
*no según la invención			


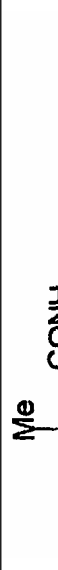
[Tabla 36]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
131*		132*	
133*		134*	
135		136*	
137		138	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
139*		140*	
*no según la invención			

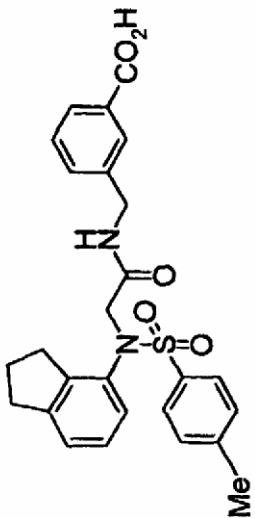
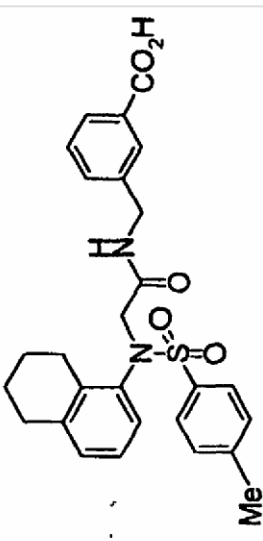
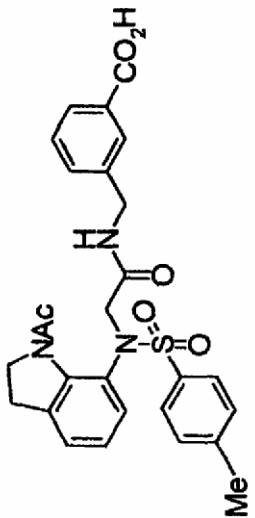
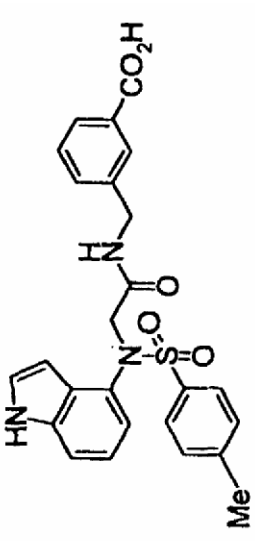
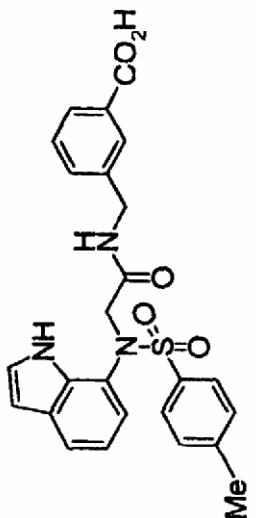
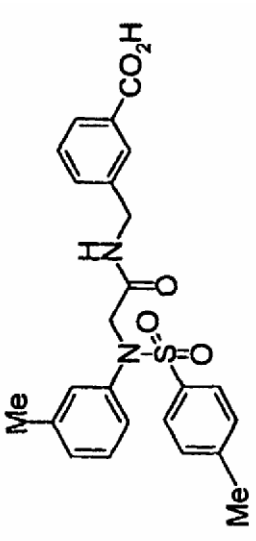
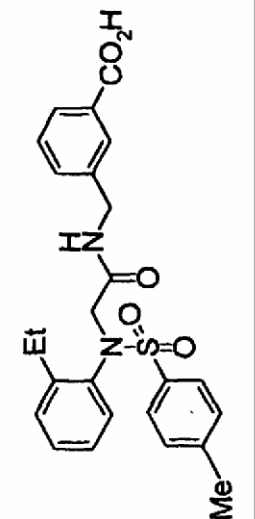
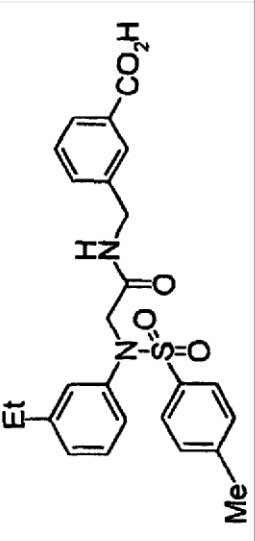
[Tabla 37]

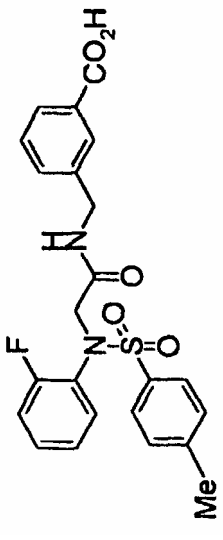
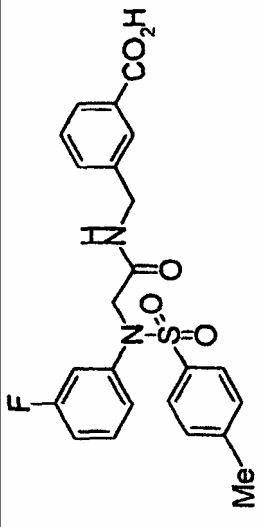
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
141*		142*	
143*		144*	
145*		146*	
147		148	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
149		150*	

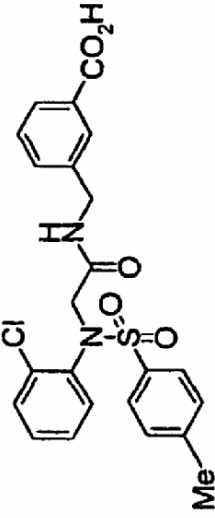
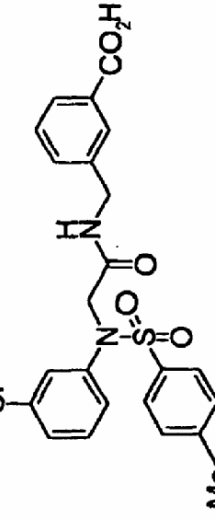
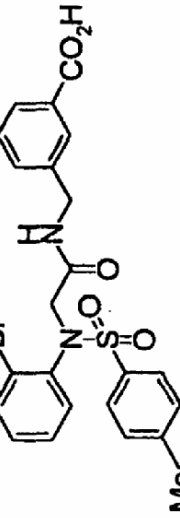
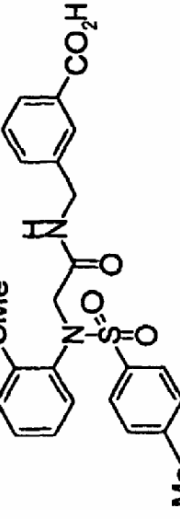
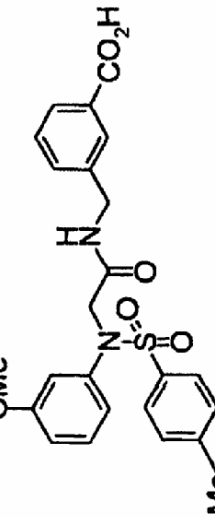
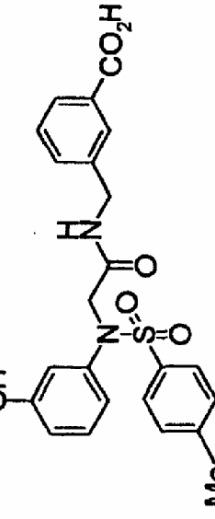
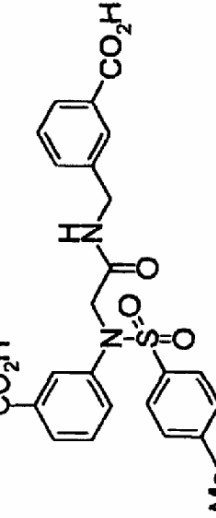
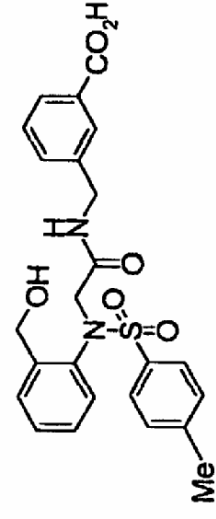
*no según la invención

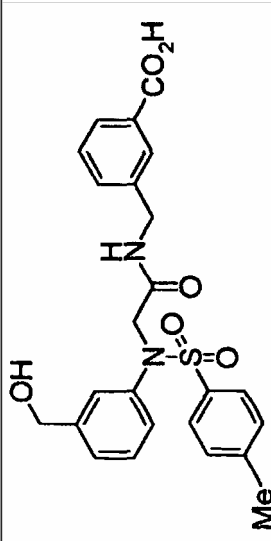
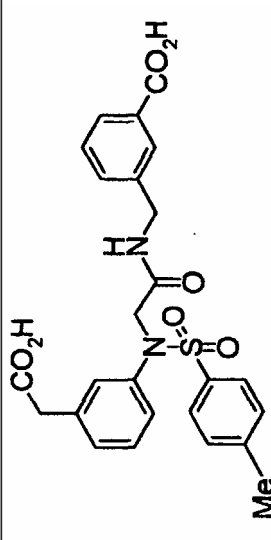
[Tabla 38]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
151*		152*	
153*		154*	
155*		156*	
157*		158*	

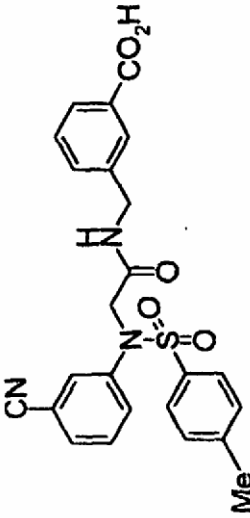
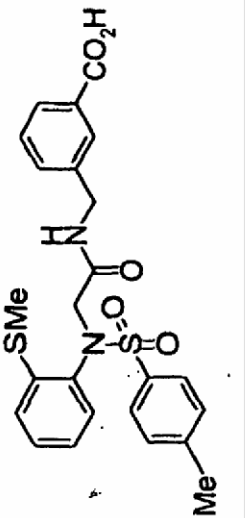
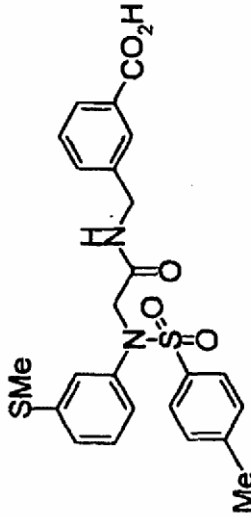
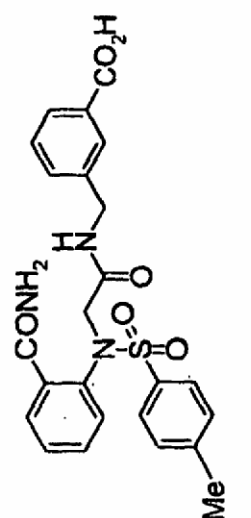
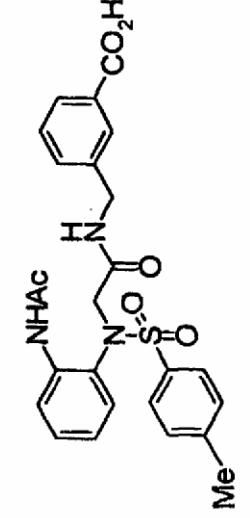
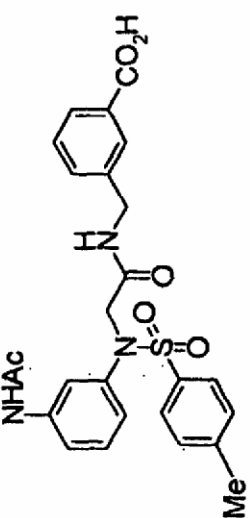
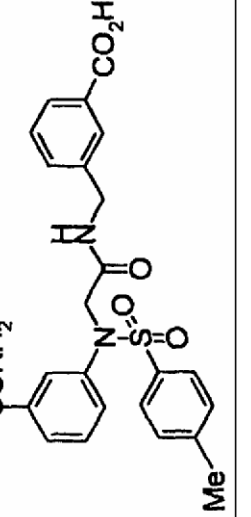
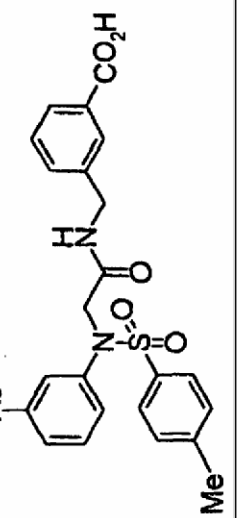
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
159*		160*	
*no según la invención			

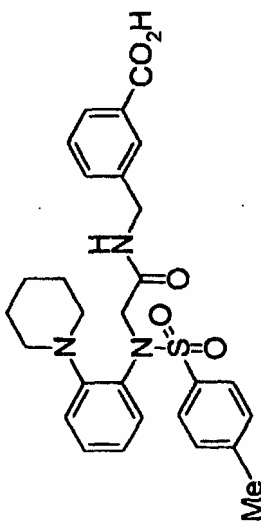
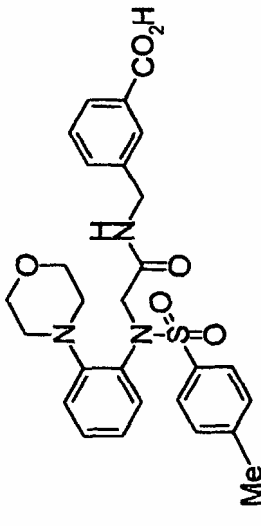
[Tabla 39]

Ei.	Estr.	Ei.	Estr.
161*		162*	
163*		164*	
165*		166*	
167*		168*	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
169*		170*	
*no según la invención			

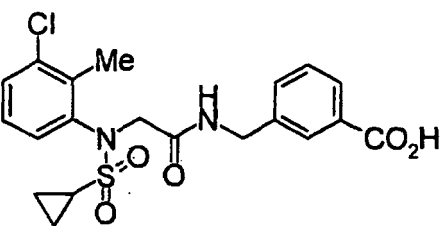
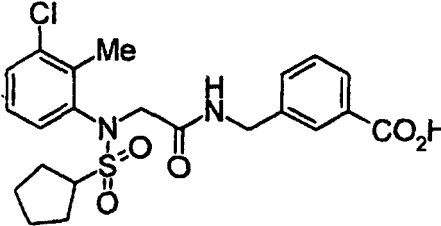
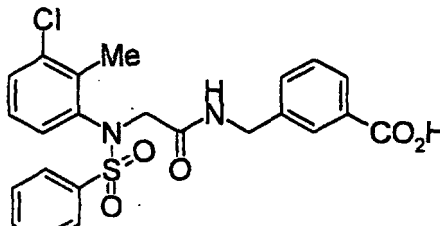
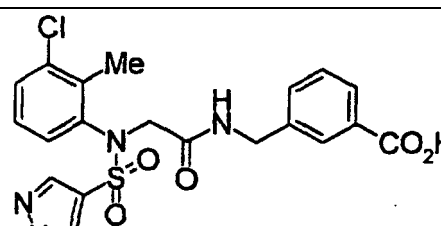
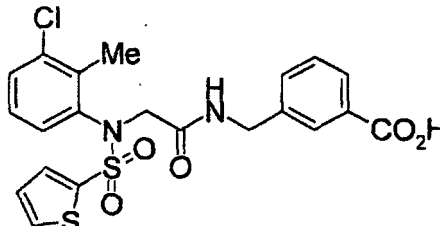
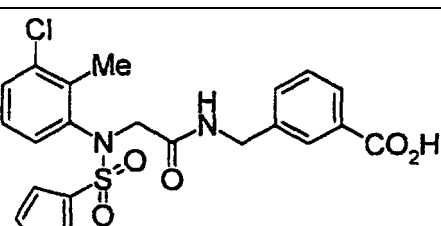
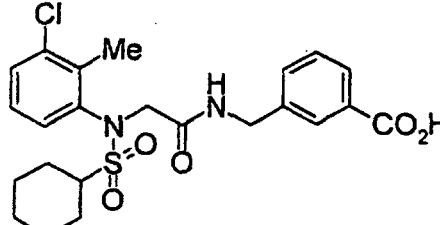
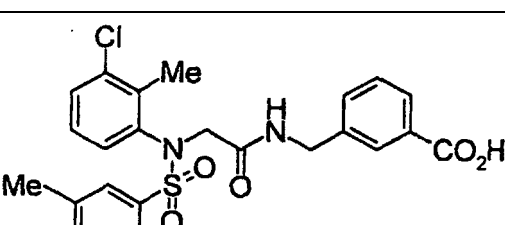
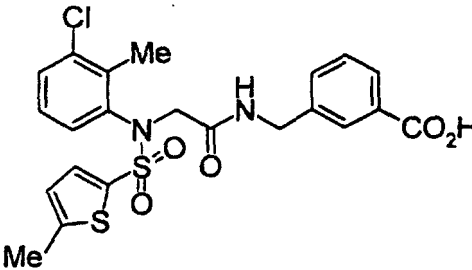
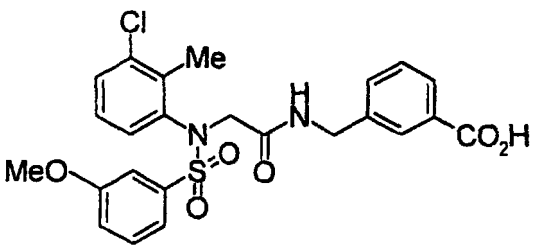
[Tabla 40]

Ei.	Estr.	Ej.	Estr.
171*		172*	
173*		174*	
175*		176*	
177*		178*	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
179*		180*	

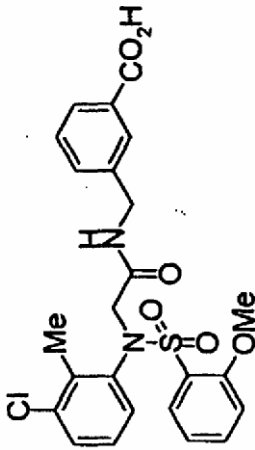
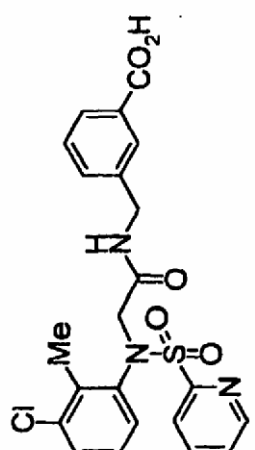
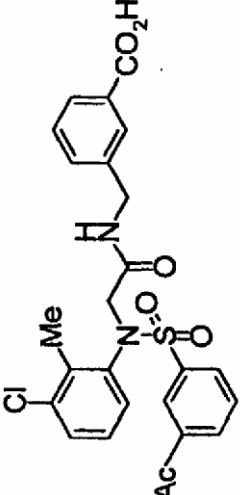
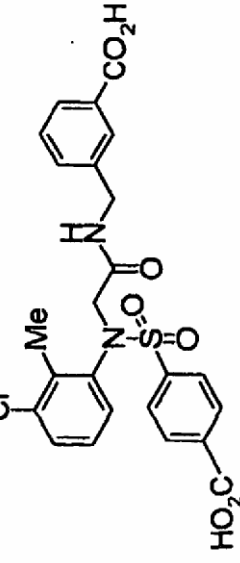
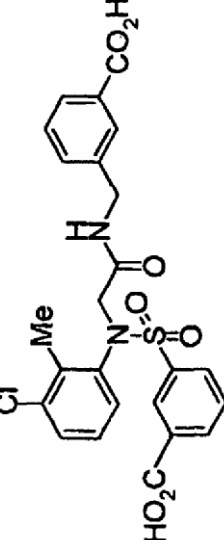
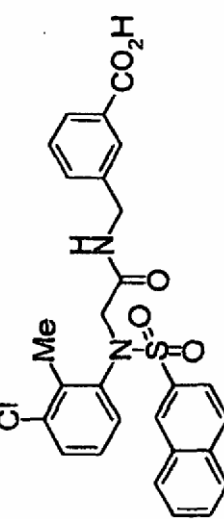
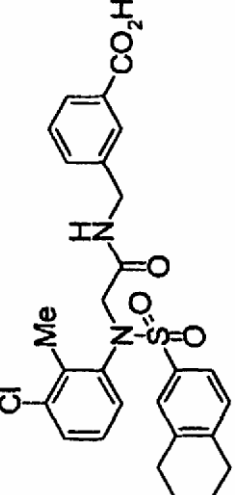
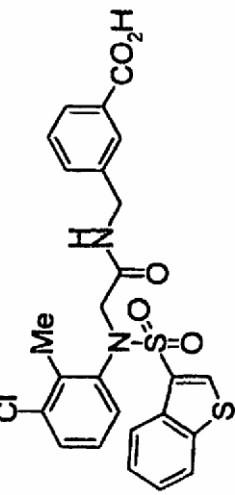
*no según la invención

[Tabla 41]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
181*		182*	
183*		184*	
185*		186*	
187*		188*	
189*		190*	

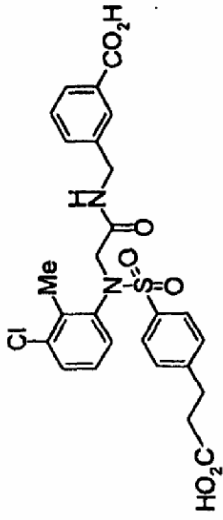
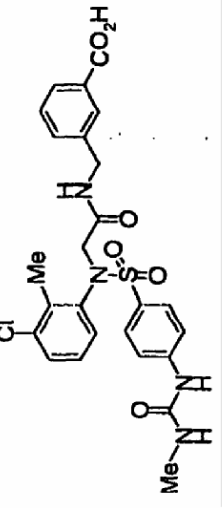
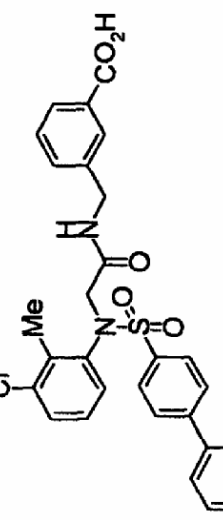
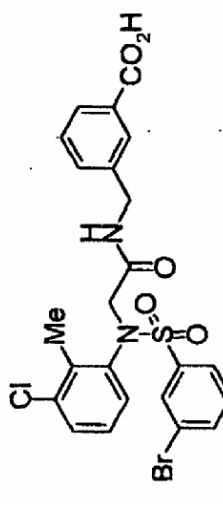
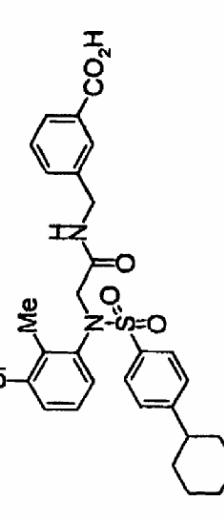
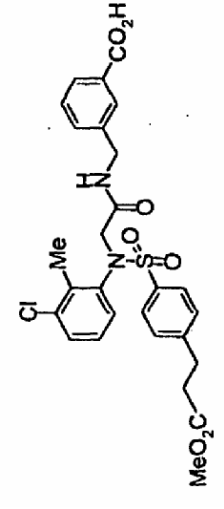
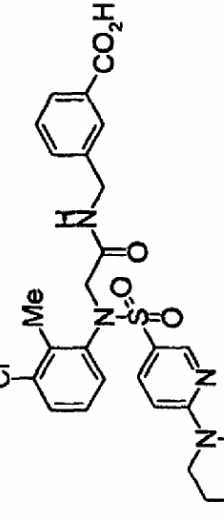
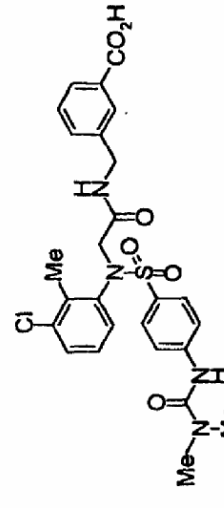
*no según la invención

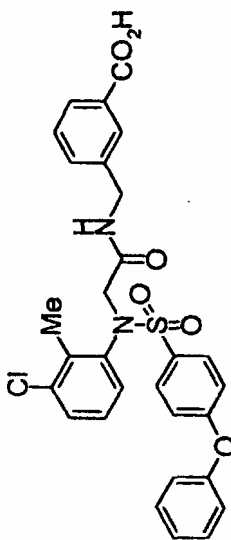
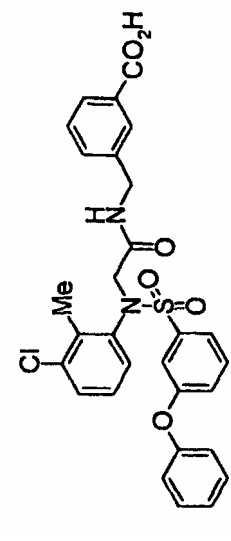
[Tabla 42]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
191*		192*	
193*		194*	
195*		196*	
197*		198*	

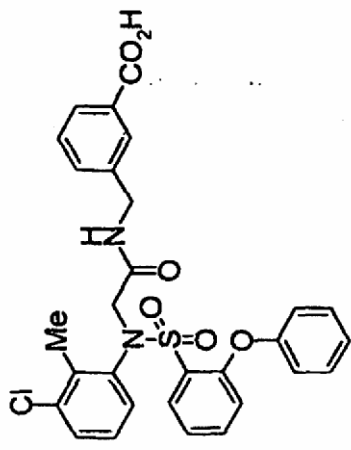
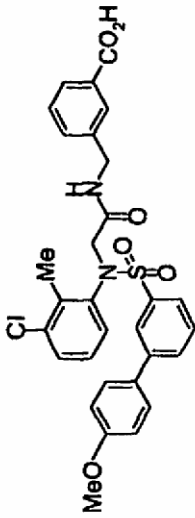
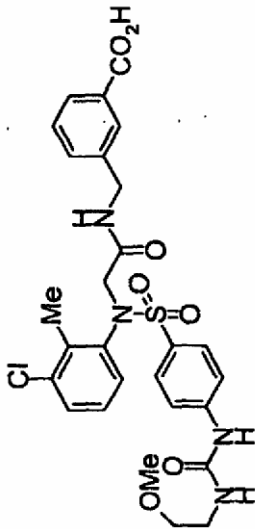
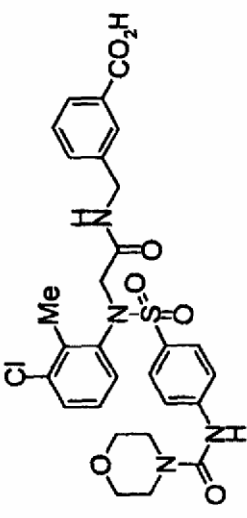
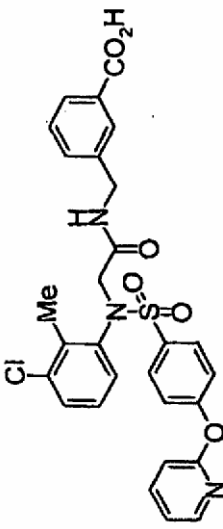
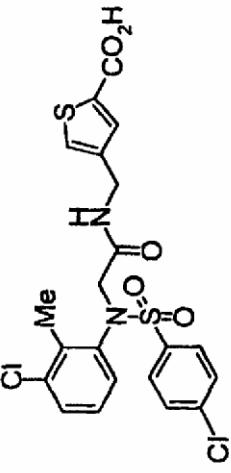
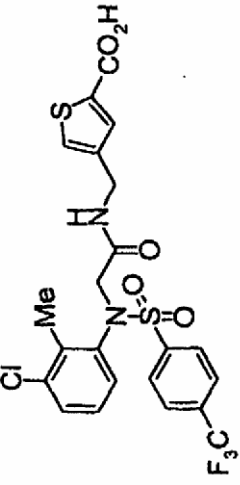
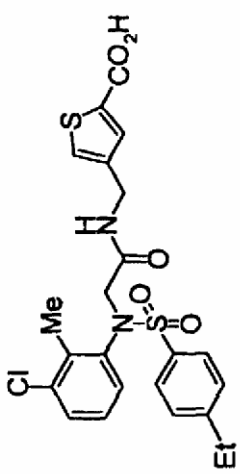
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
199*		200*	
*no según la invención			

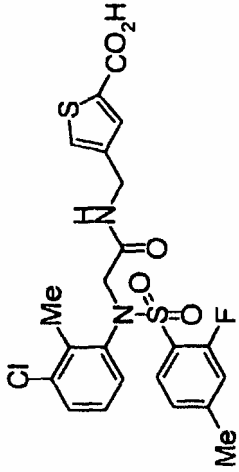
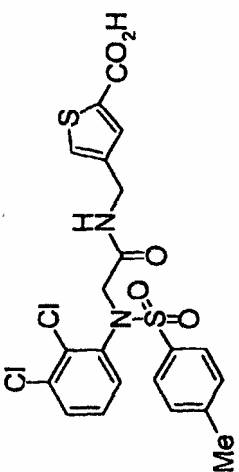
[Tabla 43]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
201*		202*	
203*		204*	
205*		206*	
207*		208*	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
209*		210*	
*no según la invención			

[Tabla 44]

Ei.	Estr.	Ei.	Estr.
211*		212*	
213*		214	
215*		216	
217		218	

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
219		220	
*no según la invención			

[Tabla 45]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231			

[Tabla 46]

Prep.	Sín.	Dat	Prep.	Sín.	Dat
1	P1	FP:473	31	P2	FP:501
2	P2	FP:477	32	R1*P2	FP:545[M] ⁺
3	P3	FP:475	33	P33	FP:473
4	P4	FP:459[M] ⁺	34	P1	FP:469
5	P5	FP:489	35	P1	EP:444[M] ⁺
6	P6	EP:460	36	P1	EP:445
7	P1	FP:444	37	P1	EP:445
8	P1	FP:473	38	P2	EP:517
9	P1	FP:473	39	P25	FP:503
10	P1	FP:487[M] ⁺	40	P1	FP:549
11	P1	FP:487[M] ⁺	41	R1*P2	FP:457
12	P1	EP:523[M+Na] ⁺	42	P2	FP:517, 519
13	P1	FP:480[M] ⁺	43	P2	FP:493
14	P1	FP:445	44	P2	FP:453
15	P1	FP:445	45	P2	FP:484
16	P1	EP:549[M] ⁺	46	P2	FP:517, 519
17	P1	FP:353	47	R1*P2	FP:465
18	P1	EP:443	48	P5	FP:489
19	P2	FP:487[M] ⁺	49	P4	FP:459
20	P2	FP:453	50	P1	FP:501
21	P1	FP:487[M] ⁺	51	P1	FP:461
22	P1	FP:487[M] ⁺	52	P1	FP:433
23	P1	FP:473	53	P1	FP:501
24	P2	FP:539[M+Na] ⁺	54	P1	FP:500
25	P25	EN:501	55	P2	FP:530
26	P2	FP:493[M] ⁺	56	P1	EP:468
27	P2	FP:484	57	P1	FP:509
28	P2	FP:527	58	P1	FP:527
29	R1*P2	FP:489	59	R1*P2	EP:459
30	P2	FP:487[M] ⁺	60	R1*P2	EP:465

[Tabla 47]

Prep.	Sín.	Dat	Prep.	Sín.	Dat
61	R1*P2	EP:473	92	P1	EP:536
62	R1*P2	EP:473	93	P1	EP:522
63	R1*P2	EP:493	94	P1	EP:489
64	R1*P2	EP:499	95	P1	EP:445
65	R1*P2	EP:499	96	P1	EP:433
66	R1*P2	EP:504	97	P1	EP:434
67	R1*P2	EP:535	98	P1	EP:450
68	R1*P2	EP:551	99	P1	EP:449
69	R1*P2	EP:552	100	P1	EP:449
70	R1*P2	EP:565	101	P1	EP:447
71	R1*P2	EP:552	102	P1	EP:483
72	P1	EP:457	103	P1	EP:499
73	P1	EP:457	104	P1	EP:494
74	P1	EP:457	105	P1	EP:457
75	P1	EP:501	106	P1	EP:471
76	P1	EP:459	107	P1	EP:475
77	P1	EP:461	108	P1	EP:535
78	P1	EP:461	109	P1	EP:528

ES 2 467 097 T3

Prep.	Sín.	Dat	Prep.	Sín.	Dat
79	P1	EP:477	110	P1	EP:535
80	P1	EP:477	111	P1	EP:447
81	P1	EP:477	112	P1	EP:463
82	P1	EP:521	113	P1	EP:458
83	P1	EP:521	114	R1*P2	EP:489
84	P1	EP:458	115	R1*P2	EP:464
85	P1	EP:486	116	R1*P2	EP:439
86	P1	EP:488	117	P1	EP:423
87	P1	EP:488	118	P1	EP:446
88	P1	EP:488	119	P1	FP:522
89	P1	EP:519	120	P1	FP:566
90	P1	EP:521	121	P1	FP:593
91	P1	EP:521	122	P1	EP:468

[Tabla 48]

Prep.	Dat
1	RMN1:2,31(3H, s), 3,71(3H, s), 4,05-4,32(4H, m), 6,72(1H, d, J=8,1 Hz), 6,78(2H, d, J=8,2 Hz), 6,91(2H, d, J=8,1 Hz), 7,13(1 H, t, J=8,1 Hz), 7,38-7,48(3H, m), 7,54(2H, d, J=7,7 Hz), 8,33(1 H, s, a)
2	RMN1:2,31(3H, s), 3,71(3H, s), 4,1(2H, d, J=4,0 Hz), 4,17(1H, d, J=16 Hz), 4,27(1H, d, J=16 Hz), 6,76-6,8(3H, m), 6,93(2H, d, J=8,0 Hz), 7,15(1H, t, J=8,0 Hz), 7,43-7,48(3H, m), 7,72-7,76(2H, m), 8,35(1H, t, J=6,0 Hz)
3	RMN1:2,32(3H, s), 3,70(3H, s), 4,02(1H, d, J=15,4 Hz), 4,07-4,14(2H, m), 4,25(1H, d, J=15,3 Hz), 6,72(1 H, d, J=7,9 Hz), 6,78(2H, d, J=8,6 Hz), 6,89-6,92(4H, m), 7,13(1 H, t, J=8,0 Hz), 7,43(1 H, d, J=8,0 Hz), 7,47(2H, d, J=8,7 Hz), 8,31(1 H, t, J=5,8 Hz), 10,58(1 H, s)
4	RMN1:2,28(3H, s), 2,42(3H, s), 4,02-4,04(2H, m), 4,08(1H, d, J=15,5 Hz), 4,26(1H, d, J=15,4 Hz), 6,61(2H, d, J=8,5 Hz), 6,72(1 H, d, J=7,1 Hz), 6,78(2H, d, J=8,6 Hz), 7,13(1 H, t, J=8,0 Hz), 7,40-7,42(3H, m), 7,54(2H, d, J=8,3 Hz), 8,26(1 H, t, J=5,8 Hz), 9,25(1 H, s)
5	RMN1:2,31(3H, s), 3,71(3H, s), 4,08-4,12(3H, m), 4,28(1H, d, J=15,4 Hz), 4,62(2H, d, J=5,7 Hz), 5,47(1H, t, J=5,7 Hz), 6,72(1H, d, J=7,8 Hz), 6,78(2H, d, J=8,7 Hz), 6,91(2H, d, J=8,5 Hz), 7,13(1H, t, J=8,0 Hz), 7,45(1 H, d, J=7,9 Hz), 7,53(2H, d, J=8,4 Hz), 7,62(2H, d, J=8,3 Hz), 8,34(1 H, t, J=5,8 Hz)
6	RMN1:2,29(3H, s), 2,42(3H, s), 4,1-4,16(3H, m), 4,32(1H, d, J=8,0 Hz), 6,74(1H, d, J=4,0 Hz), 6,98(2H, d, J=3,5 Hz), 7,15(1 H, t, J=4,0 Hz), 7,41-7,46(3H, m), 7,54(2H, d, J=4,1 Hz), 8,06(2H, d, J=3,5 Hz), 8,54(1H, t, J=3 Hz)
15	RMN1:2,29(3H, s), 2,42(3H, s), 4,19(1 H, d, J=15,7 Hz), 4,25-4,27(2H, m), 4,37(1H, d, J=15,7 Hz), 6,76(1 H, d, J=7,6 Hz), 6,96(1H, d, J=5,2 Hz), 7,15(1 H, t, J=8,1 Hz), 7,42(2H, d, J=8,1 Hz), 7,46(1 H, d, J=8,3 Hz), 7,56(2H, d, J=8,3 Hz), 8,61-8,66(2H, m), 9,04(1 H, d, J=1,4 Hz)
19	RMN1:2,28(3H, s), 2,41(3H, s), 3,7(2H, s), 3,73(3H, s), 4,01(2H, d, J=5,7 Hz), 4,46(2H, s), 6,85(2H, d, J=8,7 Hz), 7,03(2H, d, J=8,7 Hz), 7,12-7,14(1 H, m), 7,2(1 H, d, J=6,8 Hz), 7,36-7,37(3H, m), 7,73(2H, d, J=8,2 Hz), 8,08(1 H, t, J=5,8 Hz)

[Tabla 49]

Ej.	Sín.	Dat	Ej.	Sín.	Dat
1	1	EP:487	31*	P1	FP:529
2*	2	EP:486	32*	P1	EP:520
3*	3	3 EP:567[M+Na]+	33*	P1	EP:510
4	4	FP:564	34*	P1	EP:528
5	1	EP:539[M+Na]+	35*	P1	EP:526
6	1	EP:501	36*	P1	EP:517
7	1	FP:487	37	P2*1	FP:506
8	P1*1	FN:488	38	R1*P2*1	FP:503
9	P1*1	FN:504	39	P2*1	FP:533
10*	2	FP:486	40	P2*1	FP:501
11*	P1*1	FP:501	41*	P2*1	FP:487
12	P1*1	FP:501	42	P2*1	FP:501
13*	P1*1	FP:501	43	R1*P2* 1	FP:502
14*	P1*1	FP:515	44	P2*1	EP:557
15*	P2*1	EP:501	45*	R1*P2*1	FP:513
16	3*1	EN:514	46*	P2*1	EN:486
17*	P1	EN:499	47	P1*1	EP:488
18	P1*1	EN: 515	48	P1*1	EP:493
19*	P1*1	FP:501	49	P1*1	EP:493
20	4	FP:564	- 50	P1*1	EP:513
21	1	FP:497	51	P1* 1	EN:513
22	1	EN:539	52	P1*1	EP:513
23*	1	FP:515	53	P1*1	EN:513
24*	P1	FP:501	54	4	EP:608
25*	P1	EP:508	55*	2	FP:530
26*	P1	FP:509	56*	2	EP:557
27*	P1	EP:516	57*	2	EP:530
28	4	FP:594	58*	2	FP:557
29*	P2	FP:512	59*	P2*1	FP:494
30*	P2	FP:555	60*	P1	FP:487
*no según la invención					

[Tabla 50]

Ej.	Sín.	Dat	Ej.	Sín.	Dat
61	P1*1	EP537	91*	2	EP:560
62	P1*1	EP:531	92*	2	EP:560
63	P1*1	FP:521	93	P1*1	EP:505
64	P1*1	EP:528	94	P1*1	EP:505
65	P1*1	FP:571	95	P1*1	FP:547
66	P1*1	EP:488	96	P1*1	FP:513
67	P1*1	EP:494	97*	P1	FP:542
68*	P1	EP:540	98*	P1	EP:553
69*	P1	EP:555	99*	P1	FP:542
70*	P2*1	EN:501[M]	100*	P1	FP:556
71*	P2*1	FP:488	101	4	FP:578
72	P1*1	FP:505	102	4	FP:592
73	P1*1	FP:529	103	4	FP:608
74	P1*1	FP:527	104*	P1	FN:552[M]+
75	P1*1	EN:529	105	P1*1*4	FP:575
76	P1*1	EN:488	106	P1*1*4	FP:578
77*	P1	FP:527	107	P1*1*4	FP:584

Ej.	Sín.	Dat	Ej.	Sín.	Dat
78	P1*1	EP:567	108	P1*1*4	FP:618
79	P1*1	EN:531	109*	P1	EP:538
80*	2*1	EP:544	110*	P1	FP:581
81	P1*1	EP:505	111*	P1	FP:543
82	P1*1	EP:569	112*	P1	EP:554
83	P1*1	EP:535	113*	P1	FP:596
84	P1*1	FP:529	114	P1*1	EP:478
85	P2*1	FP:505	115	P1*1	EP:477
86	P1*1	EP:527	116	P1*1	EP:493
87	P2*1	FP:505	117	P1*1	EP:527
88	P1*1	EP:505	118	P1*1	EP:529
89*	2	FP:560	119	3*1	EP:531
90*	2	EP:560	120	3*1	EP:531
*no según la invención					

[Tabla 51]

Ej.	Sín.	Dat	Ej.	Sín.	Dat
121	P1*1	EP:489	151*	R1*P2*1	EP:479
122	P1*1	EP:545	152*	R1*P2*1	EP:493
123*	R1*P2*1	EP:439	153*	R1*P2*1	EP:522
124	R1*P2*1	EP:471	154*	R1*P2*1	EP:478
125*	R1*P2*1	EP:471	155*	R1*P2*1	EP:478
126*	R1*P2*1	EP:471	156*	R1*P2*1	EP:453
127*	R1*P2*1	EP:487	157*	R1*P2*1	EP:467
128*	R1*P2*1	EP:487	158*	R1*P2*1	EP:467
129*	R1*P2*1	EP:487	159*	R1*P2*1	EP:457
130*	R1*P2*1	EP:487	160*	R1*P2*1	EP:457
131*	R1*P2*1	EP:487	161*	R1*P2*1	EP:473
132*	R1*P2*1	EP:531	162*	R1*P2*1	EP:473
133*	R1*P2*1	EP:531	163*	R1*P2*1	EP:517
134*	R1*P2*1	EP:531	164*	R1*P2*1	EP:469
135	R1*P2*1	EP:491	165*	R1*P2*1	EP:469
136*	R1*P2*1	EP:517	166*	R1*P2*1	EP:455
137	R1*P2*1	EP:467	167*	R1*P2*1	EP:483
138	R1*P2*1	EP:469	168*	R1*P2*1	EP:469
139*	R1*P2*1,	EP:483	169*	R1*P2*1	EP:469
140 *	R1*P2*1	EP:483	170*	R1*P2*1	EP:497
141*	R1*P2*1	EP:483	171*	R1*P2*1	EP:464
142'	R1*P2*1	EP:521	172*	R1*P2*1	EP:485
143*	R1*P2*1	EP:497	173*	R1*P2*1	EP:485
144*	R1*P2*1	EP:483	174*	R1*P2*1	EP:482
145*	R1*P2*1	EP:498	175*	R1*P2*1	EP:496
146*	R1*P2*1	EP:518	176*	R1*P2*1	EP:496
147	R1*P2*1	EP:475	177*	R1*P2*1	EP:482
148	R1*P2*1	EP:531	178*	R1*P2*1	EP:481
149	R1*P2*1	EP:499	179*	R1*P2*1	EP:522
150*	R1*P2*1	EP:496	180*	R1*P2*1	EP:524
*no según la invención					

[Tabla 52]

Ej.	Sín.	Dat	Ej.	Sín.	Dat
181*	R1*P2*1	EP:437	207*	R1*P2*1	EP:559
182*	R1*P2*1	EP:465	208*	R1*P2*1	EP:559
183*	R1*P2*1	EP:473	209*	R1*P2*1	EP:565
184*	R1*P2*1	EP:477	210*	R1*P2*1	EP:565
185*	R1*P2*1	EP:479	211*	R1*P2*1	EP:565
186*	R1*P2*1	EP:479	212*	R1*P2*1	EP:579
187*	R1*P2*1	EP:479	213*	R1*P2*1	EP:589
188*	R1*P2*1	EP:487	214*	R1*P2*1	EP:601
189*	R1*P2*1	EP:493	215*	R1*P2*1	EP:566
190*	R1*P2*1	EP:503	216	P1*1	EP:513
191*	R1*P2*1	EP:503	217	P1*1	EP:547
192*	R1*P2*1	EP:474	218	P1*1	EP:507
193*	R1*P2*1	EP:515	219	P1*1	EP:511
194*	R1*P2*1	EP:517	220	P1*1	EP:513
195*	R1*P2*1	EP:517	221	P1*1	EP:509
196*	R1*P2*1	EP:523	222	P1*1	EP:539
197*	R1*P2*1	EP:527	223	P1*1	EP:551
198*	R1*P2*1	EP:529	224	P1*1	EP:585
199*	R1*P2*1	EP:541	225	P1*1	EP:545
200*	R1*P2*1	EP:544	226	P1*1	EP:549
201*	R1*P2*1	EP:545	227	P1*1	EP:551
202*	R1*P2*1	EP:545	228	P1*1	EP:547
203*	R1*P2*1	EP:549	229	P1*1	EP:575
204*	R1*P2*1	EP:551	230	230	EP:527
205*	R1*P2*1	EP:555	231	231	EP:511
206*	R1*P2*1	EP:559			
*no según la invención					

[Tabla 53]

Ej.	Dat
1	RMN1:2,31(3H, s),2,42(3H, s),4,12(1 H,d,J=15,4 Hz),4,18-4,19(2H, m),4,33(1H,d,J=15,4 Hz),6,73(1H,d,J=7,8 Hz),7,06(2H,d,J=8,2 Hz),7,15(1H,t,J=8,0 Hz),7,42(2H,d,J=8,2 Hz),7,45(1H,d,J=8,2 Hz),7,55(2H,d,J=8,3 Hz),7,79(2H,d,J=8,2 Hz),8,50(1 H,t,J=6,0 Hz),12,74(1 H,s a)
2*	RMN1:2,31(3H, s),2,42(3H, s),4,12-4,15(4H, m),6,75(1H,d,J=7,7 Hz),7,05(2H,d,J=8,2 Hz),7,14(1 H,t,J=8,0 Hz),7,3(1H,s a),7,41(2H,d,J=8,2 Hz),7,46(1 H,d,J=7,8 Hz),7,55(2H,d,J=8,3 Hz),7,73(2H, d ,J=8,2 Hz),7,9(1 H,s a),8,47(1H,t,J=5,9 Hz)
4	RMN1:2,30(3H, s),2,42(3H, s),3,36(3H, s),4,13(1H,d,J=15,6 Hz),4,23(2H,d,J=5,9 Hz),4,30(1H,d,J=15,6 Hz),6,74(1 H,d,J=8,0 Hz),7,12(1 H,t,J=8,0 Hz),7,2(1 H,d,J=7,7 Hz),7,36(1 H,d,J=7,6 Hz),7,39-7,44(3H, m),7,54(2H,d,J=8,3 Hz),7,72(1H, s),7,77(1H,d,J=7,8 Hz),8,5(1 H,t,J=5,9 Hz),12,11(1 H,s a)
5	RMN1:2,32(3H, s),2,41(3H, s),4,03-4,04(4H, m),4,26(1H,d,J=15,4 Hz),4,37(1H,d,J=3,8 Hz),6,65(2H,d,J=8,7 Hz),6,72(1 H,d,J=7,8 Hz),6,83(2H,d,J=8,5 Hz),7,12(1 H,t,J=8,0 Hz),7,40-7,42(3H, m),7,54(2H,d,J=8,3 Hz),8,36(1 H,t,J=5,7 Hz)
7	RMN1:2,30(3H, s),2,41(3H, s),4,13(1H,d,J=15,6 Hz),4,23(2H,d,J=5,9 Hz),4,29(1 H,d,J=15,6 Hz),6,74(1 H,d,J=7,2 Hz),7,11(1 H,t,J=8,0 Hz),7,20(1 H,d,J=7,8 Hz),7,35(1H,t,J=7,7 Hz),7,39-7,40(3H, m),7,54(2H,d,J=8,4 Hz),7,75(1H, s),7,78(1 H,d,J=7,8 Hz),8,49(1 H,t,J=5,9 Hz),12,93(1 H,s a)
9	RMN1:2,30(1H, s),4,23-4,31(4H, m),6,82(2H,d,J=7,8 Hz),7,14(1 H,t,J=8,0 Hz),7,22(1 H,d,J=7,7 Hz),7,36(1H,t,J=7,6 Hz),7,44(1H,d,J=7,8 Hz),7,67(4H,s a),7,75(1 H, s),7,79(1 H,d,J=7,8 Hz),8,51(1H,t,J=5,9 Hz),12,94(1 H,s a)
16	RMN1:2,31(3H, s),2,42(3H, s),4,11-4,15(3H, m),4,29(1H,d,J=15,6 Hz),4,61(2H, s),6,55(1 H,d,J=7,6 Hz),6,68(1 H, s),6,72-6,75(2H, m),7,11-7,15(2H, m),7,4-7,44(3H, m),7,55(2H,d,J=8,2 Hz),8,4(1 H,t,J=5,9 Hz),12,97(1 H,s a)
*no según la invención	

[Tabla 54]

Ej.	Dat
20	RMN1:2,30(3H, s),2,42(3H, s),3,37(3H, s),4,14(1H,d,J=15,6 Hz),4,25(2H,t,J=5,7 Hz),4,32(1 H,d,J=15,6 Hz),6,75(1 H,d,J=7,2 Hz),7,11(2H,d,J=8,3 Hz),7,16(1 H,d,J=8,1 Hz),7,42(2H,d,J=8,3 Hz),7,46(1H,d,J=7,2 Hz),7,55(2H,d,J=8,3 Hz), 7,81(2 H,d,J=8,3 Hz),8,52(1 H,t,J=6,0 Hz), 12,07(1 H,s a)
21	RMN1:2,29(3H, s),4,24(2H,d,J=5,6 Hz),4,30(2H,d,J=6,8 Hz),6,83(1H,d,J=8,0 Hz),7,14(1 H,t,J=8,0 Hz),7,19-7,29(1 H, m),7,37(1 H,t,J=8,0 Hz),7,46(1H,d,J=8,0 Hz),7,70-7,90(4H, m),8,03-8,15(2H, m),8,46-8,58(1H, m),12,94(1H,s a)
22	RMN1:2,29(3H, s),4,23(2H,d,J=5,6 Hz),4,30(2H,d,J=4,0 Hz),6,84(1H,d,J=8,0 Hz), 7,15(1 H,t,J=8,0 Hz),7,22(1H,d,J=7,6 Hz), 7,36(1 H,t,J=8,0 Hz),7,46(1H,d,J=8,0 Hz),7,71-7,82(2H, m),7,88(2H,d,J=8,4 Hz),7,98(2H,d,J=8,4 Hz),8,47-8,58(1H,m)
24*	RMN1:2,30(3H, s),2,42(3H,s),3,83(3H, s),4,09-4,35(4H, m),6,73(1H,d,J=8,0 Hz),7,1(2H,d,J=8,0 Hz),7,15(1H,t,J=8,2 Hz),7,41-7,46(3H, m),7,55(2H,d,J=8,0 Hz), 7,81(2H,d,J=8,0 Hz), 8,53(1 H,t,J=5,9 Hz)
26*	RMN1:2,31(3H, s),2,42(3H, s),4,11-4,33(4H, m),6,53(1H,t,J=2,0 Hz), 6,75(1 H,d,J=7,8 Hz), 7,11(2H,d,J=8,5 Hz),7,16(1 H,d,J=8,0 Hz),7,41-7,46(3H, m),7,56(2H,d,J=8,2 Hz),7,68-7,72(3H, m),8,44-8,46(2H,m)
28	RMN1:2,30(3H, s),2,42(3H, s),3,33(3H, s),4,15(1H,d,J=15,8 Hz),4,25(2H,d,J=5,8 Hz),4,32(1 H,d,J=15,7 Hz),6,64(1 H,d,J=8,0 Hz),6,76(1 H,d,J=8,0 Hz),6,95(1 H,s),7,14(1H,t,J=8,0 Hz),7,41-7,47(4H, m),7,55(2H,d,J=8,2 Hz),8,52(1H,t,J=6,0 Hz),11,29(1H,s a)
37	RMN1:2,40(3H, s),4,14(1 H,s a),4,25(2H,d,J=6,0 Hz),4,50(1 H,s a),7,22-7,43(6H, m),7,54-7,68(3H, m),7,73-7,83(2H, m),8,48-8,58(1 H, m), 12,95(1 H,s a)
38	RMN1:2,39(3H, s),3,71(3H, s),4,23(2H,d,J=6,0 Hz),4,32(2H, s),7,05(1H,t,J=8,0Hz), 7,11(1 H,dd,J=8,0 Hz,2,0 Hz), 7,26(1 H,d,J=7,6 Hz),7,32-7,41(3H, m),7,46(1H,dd,J=8,0 Hz,2,0 Hz),7,66(2H,d,J=8,4 Hz),7,75(1 H,s a), 7,79(1 H,d,J=8,0 Hz),8,45-8,58(1 H, m),12,93(1 H,s a)
*no según la invención	

[Tabla 55]

Ej.	Dat
39	RMN1:2,33(3H, s), 2,41(3H, s), 4,07-4,35(4H, m), 6,77(1 H,d,J=7,6 Hz), 7,04(1 H,t,J=8,0 Hz), 7,19(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,35(1 H,t,J=8,0 Hz), 7,40(2H,d,J=8,0 Hz), 7,53(2H,d,J=8,0 Hz), 7,58(1H,d,J=8,0 Hz), 7,74(1 H,s a), 7,78(1 H,d,J=8,0 Hz), 8,41-8,56(1 H, m), 12,93(1 H,s a)
40	RMN1:1,16(3H,t,J=8,0 Hz), 2,41(3H, s), 2,82(2H,d,J=8,0 Hz), 4,14-4,29(4H, m), 6,76(1 H,dd,J=8,0 Hz,0,8 Hz), 7,11(1 H,t,J=8,0 Hz), 7,21(1H,d,J=8,0H z), 7,33-7,44(4H, m), 7,56(2H,d,J=8,0 Hz), 7,72-7,82(2H, m), 8,46-8,55(1 H, m), 12,93(1 H,s a)
42	RMN1:1,21(3H,t,J=7,6 Hz), 2,28(3H, s), 2,71(2H,c,J=7,6 Hz), 4,07-4,35(4H, m), 6,75(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,11(1 H,t,J=8,0 Hz), 7,19(1H,d,J=8,0 Hz), 7,35(1 H,t,J=8,0 Hz), 7,39-7,47(3H, m), 7,56(2H,d,J=8,0 Hz), 7,74(1 H,s a), 7,78(1H,d,J=8,0 Hz), 8,44-8,55(1H, m), 12,93(1 H,s a)
49	RMN1:2,30(3H, s), 2,41(3H, s), 4,11(1H,d,J=15,9 Hz), 4,26(1H,d,J=15,9 Hz), 4,32(2H,d,J=5,8 Hz), 6,75(1H,d,J=7,1 Hz), 7,10(1H,t,J=7,9 Hz), 7,17(1H,d,J=1,0 Hz), 7,38-7,42(3H, m), 7,54(2H,d,J=8,3 Hz), 8,05(1 H,d,J=1,4 Hz), 8,57(1 H,t,J=5,8 Hz), 12,50-12,70(1H, a)
50	RMN1:2,30(3H, s), 2,42(3H, s), 4,07-4,37(4H, m), 6,47(1 H,d,J=16,0 Hz), 6,75(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,01(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,27(1H,t,J=8,0 Hz), 7,34-7,59(8H, m), 8,39-8,49(1H, m), 12,42(1 H,s a)
51	RMN1:2,31(3H, s), 2,47(2H,t,J=8,0 Hz), 2,74(2H,t,J=8,0 Hz), 4,05-4,34(4H, m), 6,74(1H,d,J=8,0 Hz), 6,78(1 H,d,J=8,0 Hz), 6,92(1 H, s), 7,05(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,13(2H,t,J=8,0 Hz), 7,36-7,47(3H, m), 7,55(2H,d,J=8,0 Hz), 8,33-8,43(1 H, m), 12,12(1H,s)
74	RMN1:1,16(3H,t,J=7,6 Hz), 2,41(3H, s), 2,84(2H,c,J=7,6 Hz), 4,11-4,31(4H, m), 6,47(1H,d,J=16,0 Hz), 6,76(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,02(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,12(1H,t,J=8,0 Hz), 7,28(1H,t,J=8,0 Hz), 7,36-7,46(4H, m), 7,51(1H,d,J=16,0 Hz), 7,52(1H,d,J=8,0 Hz), 7,57(2H,d,J=8,0 Hz), 8,38-8,52(1H, m), 12,40(1 H,s a)

[Tabla 56]

Ej.	Dat
78	RMN1:2,30(3H, s), 4,21(2H,d,J=5,6 Hz), 4,31(2H, s), 6,46(1 H,d,J=16,0 Hz), 6,84(1H,d,J=8,0 Hz), 7,04(1H,d,J=8,0 Hz), 7,17(1H,t,J=8,0 Hz), 7,29(1H,t,J=8,0H z), 7,38(1H, s), 7,43-7,57(3H, m), 7,89(2H,d,J=8,4 Hz), 7,99(2H,d,J=8,4 Hz), 8,44-8,50(1H,m)
79	RMN1:2,31(3H, s), 4,17-4,35(4H, m), 6,46(1H,d,J=16,0 Hz), 6,82(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,03(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,1 6(1 H,t,J=8,0 Hz), 7,28(1H,t,J=8,0 Hz), 7,38(1H, s), 7,43-7,56(3H, m), 7,68(4H, s), 8,41-8,51(1 H,m)
82	RMN1:2,32(3H, s), 2,47(2H,t,J=8,0 Hz), 2,74(2H,t,J=8,0 Hz), 4,15(2H,d,J=5,6 Hz), 4,24-4,36(2H, m), 6,77-6,87(2H, m), 6,93(1 H, s), 7,06(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,11-7,21(2H, m), 7,47(2H,d,J=8,0 Hz), 7,90(2H,d,J=8,0 Hz), 7,99(2H,d,J=8,0 Hz), 8,36 -8,45(1 H, m), 12,12(1 H,s)
85	RMN1:2,25(3H, s), 2,40(3H, s), 4,17-4,44(4H,m), 7,05(1H,d,J=8,0 Hz), 7,11-7,18(2H,m), 7,23(1H,d,J=8,0 Hz), 7,31(1H,d,J=12,0 Hz), 7,36(1H,t,J=8,0 Hz), 7,4 2(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,49(1 H,t,J=8,0 Hz), 7,74(1 H,s a), 7,75(1H, s), 7,79(1H,d,J=8,0 Hz), 8,46-8,55(1 H, m), 12,93(1 H,s a)
114	RMN1:2,29(3H, s), 2,41(3H, s), 4,16-4,34(4H, m), 6,77(1 H,d,J=7,6 Hz), 7,12(1 H,t,J=8,0 Hz), 7,39-7,42(3H, m), 7,53(2H,d,J=8,4 Hz), 8,63(1 H, s), 8,67(1 H,t,J=6, 0 Hz)
116	RMN1:2,29(3H, s), 2,45(3H, s), 4,09-4,29(4H, m), 6,77(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,12(1 H,t,J=7,6 Hz), 7,31(1 H, s), 7,34-7,49(3H, m), 7,50(1 H, s), 7,56(2H,d,J=7,6 Hz), 8,4 2(1H,t,J=6,0 Hz)
119	RMN1:1,44(3H,d,J=6,8 Hz), 2,31(3H, s), 2,42(3H, s), 4,10-4,30(4H, m), 4,65-4,67(1H, m), 6,51(1 H,d,J=7,6 Hz), 6,61-6,67(2H, m), 6,74(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,08-7,15(2H, m), 7,39-7,44(3H, m), 7,55(2H,d,J=8,0 Hz), 8,38(1H,t,J=5,2 Hz)
120	RMN1:1,45(3H,d,J=6,8 Hz), 2,31(3H, s), 2,42(3H, s), 4,11-4,30(4H, m), 4,66-4,68(1H, m), 6,52(1 H,d,J=7,2 Hz), 6,61-6,68(2H, m), 6,75(1 H,d,J=8,0 Hz), 7,08-7, 15(2H, m), 7,39-7,44(3H, m), 7,55(1H,d,J=8,0 Hz), 8,38(1H,t,J=5,6 Hz)

Aplicabilidad industrial

El compuesto de sulfonamida de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una potente actividad antagonista del receptor EP1, y por tanto es útil para remediar enfermedades asociadas con el receptor EP1, en particular para un síntoma del tracto urinario inferior.

[Texto libre del listado de secuencias]

Bajo el título número <223> en el siguiente listado de secuencias, se da la descripción de "Secuencia Artificial". Específicamente, la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 1 en el listado de secuencias es una secuencia de péptido de señal sintetizado artificialmente. Además, la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 2 en el listado de secuencias es una secuencia FLAG sintetizada artificialmente.

Listado de secuencias

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> Compuesto de sulfonamida o una sal del mismo

<130> A07015

<150> JP2006-218923

<151> 10-08-2006

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Rattus rattus

<220>

<221> PÉPTIDO

<222> (1)..(16)

<223> Inventor; Kubota, Hideki; Toda, Susumu; Tsukamoto, Issei; Fukuda, Yuta; Wakayama, Ryutaro; Ono, Kazuki; Watanabe, Toru; Azami, Hidenori

<400> 1

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Val Phe Ala
1 5 10 15

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

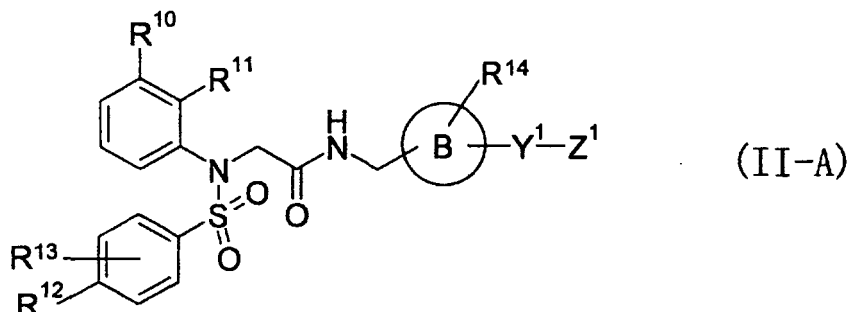
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia FLAG

<400> 2

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de sulfonamida representado por la fórmula (II-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde los símbolos tienen los siguientes significados:

R^{10} a R^{12} : iguales o diferentes entre sí, representando cada uno halógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , $-OR^0$, $-O$ -halógeno-alquilo C_{1-6} o $-CN$,

R^{13} : R^0 , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-6} , $-OR^0$, $-O$ -halógeno-alquilo C_{1-6} o $-CN$,

Anillo B: un anillo de benceno o un anillo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros,

R^{14} : R^0 , halógeno o $-OR^0$,

R^0 : iguales o diferentes entre sí, representando cada uno H o alquilo C_{1-6} ,

Y^1 : un enlace sencillo, alquilenio C_{1-6} , alquilenileno C_{2-6} o $-O$ -alquilen C_{1-6} , y

Z^1 : ácido carboxílico, $-CO-NH-SO_2-R$, $-SO_2-NH-CO-R$, tetrazol o 5-oxo-1,2,4-oxadiazol, y

R: alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} y $-O-CO$ -alquilo C_{1-6} .

2. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

ácido 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-clorofenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]fenoxiacético,
 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-cianofenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida,
 ácido 3-[(N-(2,3-diclorofenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metoxifenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-bromo-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-etilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-etilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]cinnámico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]fenil]propiónico,
 ácido 5-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]tiofeno-3-carboxílico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-etilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]cinnámico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]cinnámico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-clorofenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]cinnámico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]fenil]propiónico,
 ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(2-fluoro-4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico,
 ácido 2-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico,
 ácido 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]tiofeno-2-carboxílico,
 ácido (2S)-2-{3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]fenoxi}propiónico, y
 ácido (2R)-2-{3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]fenoxi}propiónico.

3. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicil)amino]metil]fenoxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]-glicil)amino)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 3-[(N-(3-cloro-2-etilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]-glicil)amino)metil]benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 3-[(N-(3-cloro-2-etilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]-glicil)amino)metil]cinnámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 8. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 4-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]-glicil)amino)metil]tiofeno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 9. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (2R)-2-{3-[(N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]glicil)amino)metil]fenoxi}propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como un ingrediente activo.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que es un agente terapéutico para un síntoma del tracto urinario inferior.
- 25 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad que da lugar a un síntoma del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, contractura del cuello de la vejiga, cistitis o prostatitis.
- 30 13. Un uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la fabricación de un agente para el tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad que da lugar a un síntoma del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, contractura del cuello de la vejiga, cistitis o prostatitis.
- 35 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método de tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior.
- 40 16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso que se describe en la reivindicación 15, en donde la enfermedad que da lugar a un síntoma del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, contractura del cuello de la vejiga, cistitis, o prostatitis.