

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 543 970**

51) Int. Cl.:

C07D 265/36	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61K 31/538	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		
A61K 45/00	(2006.01)	A61P 17/04	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 17/10	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 7/02	(2006.01)	A61P 21/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 21/04	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 25/06	(2006.01)		
A61P 11/02	(2006.01)	A61P 25/20	(2006.01)		

12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2008 E 08827402 (2)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2177513**

54) Título: **Compuesto de ácido fenilacético**

30) Prioridad:

10.08.2007 JP 2007208815

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

26.08.2015

73) Titular/es:

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

72) Inventor/es:

**NAGANAWA, ATSUSHI y
NAGASE, TOSHIHIKO**

74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 543 970 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 ácido fenilacético

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de ácido fenilacético o una sal del mismo y a un medicamento que comprende el mismo como principio activo. En más detalle, la presente invención se refiere a un nuevo compuesto de ácido fenilacético representado por la fórmula (I-a) como se define en la reivindicación 1.

10

Antecedentes de la técnica

Se conoce a la prostaglandina D₂ (abreviado como PGD₂) como un metabolito producido por medio de una cascada de ácido araquidónico y se considera que es uno de los mediadores químicos implicados en enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, asma bronquial y conjuntivitis alérgica. Se sabe que la PGD₂ se produce en los mastocitos y se libera de ellos principalmente y que la PGD₂ liberada proporciona contracción de los bronquios, promoción de la permeabilidad vascular, dilatación o contracción de los vasos sanguíneos, promoción de la secreción de moco, inhibición de la agregación plaquetaria, etc. También se ha descrito que la PGD₂ induce la broncoconstricción y la obstrucción nasal *in vivo* y el aumento de la producción de PGD₂ en la lesión patológica de los pacientes que sufren de mastocitosis sistémica, rinitis alérgica, asma bronquial, dermatitis atópica, urticaria, etc. (*N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1400 - 4, *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 597 - 602, *J. Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 33 - 42, *Arco Otolaryngol Head Neck Surg* .1987; 113: 179 - 83, *J. Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 869 - 77, *J. Immunol* 1991; 146: 671-6, *J. Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 905 - 12, *N. Eng J Med* 1986; 315: 800 - 4, *Am Rev Respir Dis* 1990; 142, 126 - 32, *J. Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 540 - 8, *J. Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 458 - 61). También se ha descrito que la PGD₂ está implicada en la actividad neuronal, particularmente en el sueño, la secreción de hormonas y el dolor. Además, se ha descrito también que está implicada en la agregación plaquetaria, el metabolismo del glucógeno y el ajuste de la presión intraocular, etc.

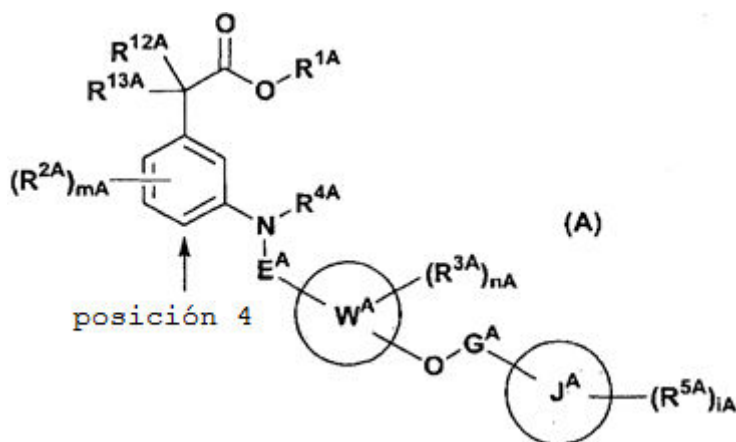
15

20

25

30

El documento WO 2005/028455 (documento de patente 1, en lo sucesivo) describe que un compuesto representado por la fórmula (A) se une a un receptor DP y se comporta como un antagonista:



en la que,

R^{1A} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, etc.,

35 E^A representa un grupo -CO etc.,

R^{2A} representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-6, (3) un grupo alcoxi C1-6, (4) un grupo hidroxilo, (5) un grupo trihalometilo, (6) un grupo ciano, (7) un grupo fenilo, (8) un grupo piridilo, (9) un grupo nitro, (10) un grupo -NR^{6A}R^{7A}, (11) un grupo alquilo C1-4 sustituido con un grupo -OR^{8A}, (12) un grupo alquilo C1-6 oxidado, (13) un grupo -SO₂R^{11A}, (14) un grupo -SOR^{11A} o (15) un grupo -SR^{11A},

40 R^{3A} representa (1) un átomo de halógeno o (2) un grupo alquilo C1-6, etc.,

R^{6A} y R^{7A} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

R^{8A} representa un grupo alquilo C1-4, fenilo o piridilo,

R^{4A} representa (1) un átomo de hidrógeno, etc.,

R^{5A} representa (1) alquilo C1-6 o (2) alcoxi C1-10, etc.,

45 R^{11A} representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido,

el anillo W^A representa un anillo de carbono C5-12 monocíclico o bicíclico, etc.,

G^A representa (1) un grupo alquileno C1-6 etc. que tiene 0 - 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

el anillo J^A representa un anillo heterocíclico de 5 - 12 miembros monocíclico o bicíclico, etc.,

50 mA representa 0 o un número entero de 1 a 4,

nA representa 0 o un número entero de 1 a 4,

I-a representa 0 o un número entero de 1 a 11,

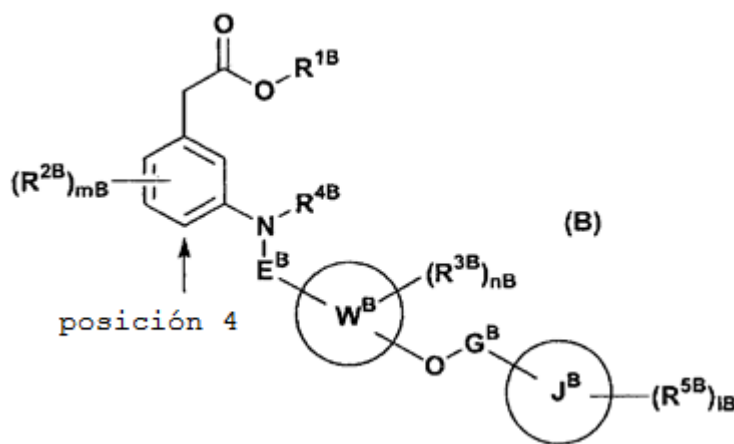
R^{12A} y R^{13A} representan cada uno independientemente (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente oxidado, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo trihalometilo, (4) un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, (5) un grupo amino opcionalmente protegido, (6) un grupo fenilo opcionalmente sustituido, (7) un grupo piridilo opcionalmente sustituido o (8) un átomo de hidrógeno o R^{12A} y R^{13A} tomados juntos representan (1) un grupo oxo, (2) un grupo alquileo C2-5 en el que un átomo de carbono está opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, en el que el grupo alquileo C2-5 está opcionalmente sustituido con un sustituyente o (3) un grupo alquilideno C1-6 opcionalmente sustituido.

10 (Las partes de explicación necesarias para los grupos se describen selectivamente.)

(Véase el documento de patente 1).

El documento WO 03/078409 (documento de patente 2, en lo sucesivo) describe que un compuesto representado

15 por la fórmula (B) se une a un receptor DP y se comporta como un antagonista:



en la que

R^{1B} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4, etc.,

E^B representa un grupo -C(=O)-, etc.,

20 R^{2B} representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-6, (3) un grupo alcoxi C1-6, (4) un grupo hidroxilo, (5) un grupo trihalometilo, (6) un grupo ciano, (7) un grupo fenilo, (8) un grupo piridilo, (9) un grupo nitro, (10) un grupo -NR^{6B}R^{7B} o (11) un grupo alquilo C1-4 sustituido con un grupo -OR^{8B},

R^{3B} representa (1) un átomo de halógeno o (2) un grupo alquilo C1-6, etc.,

25 R^{6B} y R^{7B} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

R^{8B} representa un grupo alquilo C1-4, un grupo fenilo o un grupo piridilo,

R^{4B} representa (1) un átomo de hidrógeno, etc.,

R^{5B} representa (1) un grupo alquilo C1-6 o (2) un grupo alcoxi C1-10, etc.,

el anillo W^B representa un anillo de carbono C5-12 monocíclico o bicíclico, etc.,

30 G^B representa (1) un grupo alquileo C1-6, etc. que contiene 0 - 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

el anillo J^B representa un anillo heterocíclico de 5 - 12 miembros monocíclico o bicíclico, etc.,

mB representa 0 o un número entero de 1 a 4,

nB representa 0 o un número entero de 1 a 4,

iB representa 0 o un número entero de 1 a 11.

35 (Las partes de explicación necesarias para los grupos se describen selectivamente.)

(Véase el documento de patente 2).

40 Aunque los documentos de patente 1 y 2 enumeran los tipos de sustituyentes representados por R^{2A} y R^{2B}, no existe ninguna descripción de la posición de sustitución más preferible y no existe ninguna descripción o sugerencia de los efectos debidos al tipo de sustituyente y a la posición de sustitución.

45 Además, no existe ninguna descripción en los documentos de patente 1 y 2 de que la enzima metabolizadora de fármacos sea inhibida mediante la introducción de un sustituyente específico en una posición de sustitución específica del compuesto representado por las fórmulas (A) y (B) y por lo tanto, naturalmente, no se da ninguna descripción o sugerencia de los medios para resolver el problema en los mismos.

50 Además, no existe ninguna descripción en los documentos de patente 1 y 2 de que, dependiendo de la combinación del tipo de sustituyente y la posición de sustitución, los compuestos representados por las fórmulas (A) y (B) puedan

tener selectividad insuficiente frente a otros receptores y por lo tanto, naturalmente, no se da ninguna descripción o sugerencia de los medios para resolver el problema en los mismos.

Divulgación de la invención

5 Existe una necesidad de un compuesto antagonista del receptor DP seguro, que tenga actividad antagonista significativa, no inhiba ninguna enzima metabolizadora de fármacos y tenga una buena selectividad para el receptor.

10 Es decir, si el compuesto inhibe cualquier enzima metabolizadora de fármacos, existe una posibilidad de que pueda ocurrir la interacción del fármaco con un fármaco acompañante que puede causar efectos secundarios graves y esto se convierte en un problema importante para el uso del compuesto como un fármaco medicinal.

15 Una cascada del ácido araquidónico incluye varios tipos de prostaglandinas y existen muchos receptores de prostaglandina, incluyendo subtipos de los mismos, que corresponden a cada compuesto y que se refieren a diferentes efectos farmacológicos respectivamente. Por lo tanto, para producir un nuevo fármaco medicinal seguro que tenga efectos secundarios reducidos, también es importante que el fármaco tenga una selectividad suficiente frente a otros receptores de la prostaglandina.

20 Por ejemplo, un receptor EP₁, receptor EP₂, receptor EP₃ y receptor EP₄ se conocen como un subtipo de receptor EP cuyo ligando es la prostaglandina E.

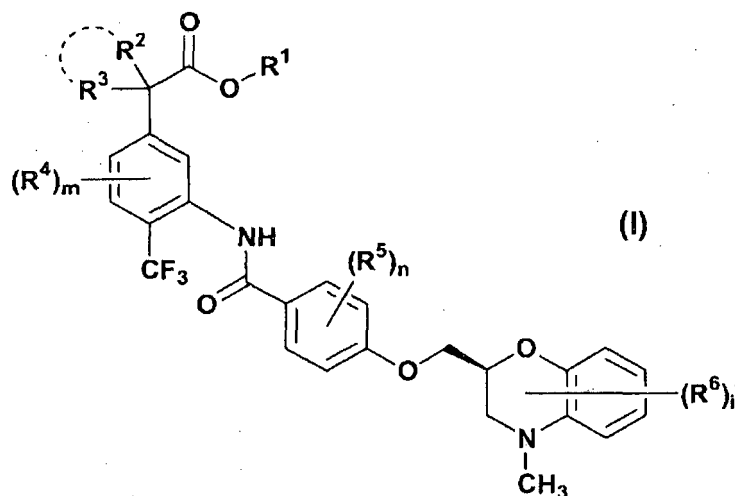
25 Dado que el agonista del receptor EP₂ tiene una actividad relajante del músculo liso vascular, existe la preocupación de que cause la reducción de la presión arterial como un efecto sistémico. Si el agonista del receptor EP₂ relaja el músculo liso vascular local que rodea la nariz, puede producirse un edema de la mucosa nasal asociado a la reducción de la resistencia vascular, por lo que el efecto corrector contra los síntomas de la rinitis alérgica (obstrucción nasal, etc.), que se espera que sea un efecto del antagonista del receptor DP, se verá afectado negativamente. Además, se considera la acción relajante uterina de los agonistas de los receptores EP₂ como un efecto secundario desde el punto de vista de la prevención y/o tratamiento de enfermedades a las que se destinan los compuestos antagonistas del receptor DP.

30 Es decir, en el desarrollo de los compuestos antagonistas del receptor DP, es especialmente importante que tengan suficiente selectividad frente al receptor EP₂.

35 Los inventores de la presente invención descubrieron que la introducción de un grupo metilo en la posición 4 del resto de ácido fenilacético de un compuesto representado por las fórmulas (A) y (B) mejora la afinidad de unión a los receptores DP mucho más que los compuestos no sustituidos. Sin embargo, se hizo evidente que la introducción de un grupo metilo también favorece mejora un efecto inhibitorio contra el CYP3A4 que es una enzima metabolizadora de fármacos.

40 Los inventores de la presente invención también descubrieron que la introducción de un grupo cloro en la posición 4 del resto de ácido fenilacético del compuesto representado por las fórmulas (A) y (B) favorece la afinidad de unión a los receptores DP mucho más que los compuestos no sustituidos. Sin embargo, se hizo evidente que cuando un átomo de hidrógeno o un grupo cloro está en la posición 4 del resto de ácido fenilacético, la afinidad de unión a los receptores EP₂ es extremadamente alta. La introducción de un grupo cloro no afecta a la CYP3A4, sin embargo, la fuerte unión con el receptor EP₂ es un problema significativo.

50 Los inventores de la presente invención han hecho investigaciones intensivas de muchos tipos de sustituyentes y posiciones de sustitución para resolver el problema mencionado anteriormente y han descubierto inesperadamente que un compuesto que tiene el esqueleto básico del compuesto representado por la fórmula (A) *per se* pero al que se introdujo un grupo trifluorometilo en la posición 4 del resto de ácido fenilacético, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

R2 y R3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-4 opcionalmente oxidado o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, con la condición de que R2 y R3 no representen un grupo hidroxilo opcionalmente protegido al mismo tiempo o R2 y R3 tomados juntos representan un grupo alquilenos C2-5 opcionalmente oxidado,

R4, R5 y R6 representan cada uno independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo trihalometilo, un grupo -SO₂R⁷, un grupo -SOR⁷ o un grupo -SR⁷,

R⁷ representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido,

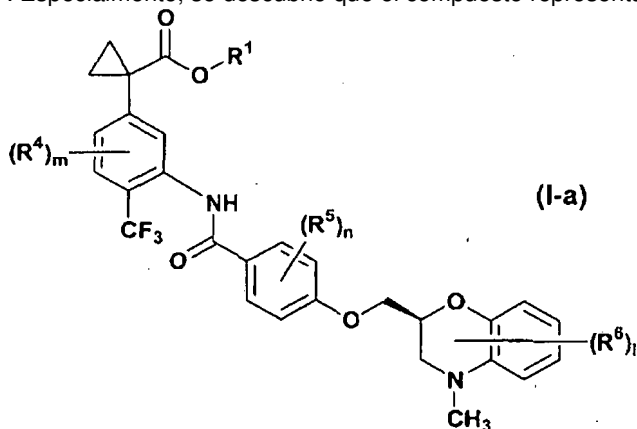


indica que el sustituyente está unido delante de la hoja,

m representa 0 o un número entero de 1 a 3,

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

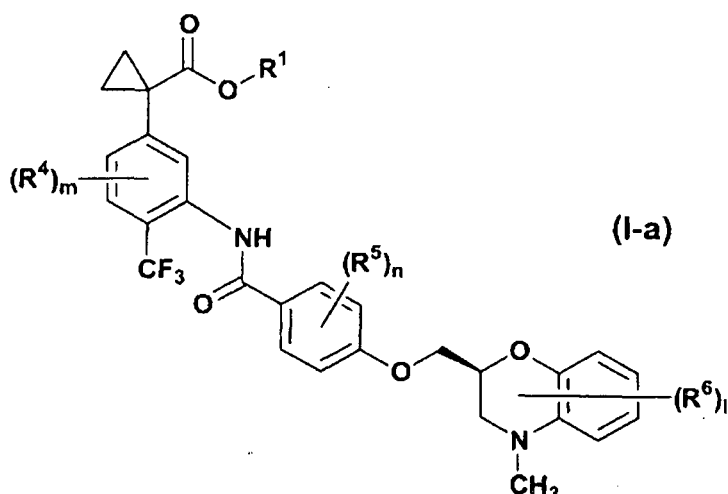
i representa 0 o un número entero de 1 a 7, con la condición de que cuando m es 2 o más, R⁴ puede ser el mismo o diferente, cuando n es 2 o más, R⁵ puede ser el mismo o diferente y cuando i es 2 o más, R⁶ puede ser igual o diferente, no inhibe fuertemente la enzima metabolizadora de fármacos, mientras se mantiene o mejora la actividad antagonista del receptor DP significativa. Además, descubrieron que el compuesto tiene buena selectividad de receptor frente al receptor DP. Especialmente, se descubrió que el compuesto representado por la fórmula (I-a),



en la que todos los símbolos de la fórmula tienen el mismo significado que se describió anteriormente, tiene mucho mayor selectividad para los receptores DP.

Es decir, la presente memoria descriptiva describe

(1) un compuesto representado por la Fórmula (I-a)



en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6
 5 opcionalmente oxidado, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo trihalometilo, un grupo -SO₂R⁷, un grupo -SOR⁷ o un grupo -SR⁷,

R⁷ representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido,

indica que el sustituyente está unido delante de la hoja,

m representa 0 o un número entero de 1 a 3,

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

i representa 0 o un número entero de 1 a 7, con la condición de que cuando m es 2 o más, R⁴ puede ser el
 mismo o diferente, cuando n es 2 o más, R⁵ puede ser igual o diferente y cuando i es 2 o más, R⁶ puede ser igual
 o diferente, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo;

(2) un compuesto seleccionado entre un grupo que comprende

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

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

(3) ácido 1-(3-((2-etil-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(
 (trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo;

(3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I-a) según (1) o un
 25 compuesto seleccionado entre el grupo descrito en (2), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del
 mismo, como un principio activo;

(4) la composición farmacéutica según (3), que es un antagonista del receptor DP;

(5) la composición farmacéutica según (3), que es un fármaco para la prevención y el tratamiento de las
 enfermedades mediadas por los receptores DP;

(6) la composición farmacéutica según (5), en la que las enfermedades mediadas por los receptores DP son la
 30 enfermedad alérgica, la mastocitosis sistémica, los trastornos acompañados por activación sistémica de
 mastocitos, el shock anafiláctico, la broncoconstricción, la urticaria, el eczema, el acné, la aspergilosis bronquial
 alérgica pulmonar, la sinusitis, la migraña, los pólipos nasales, la vasculitis anafiláctica, el síndrome eosinofílico,
 la dermatitis por contacto, las enfermedades acompañadas de picor, las enfermedades generadas
 35 secundariamente como resultado del comportamiento acompañado de picor, las enfermedades acompañadas de
 enrojecimiento, la inflamación, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la lesión de reperfusión
 isquémica, el accidente cerebrovascular, la enfermedad autoinmune, el trastorno por traumatismo
 craneoencefálico, la hepatopatía, el rechazo de injerto, la artritis reumatoide, la pleuresía, la osteoartritis, la
 enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el síndrome del intestino irritable, la cistitis intersticial, la distrofia
 40 muscular, la polimiositis, el cáncer, la leucemia, la infección viral, la esclerosis múltiple, los trastornos del sueño o
 las enfermedades asociadas a la agregación plaquetaria;

(7) la composición farmacéutica según (6), en la que la enfermedad alérgica es la rinitis alérgica, la conjuntivitis
 alérgica, la dermatitis atópica, el asma bronquial o la alergia alimentaria;

(8) un medicamento que comprende una combinación del compuesto representado por la fórmula (I-a) según (1)
 45 o un compuesto seleccionado entre el grupo descrito en (2), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un
 solvato del mismo y uno o más fármacos seleccionados entre el grupo que consiste en un agente

antihistamínico, un supresor de la liberación de mediadores, un inhibidor de la tromboxano sintetasa, un antagonista del receptor de tromboxano A₂, un antagonista del receptor de leucotrienos, un inhibidor de la leucotrieno sintasa, un inhibidor de citoquinas, un agente esteroideo, un agente simpaticomimético, un inhibidor de la fosfodiesterasa IV, un derivado de xantina, un agente anticolinérgico, una formulación de anticuerpo anti-IgE, un agente inmunosupresor, un antagonista del receptor de quimiocinas, un inhibidor de moléculas de adhesión, otro antagonista de los receptores de prostanoideos, un agente antiinflamatorio no esteroideo y un inhibidor de óxido nítrico sintasa;

(9) el compuesto representado por la fórmula (I-a) según (1) o el compuesto seleccionado entre el grupo según (2), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad mediada por un receptor DP en un mamífero; y

(10) el uso del compuesto representado por la fórmula (I-a) según (1) o un compuesto seleccionado entre el grupo descrito en (2), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad mediada por un receptor DP.

15 Efecto de la invención

Dado que el compuesto descrito en la memoria descriptiva representado por la fórmula (I-a) se une al receptor DP y se comporta como un antagonista, es útil para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades mediadas por los receptores DP. Además, puesto que el compuesto representado por la fórmula (I-a) no tiene un fuerte efecto inhibidor contra una enzima metabolizadora de fármacos y tiene una buena selectividad de receptor frente a los receptores DP, puede utilizarse como un fármaco seguro.

Mejor modo de realizar la invención

25 En la presente memoria descriptiva, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4.

Los grupos alquilo C1-4 representados por R¹ incluyen grupos alquilo lineales y ramificados, es decir, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

30 En la presente memoria descriptiva, R⁴ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo trihalometilo, un grupo -SO₂R⁷, un grupo -SOR⁷ o un grupo -SR⁷.

Los átomos de halógeno representados por R⁴ incluyen átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

35 Los grupos alquilo C1-6 opcionalmente oxidados representados por R⁴ incluyen grupos alquilo C1-6 opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos hidroxilo y/o 1 a 3 grupos oxo. Téngase en cuenta que el átomo de carbono al que se une una pluralidad de grupos hidroxilo y/o grupos oxo se limita al átomo de carbono terminal. Específicamente, se ilustran un grupo alquilo C1-6 lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o grupo isohexilo, hidroximetilo, formilo, carboxi, 2-hidroxietilo, 2-oxoetil, carboximetilo, 1-hidroxietilo, acetilo, 3-hidroxipropilo, 3-oxopropilo, 2-carboxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-oxopropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 4-hidroxibutilo, 4-oxobutilo, 3-carboxipropilo, 3-hidroxibutilo, 3-oxobutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metil-3-oxopropilo, 2-carboxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-1-metilpropilo, 1-metil-3-oxopropilo, 2-carboxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 1-metil-2-oxopropilo, 1-hidroxi-1-metilpropilo, 1-hidroximetilpropilo, 1-formilpropilo, 1-carboxipropilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetil-2-oxoetilo o grupo 1-carboxi-1-metiletilo.

El grupo hidroxilo opcionalmente protegido representado por R⁴ incluye un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector. Los grupos protectores del grupo hidroxilo incluyen, por ejemplo, grupos alquilo que tienen opcionalmente un sustituyente (por ejemplo, grupos alquilo C1-6 lineales y ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, etc., grupos aralquilo C7-15 tales como bencilo, fenetilo, fenilpropilo, naftilmetilo, naftiletilo, etc.), grupos de anillos carbocíclicos que puede tener un sustituyente (por ejemplo, un anillo de carbono C3-15 insaturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, opcionalmente parcial o totalmente saturado, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, indeno, indano o naftaleno), grupos heterocíclicos que puede tener un sustituyente (por ejemplo, un anillo heterocíclico insaturado de 3-15 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, tiadiazol, indol, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, benzoxazol, benzotiazol o bencimidazol o un anillo heterocíclico insaturado de 3-15 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico, opcionalmente parcial o totalmente saturado que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, morfolina, indolina o dihidrobenzofurano), grupos alquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo C1-4 tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), grupos arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo arilsulfonilo C6-10 tal como fenilsulfonilo) o grupos acilo (por ejemplo, un grupo alcanilo C1-6 tal como formilo, acetilo, propanoilo, pivaloilo y, por ejemplo, un grupo arilcarbonilo C6-10 tal como benzoilo).

El grupo trihalometilo representado por R^4 significa un grupo metilo sustituido con 3 átomos de halógeno e incluye un trifluorometilo, un grupo triclorometilo, etc.

5 El R^7 del grupo $-SO_2R^7$, grupo $-SOR^7$ o grupo $-SR^7$ representado por R^4 representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Los grupos alquilo C1-6 representados por R^7 incluyen grupos alquilo lineales y ramificados que comprenden metilo; etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y el grupo isohexilo.

10 Los grupos fenilo opcionalmente sustituidos representados por R^7 incluyen, por ejemplo, grupo fenilo, grupo toloilo, grupo xililo, etc.

15 En la presente memoria descriptiva, R^5 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo trihalometilo, un grupo $-SO_2R^7$, un grupo $-SOR^7$ o un grupo $-SR^7$.

20 El átomo de halógeno, el grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, el grupo hidroxilo opcionalmente protegido y el grupo trihalometilo representados por R^5 tienen respectivamente los mismos significados que el átomo de halógeno, el grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, el grupo hidroxilo opcionalmente protegido y el grupo trihalometilo representados por R^4 .

25 El R^7 del grupo $-SO_2R^7$, grupo $-SOR^7$ o grupo $-SR^7$ representado por R^5 representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

En la presente memoria descriptiva, R^6 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo trihalometilo, un grupo $-SO_2R^7$, un grupo $-SOR^7$ o un grupo $-SR^7$.

30 El átomo de halógeno, el grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, el grupo hidroxilo opcionalmente protegido y el grupo trihalometilo representados por R^6 tienen respectivamente los mismos significados que el átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, el grupo hidroxilo opcionalmente protegido y el grupo trihalometilo representados por R^4 .

35 El R^7 del grupo $-SO_2R^7$, grupo $-SOR^7$ o grupo $-SR^7$ representado por R^6 representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

En la presente memoria descriptiva, m representa 0 o un número entero de 1 a 3, con la condición de que cuando m es 2 o más, R^4 puede ser el mismo o diferente.

40 En la presente memoria descriptiva, n representa 0 o un número entero de 1 a 4, pero cuando n es 2 o más, R^5 puede ser el mismo o diferente.

En la presente memoria descriptiva, i representa 0 o un número entero de 1 a 7, pero cuando i es 2 o más, R^6 puede ser el mismo o diferente.

45 En la presente invención descriptiva, a , a menos que se especifique lo contrario, como se apreciará por los expertos en la materia, el símbolo



indica que el sustituyente está unido en el plano de la hoja (es decir, posición α) y el símbolo



50 indica que el sustituyente está unido delante de la hoja (es decir, posición β) y el símbolo



indica la mezcla de posición α y posición β .

55 En la fórmula (I-a), R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I-a), R^4 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo hidroxilo, un grupo trihalometilo, un grupo $-SO_2R^7$, un grupo $-SOR^7$ o un grupo $-SR^7$, más preferiblemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-6, en particular preferiblemente un átomo de cloro o un grupo metilo.

En la fórmula (I-a), R⁵ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo hidroxilo, un grupo trihalometilo, un grupo -SO₂R⁸, un grupo -SOR⁸ o un grupo -SR⁸, más preferiblemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-6, en particular preferiblemente un átomo de cloro, un grupo metilo, un etilo grupo o un grupo isopropilo.

5 En la fórmula (I-a), R⁶ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo hidroxilo, un grupo trihalometilo, un grupo -SO₂R⁹, un grupo -SOR⁹ o un grupo -SR⁹, más preferiblemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-6, en particular preferiblemente un átomo de cloro o un grupo metilo.

10 En la fórmula (I-a), m es preferiblemente 0 o 1, más preferiblemente 0.

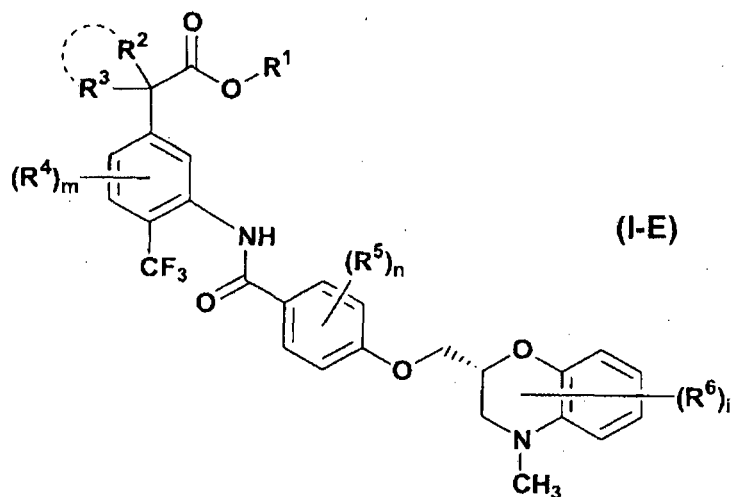
En la fórmula (I-a), n es preferiblemente 0 o un número entero de 1 a 2, más preferiblemente 2.

15 En la fórmula (I-a), i es preferiblemente 0 o un número entero de 1 a 4, más preferiblemente 0 o un número entero de 1 a 2, en particular preferiblemente 0.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I-a), los compuestos específicamente preferibles son el ácido (1)1-(3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido (2)1-(3-((2-etil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido (3)1-(3-((2-etil-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico.

En la presente invención, a menos que se indique específicamente, los compuestos incluyen todos sus isómeros. Por ejemplo, los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquileo, alqueniilo y alquiniilo incluyen los tipos lineales y ramificados en la presente invención. Además, los compuestos incluyen todos sus isómeros con respecto a los dobles enlaces, los anillos y los anillos fusionados (isómeros E, Z, cis y trans), isómeros con respecto a la presencia de carbono asimétrico (isómeros R y S, configuraciones α y β, enantiómeros, diastereómeros), isómeros ópticamente activos que tienen rotación óptica (isómeros D, L, d y l), tautómeros, isómeros polares según la separación cromatográfica (isómero más polar, isómero menos polar), compuestos de equilibrio, rotámeros, mezclas de los mismos en cualquier caso, mezclas racémicas en la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, un enantiómero del compuesto representado por la fórmula (I-a), es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-E),



35 en la que R² y R³ tomados juntos representan un etileno (-CH₂CH₂-) y los otros símbolos de la fórmula tienen los mismos significados que anteriormente en esta memoria descriptiva pueden acompañarse al compuesto representado por la fórmula (I-a), siempre que la cantidad del compuesto anterior sea menor que la cantidad que afecta sustancialmente el efecto de la presente invención.

40 El compuesto representado por la fórmula (I-a) puede convertirse en una sal del mismo por un método convencional. Las sales incluyen las sales de metales alcalinos, las sales de metales alcalino-térreos, las sales de amonio, las sales de amina y las sales de adición de ácido. Es preferible que la sal sea farmacéuticamente aceptable.

45 La sal es preferiblemente soluble en agua. Las sales adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (potasio, sodio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, etc.), amonio, amina orgánica farmacéuticamente aceptable (tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina,

etc.).

La sal de adición de ácido es preferiblemente soluble en agua. Las sales de adición de ácido adecuadas incluyen, por ejemplo, las sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc. o sales de ácidos orgánicos tales como acetato, lactato, tartrato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc.

El compuesto de la presente invención puede convertirse en el N-óxido del mismo mediante un método arbitrario. Un N-óxido es un compuesto en el que se oxida un átomo de nitrógeno en el compuesto representado por la fórmula (I-a).

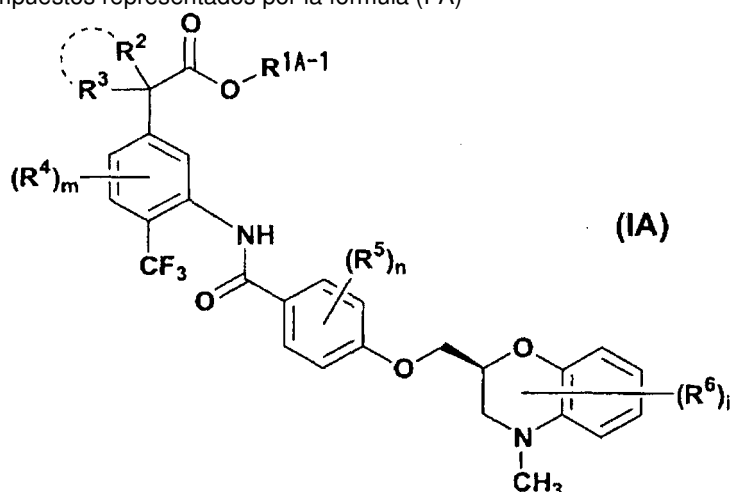
Los compuestos representados por la fórmula (I-a) y las sales de los mismos pueden convertirse en los solvatos de los mismos.

Los solvatos son preferiblemente atóxicos y solubles en agua. Los solvatos apropiados incluyen, por ejemplo, solvatos de disolventes acuosos o alcohólicos (por ejemplo, etanol, etc.).

Método para la preparación del compuesto de la presente invención

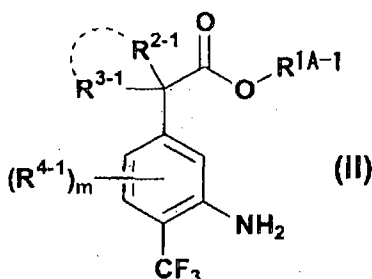
Los compuestos representados por la fórmula (I-a) pueden prepararse por métodos convencionales, tales como los métodos que se muestran a continuación, métodos análogos a ellos o los métodos dados en los ejemplos. Téngase en cuenta que, en cada método de preparación que se muestra a continuación, el compuesto de partida puede estar en forma de sal. Dichas sales incluyen las descritas anteriormente como sales farmacéuticamente aceptables de fórmula (I-a).

[I] Entre los compuestos representados por la fórmula (I-a), los compuestos cuyo R¹ representa un grupo alquilo C1-4, es decir, los compuestos representados por la fórmula (I-A)

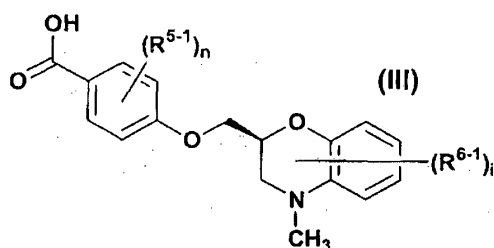


en la que R^{1A-1} representa un grupo alquilo C1-4 y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, en la que R² y R³ tomados juntos representan un grupo alquileo C2, pueden prepararse por el método que se muestra a continuación.

Los compuestos representados por la fórmula (I-A) pueden prepararse sometiendo los compuestos representados por la fórmula (II)



en la que R²⁻¹, R³⁻¹ y R⁴⁻¹, respectivamente, tienen los mismos significados que R², R³ y R⁴, en la que R² y R³ tomados juntos representan un grupo alquileo C2, en el que, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo en el grupo representado por R²⁻¹, R³⁻¹ y R⁴⁻¹ está protegido, si es necesario, y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente y los compuestos representados por la fórmula (III)



en la que R^{5-1} y R^{6-1} , respectivamente, tienen los mismos significados que R^5 y R^6 , en la que, el grupo carboxilo o grupo hidroxilo en un grupo representado por R^{5-1} y R^{6-1} está protegido, si es necesario, y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, a una reacción de amidación, seguido por una reacción de desprotección, si es necesario.

Las reacciones de amidación se conocen públicamente, e incluyen, por ejemplo,

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

Estos métodos se describen específicamente a continuación:

- (1) El método que utiliza un haluro de ácido se lleva a cabo, por ejemplo, como se describe a continuación: Un ácido carboxílico se hace reaccionar con un agente de halogenación de ácido (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, etc.) o en ausencia de cualquier disolvente a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura de reflujo y luego el haluro de ácido obtenido se hace reaccionar con una amina en presencia o ausencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 5-etil-2-metilpiridina (MEP), etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.) a una temperatura de 0 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente bajo una atmósfera de gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras. Además, el haluro de ácido obtenido se puede hacer reaccionar con una amina usando una solución alcalina acuosa (agua de bicarbonato de sodio o solución de hidróxido de sodio, etc.) en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fases (sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, bromuro de tetrametilamonio, etc.) en un disolvente orgánico (dioxano, tetrahydrofurano, diclorometano, etc.) a una temperatura de 0 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- (2) El método que utiliza un anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo, por ejemplo, como se describe a continuación: Un ácido carboxílico se hace reaccionar con un haluro de ácido (cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.) o un derivado de ácido (cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, etc.) en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) o en ausencia de cualquier disolvente a una temperatura de 0 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego el anhídrido de ácido mixto obtenido se hace reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) a una temperatura de 0 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente bajo una atmósfera de gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras.
- (3) El método que utiliza un agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, como se describe a continuación: Un ácido carboxílico se hace reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) o en ausencia de cualquier disolvente a una temperatura de 0 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en presencia o ausencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, etc.), utilizando un agente de condensación (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-(1-cloro-metil)piridinio, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, PPA), etc.) y utilizando o no, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente bajo una atmósfera de gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras.

La reacción de desprotección de un grupo protector del grupo carboxilo o grupo hidroxilo es bien conocida, e incluye, por ejemplo,

- (1) una hidrólisis alcalina
- (2) una reacción de desprotección en condiciones ácidas,
- (3) una reacción de desprotección por hidrogenólisis,
- (4) una reacción de desprotección del grupo sililo,
- (5) una reacción de desprotección que utiliza metal, y
- (6) una reacción de desprotección que utiliza complejo de metal.

Estos métodos se describen específicamente a continuación:

(1) Una reacción de desprotección por hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, mediante el uso de un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.) o la solución del mismo o la mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, dioxano, etc.) a una temperatura de 0 a 80 °C.

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

(3) Una reacción de desprotección por hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney, etc.), bajo presión normal o aumentada, en atmósfera de hidrógeno o en presencia de formiato de amonio, en un disolvente (éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), alcoholes (metanol, etanol, etc.), bencenos (benceno, tolueno, etc.), cetonas (acetona, metil etil cetona, etc.), nitrilos (acetonitrilo, etc.), amidas (dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto que comprende dos o más de los mismos, etc.), a una temperatura de 0 a 200 °C.

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

(5) Una reacción de desprotección que utiliza metal se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (ácido acético, solución tampón de *pH* 4,2 a 7,2 o líquido mezcla de estas soluciones con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano), en presencia de polvo de zinc, utilizando ondas ultrasónicas si es necesario, a una temperatura de 0 a 40 °C.

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

La reacción de desprotección puede llevarse a cabo por otros métodos distintos de los mencionados anteriormente, tal como el descrito en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

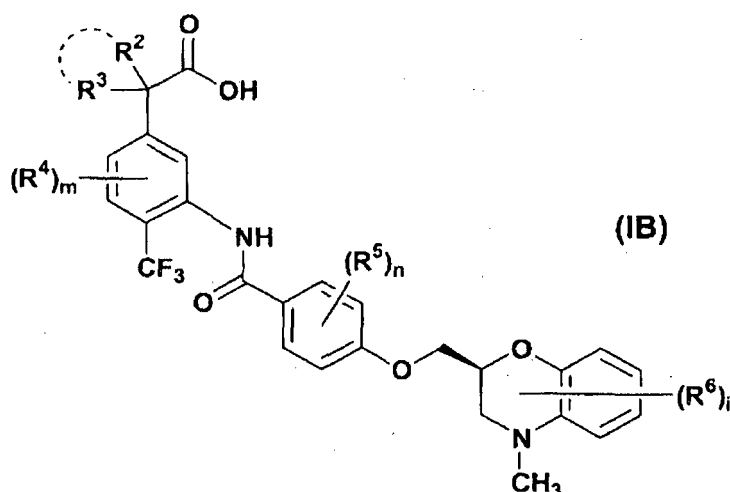
Los grupos protectores del grupo carboxilo incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, *t*-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, *p*-metoxibencilo, tritilo o un grupo 2-clorotritilo o un vehículo de fase sólida a la que estas estructuras se unen.

Los grupos protectores del grupo hidroxilo incluyen, por ejemplo, metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropiranilo (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo, aliloxicarbonilo (Alloc), grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), etc.

Los grupos protectores del grupo carboxilo o del grupo hidroxilo no se limitan específicamente a aquellos descritos anteriormente, si pueden ser eliminados fácil y selectivamente. Por ejemplo, pueden utilizarse los grupos protectores descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Como entenderán fácilmente aquellos expertos en la materia, el compuesto objetivo de la presente invención se puede preparar fácilmente mediante el uso de una reacción de desprotección cuidadosamente seleccionada para el objeto.

[II] Entre los compuestos representados por la fórmula (Ia), los compuestos cuyo R¹ representa un átomo de hidrógeno, es decir, el compuesto representado por la fórmula (IB)



en la que todos los símbolos de la fórmula tienen los mismos significados descritos anteriormente y en la que R^2 y R^3 tomados juntos representan un grupo alquileo C2, pueden prepararse sometiendo el compuesto representado por la fórmula (IA) a una reacción de desprotección del grupo protector del grupo carboxilo, seguida de, si es necesario, una reacción de desprotección del grupo protector del grupo hidroxilo.

La reacción de desprotección del grupo protector del grupo carboxilo puede realizarse por el método mencionado anteriormente.

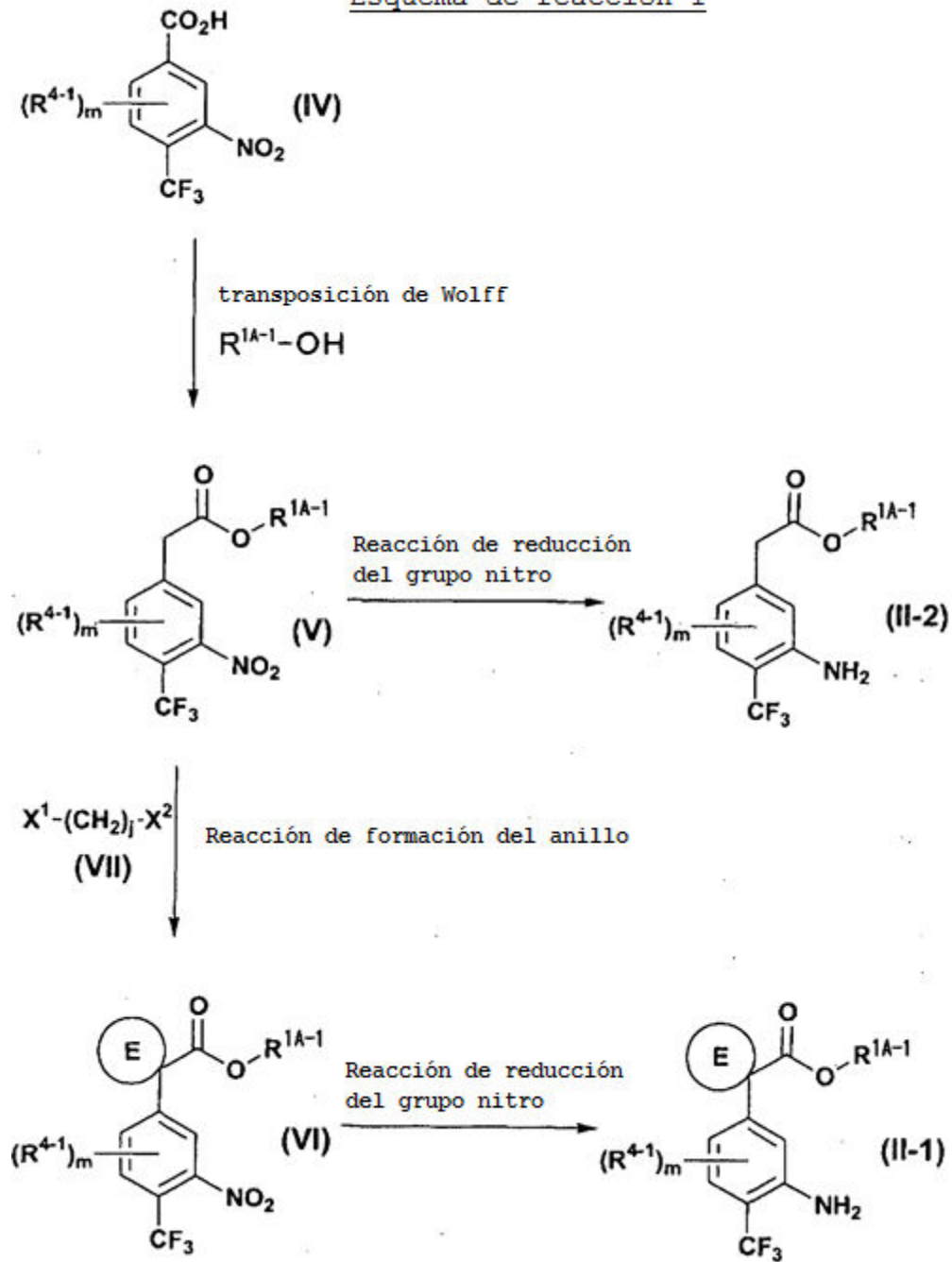
Como entenderán fácilmente los expertos en la materia, el compuesto objetivo de la presente invención se puede preparar fácilmente mediante el uso de una reacción de desprotección cuidadosamente seleccionada para el objeto.

La reacción de desprotección del grupo protector del grupo hidroxilo puede realizarse mediante un método similar al descrito anteriormente.

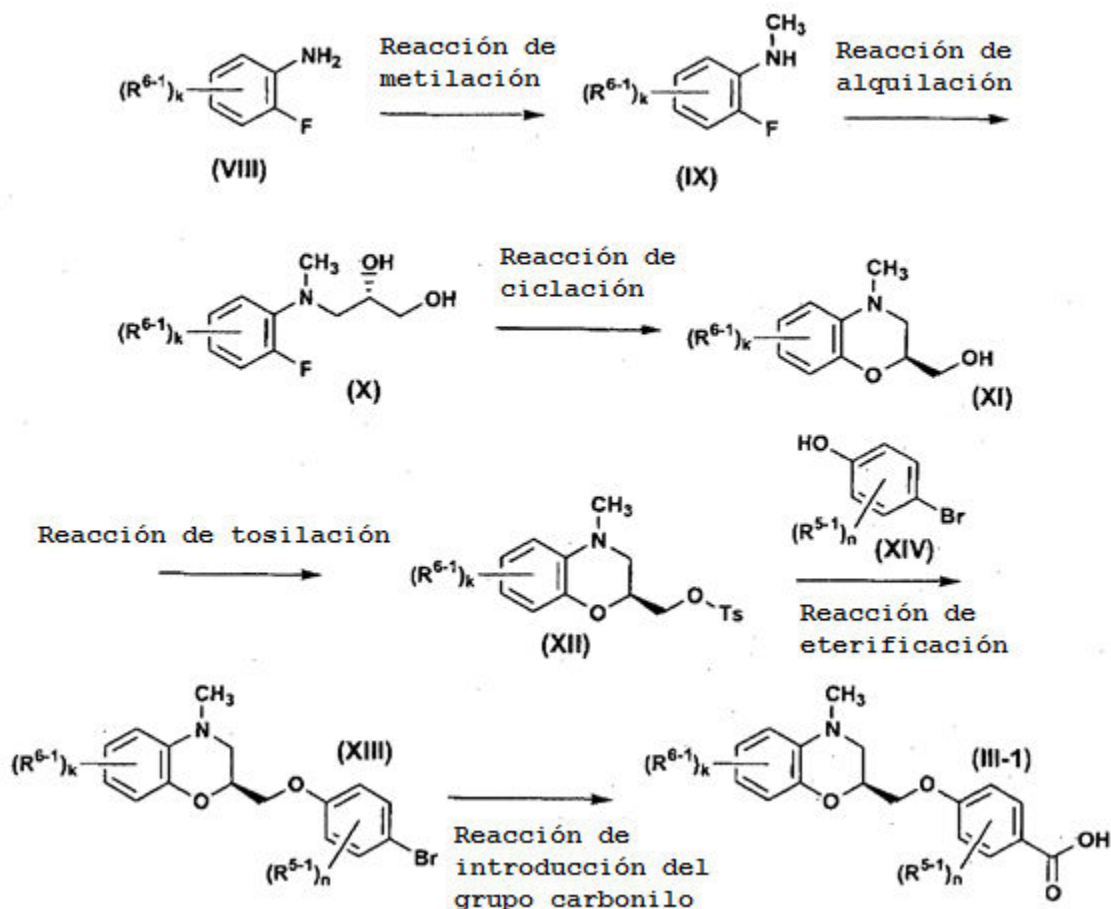
Los compuestos representados por las fórmulas (II) y (III) son los conocidos *per se* o pueden prepararse fácilmente por un método convencional.

Por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula (II-1) más adelante en el presente documento, pueden prepararse por el método representado por el esquema de reacción 1 que se muestra a continuación. En el esquema de reacción 1, X^1 y X^2 representan respectivamente, independientemente, un átomo de halógeno, j representa un número entero de 2, el anillo E representa un anillo de cicloalcano de C3 miembros y los otros símbolos tienen los mismos significados que aquellos descritos anteriormente. El esquema 1, en la medida en que se refiere a compuestos representados por la fórmula (II-2), es para fines de referencia.

Esquema de reacción 1



5 Por ejemplo, entre los compuestos representados por la fórmula (III), el compuesto cuyo anillo de benceno está sustituido con R^{6-1} , es decir, el compuesto representado por la fórmula (III-1) más adelante en el presente documento, puede prepararse por el método representado en el esquema de reacción 2 que se muestra a continuación. En el esquema de reacción 2, k representa 0 o un número entero de 1 a 4, Ts representa un grupo tosilo (grupo p-toluenosulfonilo) y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

Esquema de reacción 2

Entre los esquemas de reacción 1 y 2, los compuestos representados por las fórmulas (IV), (VII), (VIII) y (IV), que se utilizan como materiales de partida, se conocen públicamente, o pueden prepararse fácilmente mediante una combinación de métodos conocidos públicamente, por ejemplo, los métodos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations segunda edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)" o los métodos descritos en los ejemplos.

Entre los compuestos descritos por la fórmula (I-a), aquellos que no se muestran más arriba pueden prepararse mediante una combinación de los métodos descritos en los ejemplos o métodos conocidos públicamente, por ejemplo, los métodos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations segunda edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

En cada reacción descrita en la presente memoria descriptiva, la reacción con calentamiento puede llevarse a cabo, como se apreciará por los expertos en la materia, mediante el uso de un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o de un microondas.

En cada reacción descrita en la presente memoria descriptiva, puede usarse un reactivo soportado en fase sólida unido a un polímero (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol, etc.) apropiadamente.

En cada reacción descrita en la presente memoria descriptiva, el producto de reacción puede purificarse por métodos de purificación convencionales, tales como destilación a presión normal o disminuida, cromatografía líquida de alto rendimiento usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina, resina de intercambio iónico, resina secuestradora, cromatografía de columna o lavado o recristalización. La purificación puede llevarse a cabo en cada reacción o después de algunas reacciones.

Aplicación a medicamentos

5 Dado que el compuesto representado por la fórmula (I-a) se une a los receptores DP y actúa como un antagonista, parece ser útil para la prevención y/o tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores DP, tales como enfermedad alérgica (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, etc.), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de mastocitos, shock anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eczema, acné, aspergilosis pulmonar bronquial alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis por contacto, enfermedades acompañadas de picor (por ejemplo, dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, etc.),

10 enfermedades (por ejemplo, cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan secundariamente como un resultado del comportamiento acompañado de picor (por ejemplo, arañazos y golpes), enfermedades acompañadas de enrojecimiento, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperusión isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, trastorno por traumatismo craneoencefálico, hepatopatía, rechazo de injerto, artritis reumatoide, pleuresía, osteoartritis,

15 enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, distrofia muscular, polimiositis, cáncer, leucemia, infección vírica (por ejemplo, hepatopatía crónica por hepatitis C, etc.) o esclerosis múltiple. Además, puesto que el receptor está implicado en el sueño o la agregación plaquetaria, el compuesto también parece ser útil contra las enfermedades pertinentes a los mismos.

20 El compuesto representado por la fórmula (I-a) conserva o aumenta la actividad antagonista del receptor DP significativa, mientras que no inhibe fuertemente la enzima metabolizadora de fármacos y tiene una buena selectividad para los receptores DP. Este efecto es notable.

25 Dado que el compuesto representado por la fórmula (I-a) no tiene un fuerte efecto inhibidor de la enzima metabolizadora de fármacos como CYP3A4 o CYP2C9, el compuesto no interacciona farmacéuticamente con fármacos acompañantes y por lo tanto, puede utilizarse como un fármaco seguro que no causa efectos secundarios graves.

30 La actividad inhibidora (valor CI_{50}) del compuesto de la presente invención de una enzima metabolizadora de fármaco es preferentemente de $5 \mu\text{mol/l}$ o más, más preferiblemente $10 \mu\text{mol/l}$ o más, especialmente preferiblemente $30 \mu\text{mol/l}$ o más.

35 La cascada del ácido araquidónico incluye muchos tipos de prostaglandinas. Cada compuesto corresponde a varios receptores de prostaglandinas, incluyendo los subtipos de los mismos, que respectivamente se refieren a diferentes efectos farmacológicos. Por lo tanto, con el fin de generar un fármaco seguro que tenga efectos secundarios reducidos, es importante que el fármaco sea suficientemente selectivo para otros receptores de prostaglandinas.

40 Dado que el compuesto representado por la fórmula (I-a) tiene muy alta selectividad para los receptores DP, los efectos farmacológicos mediados por los receptores de prostaglandinas distintos de los receptores DP, tales como el receptor EP_1 , el receptor EP_2 , el receptor EP_3 , el receptor EP_4 , el receptor FP, el receptor IP o el receptor TP, etc., no se manifiestan y por lo tanto, el compuesto puede utilizarse como un fármaco seguro que tiene efectos secundarios reducidos. Téngase en cuenta que el efecto frente a los receptores de prostaglandinas distintos de los receptores DP se puede medir mediante, por ejemplo, el método descrito en "*Biochim. Biophys. Acta.*, Vol. 1483, 2000 (285-293)", etc. o el método descrito a continuación en el ejemplo biológico 3.

45 Los compuestos representados por la fórmula (I-a) tienen propiedades de absorción y solubilidad altas. Éstas son las propiedades físicas, químicas y farmacológicas más requeridas (véase "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th. Ed.), Merck & Co.") en el desarrollo de un medicamento y por lo tanto, los compuestos de la presente invención satisfacen la condición requerida para un medicamento excelente.

50 [Toxicidad]

55 El compuesto representado por la fórmula (I-a) tiene una toxicidad muy baja (por ejemplo, toxicidad celular, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad respiratoria, toxicidad cerebral y neurotoxicidad, toxicidad gastrointestinal, toxicidad cardiovascular, toxicidad hematológica y hematopoyética, inmunotoxicidad, toxicidad tisular osteocartilaginosa, toxicidad cutánea, toxicidad de los órganos de los sentidos, toxicidad reproductiva y genital, toxicidad endocrina, teratogénesis, carcinogénesis o mutagenicidad) y es lo suficientemente seguro para su uso farmacéutico.

60 El compuesto representado por la fórmula (I-a), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo pueden administrarse como un fármaco acompañante en combinación con otros fármacos para los fines de

(1) complementación y/o la mejora de los efectos preventivos y/o terapéuticos de la sustancia terapéutica de la presente invención,

65 (2) mejora de la farmacocinética y la absorción de la sustancia terapéutica de la presente invención y la reducción de la dosis y/o

(3) reducción de los efectos secundarios de la sustancia terapéutica de la presente invención.

El fármaco de la presente invención en combinación con otros fármacos puede administrarse en forma de una formulación que comprende ambos componentes en una sola formulación o puede administrarse en forma de formulaciones separadas. La administración en forma de formulaciones separadas incluye la administración simultánea y la administración retardada. En caso de administración retardada, los otros fármacos pueden administrarse después de la administración del compuesto de la presente invención o el fármaco de la presente invención puede administrarse después de la administración de los otros fármacos. Los métodos de administración respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los otros fármacos anteriormente mencionados pueden ser compuestos de bajo peso molecular o compuestos de alto peso molecular tales como proteínas, polipéptidos, polinucleótidos (ADN, ARN, genes), antisentido, señuelo, anticuerpo o vacuna, etc. La cantidad de dosificación de los otros fármacos puede seleccionarse arbitrariamente basándose en la dosis utilizada clínicamente. La relación de la formulación de la sustancia terapéutica de la presente invención y otros fármacos puede seleccionarse arbitrariamente según la edad y el peso de aquellos a los que se administrarán, el método de administración, el tiempo de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas, la combinación, etc. Por ejemplo, 0,01 a 100 partes en peso de otros fármacos pueden usarse basado en 1 parte en peso de la sustancia terapéutica de la presente invención. Puede administrarse una combinación de dos o más tipos de otros fármacos en cualquier relación. Otros fármacos para el propósito de la complementación y/o la mejora de los efectos preventivos y/o terapéuticos de la sustancia terapéutica de la presente invención incluyen, según el mecanismo descrito anteriormente, no sólo los fármacos descubiertos hasta ahora, sino también los fármacos que se descubran en el futuro.

La enfermedad, sobre la que el fármaco acompañante ejerce los efectos preventivos y/o terapéuticos, no está limitada específicamente, en la medida en que es una enfermedad en la que los efectos de prevención y/o tratamiento del medicamento de la presente invención se complementan y/o mejoran.

Otros fármacos para el propósito de la complementación y/o la mejora de los efectos preventivos y/o terapéuticos de los compuestos representados por la fórmula (I-a) frente a la rinitis alérgica incluyen, por ejemplo, un agente antihistamínico, un supresor de la liberación de mediadores, un inhibidor de la tromboxano sintetasa, un antagonista del receptor de tromboxano A₂, un antagonista del receptor de leucotrienos, un inhibidor de la leucotrieno sintasa, un inhibidor de citoquinas, un agente esteroideo, un agente simpaticomimético, un inhibidor de la fosfodiesterasa IV, un derivado de xantina, un agente anticolinérgico, una formulación de anticuerpo anti-IgE, un agente inmunosupresor, un antagonista de los receptores de quimiocinas, un inhibidor de moléculas de adhesión, otro antagonista del receptor de prostanoïdes, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la óxido nítrico sintasa, etc.

Otros fármacos para el propósito de la complementación y/o la mejora de los efectos preventivos y/o terapéuticos del compuesto representado por la fórmula (I-a) frente a la conjuntivitis alérgica incluyen, por ejemplo, un agente antihistamínico, un supresor de la liberación de mediadores, un inhibidor de la tromboxano sintetasa, un antagonista del receptor de tromboxano A₂, un antagonista del receptor de leucotrienos, un inhibidor de la leucotrieno sintasa, un inhibidor de citoquinas, un agente esteroideo, un agente simpaticomimético, un inhibidor de la fosfodiesterasa IV, un derivado de xantina, un agente anticolinérgico, una formulación de anticuerpo anti-IgE, un agente inmunosupresor, un antagonista de los receptores de quimiocinas, un inhibidor de moléculas de adhesión, otro antagonista del receptor de prostanoïdes, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la óxido nítrico sintasa, etc.

Los agentes antihistamínicos incluyen, por ejemplo, fumarato de ketotifeno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, oxatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, acrivastina, etc.

Los supresores de liberación de mediadores incluyen, por ejemplo, tranilast, cromoglicato de sodio, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, pemirolast de potasio, etc. Los inhibidores de la tromboxano sintetasa incluyen, por ejemplo, hidrocloreuro de ozagrel, imitrodast de sodio, etc. Los antagonistas del receptor de tromboxano A₂ incluyen, por ejemplo, seratrodist, ramatroban, hidrato de calcio domitroban, KT-2-962, etc.

Los antagonistas del receptor de leucotrienos incluyen, por ejemplo, hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, MCC-847, KCA-757, CS-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIIL-284, ONO-4057, etc.

Los inhibidores de la leucotrieno sintasa incluyen, por ejemplo, zileuton, etc. Los inhibidores de citoquinas incluyen, por ejemplo, tosilato de suplatast, etc.

Los agentes esteroideos incluyen, por ejemplo, como medicamento de uso externo, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona,

acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodróna, acetato valerato de prednisolona, acetónido de fluocinolona, propionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, propionato de alclometasona, butirato de clobetasona, prednisolona, propionato de beclometasona, fludroxicortida, etc.

5 Los medicamentos de uso interno y fármacos inyectables incluyen acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, butil acetato prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona, etc.

10 Los agentes de inhalación incluyen propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furancarboxato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, etc.

15 Los agentes simpaticomiméticos incluyen, por ejemplo, nitrato de nafazolina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, hidrocloruro de oximetazolina, hidrocloruro de tramazolina, pseudoefedrina, salbutamol, salmeterol, formeterol, etc. Los inhibidores de la fosfodiesterasa IV incluyen, por ejemplo, teofilina, cilomilast, roflumilast.

20 Los derivados de xantina incluyen, por ejemplo, aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamilina, diprofilina.

Los agentes anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropro, temiberin, bromuro de tiotropio, revatropro (UK-112166).

25 Las formulaciones de anticuerpos Anti-IgE incluyen, por ejemplo, omalizumab. Los agentes inmunosupresores incluyen, por ejemplo, Protopic, ciclosporina.

30 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen, por ejemplo, salsalato sasapirina, salicilato de sodio, aspirina, formulación de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofróno, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina de sodio, clinoril, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, indometacina farnesilo, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco de sodio, mofezolaco, etodolaco, ibuprofróno, piconol ibuprofróno, naproxeno, flurbiprofróno, flurbiprofróno axetilo, ketoprofróno, fenoprofróno cálcico, tiaprofróno, oxaprozina, pranoprofróno, loxoprofróno de sodio, aluminoprofróno, zaltoprofróno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, cetofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, ungüento Napageln, epirizol, clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, emorfazone, sulpirina metamizol, migrenin, salidon, Sedes G, Amipyllo-N, Solbon, medicamento para el resfriado común de tipo pirazolona, acetaminofeno, fenacetina, dimetotiazina mesilato, agente compuesto de simetride, medicamento para el resfriado común de tipo no pirazolona .

40 La relación de peso entre el compuesto representado por la fórmula (I-a) y otro medicamento en combinación no está específicamente limitado.

45 Dos o más de otros fármacos pueden administrarse arbitrariamente en combinación.

Otros fármacos para el propósito de la complementación y/o la mejora de los efectos preventivos y/o terapéuticos del compuesto representado por la fórmula (I-a) incluyen, según el mecanismo descrito anteriormente, no solamente los fármacos descubiertos hasta ahora, sino también los fármacos que se descubran en el futuro.

50 Con el fin de utilizar el compuesto representado por la fórmula (I a) o las sales atóxicas de los mismos según la presente invención o el fármaco representado por la fórmula (I-a) en combinación con otros fármacos, para el propósito anteriormente mencionado, se administran generalmente por vía oral o parenteral, local o sistémicamente.

55 La dosificación puede variar dependiendo de la edad, el peso corporal, los síntomas, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración del tratamiento, etc. Generalmente, para un ser humano adulto, se administra por vía oral de 1 mg a 1000 mg por dosis de una a varias veces al día, o se administra parenteralmente (preferiblemente, a través de una preparación nasal, gotas oculares o pomada) de 1 mg a 100 mg de una a varias veces al día o se administra continuamente en vena durante de 1 hora a 24 horas al día.

60 Como la dosificación puede fluctuar según diversas condiciones como se describe anteriormente, una dosis menor que la dosis especificada anteriormente puede ser adecuada en algunos casos, mientras que una dosis en exceso respecto del intervalo anterior puede ser necesaria en algunos casos.

65 En el curso de la administración del compuesto representado por la fórmula (I-a) o la sal atóxica del mismo o el fármaco representado por la fórmula (I-a) en combinación con otros fármacos, para la administración oral, se utilizan en una forma de composición sólida, composición líquida o en otra composición y, para la administración parenteral,

se utilizan en forma de un producto de inyección, producto de uso externo, supositorio, etc.

Las formulaciones sólidas para administración oral incluyen un comprimido, píldora, cápsula, fármaco en polvo, gránulo, etc.

5 Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

10 En dichas formulaciones sólidas, una o más principios activos se mezclan con al menos un diluyente inerte, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio. La formulación puede contener aditivos distintos de los diluyentes inertes, por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio, un disgregante tal como carboximetilcelulosa de calcio, un agente estabilizante tal como lactosa, un agente solubilizante tal como ácido glutámico o ácido aspártico. Si es necesario, el comprimido o la píldora pueden recubrirse mediante una película hecha de sustancias gastro-solubles o entéricas tales como azúcar blanco, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o pueden recubrirse por dos o más capas. Además, también se incluyen cápsulas hechas de sustancias absorbibles tales como gelatina.

20 Las formulaciones líquidas para administración oral incluyen un opacificante farmacéuticamente aceptable, una solución líquida, un jarabe, un elixir, etc. En dichas formulaciones líquidas, una o más sustancias activas se incluyen en un diluyente inerte utilizado generalmente (por ejemplo, agua purificada, etanol). Las formulaciones pueden contener, además de los diluyentes inertes, aditivos tales como un agente humectante o un agente de suspensión, un agente edulcorante, un material aromatizante, una sustancia aromática y un conservante.

25 Otras formulaciones para administración oral incluyen un aerosol que contiene uno o más principios activos y que se formula mediante un método conocido públicamente. Las formulaciones pueden contener un agente estabilizante tal como sulfito de hidrógeno de sodio y un agente amortiguador del f que proporciona isotonicidad y un agente isotónico tal como cloruro de sodio, citrato de sodio o ácido cítrico. El método para producir un aerosol se describe en detalle en, por ejemplo, US2.868.691 y US3.095.355.

30 Las formulaciones inyectables para la administración parenteral según la presente invención incluyen soluciones antibacterianas líquidas acuosas y/o no acuosas, suspensiones y opacificantes. Las soluciones líquidas acuosas y suspensiones incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina normal. Las soluciones y suspensiones líquidas no acuosas incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como un aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, Polisorbato 80®, etc. Las soluciones antibacterianas líquidas acuosas y no acuosas, suspensiones y opacificantes se pueden utilizar como una mezcla de los mismos. Dicha formulación puede contener además aditivos tales como un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante (por ejemplo, lactosa), un agente solubilizante (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico). Se esterilizan por filtración usando un filtro de retención de bacterias, mediante la mezcla con un bactericida o por irradiación. También pueden utilizarse mediante la preparación de una formulación sólida estéril, por ejemplo, un producto liofilizado y luego, antes del uso, disolverlo en agua destilada esterilizada o aséptica para inyección o en otros disolventes.

45 Las formas de dosificación en colirio para la administración parenteral incluyen colirios, colirios tipo suspensión, colirios tipo emulsión, colirios que se disuelven en el momento de su uso y ungüento ocular.

50 Estos colirios se pueden fabricar según métodos conocidos. Por ejemplo, en el caso de los colirios, se seleccionan apropiadamente un agente isotonzante (cloruro de sodio, glicerol concentrado, etc.), un agente amortiguador del f (fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un tensioactivo (Polisorbato 80 (nombre comercial), polioxil estearato 40, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, etc.), un estabilizador (citrato de sodio, edetato de sodio, etc.), un agente antiséptico (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.) y similares y se preparan en función de las necesidades. Se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante una operación estéril.

55 Las formulaciones de inhalación para la administración parenteral incluyen preparación de aerosol, polvo para inhalación o líquido para inhalación. El líquido para inhalación puede estar en una forma tal que, el ingrediente se disuelve o suspende en agua o en otros medios apropiados en el momento de su uso.

Aquellas formulaciones de inhalación se preparan según métodos conocidos.

60 Por ejemplo, en el caso del líquido para inhalación, se seleccionan de apropiadamente un agente antiséptico (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), un agente colorante, un agente amortiguador del f (fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un agente isotonzante (cloruro de sodio, glicerol concentrado, etc.), un espesante (polímero de carboxivinilo, etc.), un promotor de la absorción, etc. y se preparan en función de las necesidades.

65 En el caso del polvo para inhalación, se seleccionan apropiadamente un lubricante (ácido esteárico, una sal del mismo, etc.), un aglutinante (almidón, dextrina, etc.), un excipiente (lactosa, celulosa, etc.), agente colorante, un antiséptico (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), un promotor de la absorción, etc. y se preparan en función de

las necesidades.

En la administración del líquido para inhalación, es de uso general un dispositivo de pulverización (atomizador, nebulizador, etc.) y en la administración del polvo para inhalación, es de uso general un dispositivo de administración para la inhalación de los polvos farmacéuticos.

Otras composiciones para administración parenteral incluyen ungüento de aplicación externa, linimento y supositorio para la administración intrarrectal y pesario para la administración intravaginal etc., que contienen uno o más compuestos activos que pueden prepararse por métodos conocidos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos y ejemplos biológicos ilustran la presente invención en detalle, pero no limitan la presente invención.

Los disolventes entre paréntesis muestran los disolventes de elución o de desarrollo y las proporciones de los disolventes utilizados son en volumen en las separaciones cromatográficas o TLC. Los disolventes entre paréntesis en RMN muestran los disolventes para la medición.

Los nombres compuestos representados en los ejemplos fueron nombrados utilizando ACD/Name (versión 6.00, Advanced Chemistry Development Inc.).

Ejemplo 1: (3-Nitro-4-(trifluorometil)fenil) acetato de metilo

En una atmósfera de argón, se disolvió ácido 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoico (12 g) en 1,2-dimetoxietano (120 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (10,4 ml) y N,N-dimetilformamida anhidra (una gota) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró para obtener un cloruro de ácido.

A una solución (1,0 M, 29,8 ml) de trimetilsilildiazometano en n-hexano y una solución de trietilamina (16,6 ml), se le añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido anterior en tetrahidrofurano (60 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó mediante sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvo una diazocetona por eliminación del disolvente.

Se añadió acetato de plata (5,0 g) a 60 °C a una solución (120 ml) de la diazocetona y trietilamina (7,5 ml) en etanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma, que se filtró con Celite (nombre comercial). La capa orgánica que se separó del filtrado se lavó con agua y una solución saturada de salmuera, y se secó mediante sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (8,6 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo por purificación del residuo obtenido por eliminación del disolvente con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1). TLC: Fr 0,54 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2). RMN ¹H: (CDCl₃) δ 3,74, 3,77, 7,64, 7,78, 7,82.

Ejemplo 2: 1-(3-Nitro-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

En una atmósfera de argón, se disolvieron el compuesto (8,4 g) sintetizado en el Ejemplo 1 y 1,2-dibromoetano (13,7 ml) en N-metilpirrolidona (150 ml). Se añadió hidruro de sodio al 60 % (2,8 g) a los mismos durante la refrigeración por hielo y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó mediante sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (5,1 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo por purificación del residuo obtenido por eliminación del disolvente con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

TLC: Fr 0,56 (n-hexano: acetato de etilo = 1:2.)

RMN ¹H: (CDCl₃). δ 1,23, 1,78, 3,64, 7,68, 7,78, 7,88.

Ejemplo 3: 1-(3-Amino-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Una solución acuosa (22,5 ml - 22,5 ml) del compuesto sintetizado en el Ejemplo 2 (5,1 g) y hierro (3,9 g) en ácido acético se agitaron a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró con Celite (nombre comercial). El filtrado se lavó con agua saturada de bicarbonato de sodio, agua y una solución saturada de salmuera, y se secó mediante sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (3,9 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo permitiendo que el residuo obtenido por eliminación del disolvente recristalice en un disolvente mixto de n-hexano y acetato de etilo.

TLC: Fr 0,55 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 1:2); RMN ¹H: (CDCl₃).δ 1,18, 1,59, 3,62, 4,13, 6,72, 6,75, 7,34.

Ejemplo 4: (2-fluorofenil)metilamina

En una atmósfera de gas argón, se añadió ácido fórmico (6,1 ml) gota a gota en anhídrido acético (15,5 ml) a 0 °C, que se agitó durante 2 horas a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF; 10 ml). Se añadió una solución de 2-fluoroanilina (5,56 g) en THF (20 ml) al diluyente a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. Después, el residuo obtenido se disolvió en THF anhidro (25 ml). En una atmósfera de argón, a la solución del residuo en THF anhidro (25 ml) se le añadió a 0 °C complejo de borano tetrahidrofurano (solución 1 M en THF; 125 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron metanol (30 ml) y una solución de cloruro de hidrógeno dioxano 4 N (10 ml) en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. La mezcla de reacción concentrada se añadió a una solución de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera y se secó mediante sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró con Celite (nombre comercial) y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió la mezcla disolvente (hexano:acetato de etilo = 10:1) y se filtró sobre gel de sílice. El compuesto del título (6,45 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo mediante la concentración del efluente.

Ejemplo 5: (2S)-3-((2-fluorofenil)(metil)amino)-1,2-propanodiol

En una atmósfera de argón, una mezcla del compuesto (1,24 g) preparado en el Ejemplo 4, (R)-(+)-glicidol (1,11 g, Aldrich, 98 % ee) y etanol (1 ml) se agitó durante 12 horas a 50 °C. El compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos se obtuvo por concentración de la mezcla de reacción. El compuesto del título obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación
TLC: Fr 0,40 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

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

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 5 en dimetilformamida anhidra (DMF; 10 ml) se le añadió t-butoxido potásico (1,68 g) en un baño de agua, y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua, que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró con Celite (nombre comercial) y el filtrado se concentró. El compuesto del título (1,55 g, 97,6 % ee), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo por purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1).
TLC: Fr 0,35 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

La pureza óptica del compuesto del título se determinó mediante el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento resolución (HPLC).

Columna: CHIRALCEL OD (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 0,46 cm Ø × 25 cm
Caudal: 1 ml/minuto
Disolvente: hexano:2-propanol = 93:7
Longitud de onda de detección: 254 nm
Tiempo de retención: 30,70 minutos
Temperatura: 24 °C

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

En una atmósfera de argón se añadió trietilamina (5 ml) a una solución del compuesto (3,06 g) preparado en el Ejemplo 6 en tetrahidrofurano (9 ml). A la solución de reacción se le añadieron una solución de cloruro de ácido p-toluenosulfónico (3,42 g) en tetrahidrofurano (9 ml) y N,N-dimetilaminopiridina (209 mg) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua, la solución de reacción se extrajo con metil *tert*-butil éter. El extracto se solidificó mediante la adición de alcohol isopropílico al residuo obtenido por concentración de la capa orgánica. El compuesto del título (5,12 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo mediante el lavado del sólido filtrado con alcohol isopropílico y secado.
TLC: Fr 0,81 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 8: (2S)-2-((4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)metil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4 benzoxazina

En una atmósfera de argón, a una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (150 g) en N,N-dimetilacetamida anhidra (1 l) se le añadieron en secuencia carbonato de potasio (206 g) y el compuesto preparado en Ejemplo 7 (249 g). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a 100 °C. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera, y se secó mediante sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido por eliminación del disolvente se dejó recristalizar en n-hexano. El compuesto del título (244 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo por filtración del mismo.
TLC: Fr 0,41 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 2,31, 2,82, 3,14, 3,34, 4,13, 4,49 - 4,59, 6,53 - 6,63, 6,67 - 6,74, 6,74 - 6,83, 6,86.

Ejemplo 9: Ácido 2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-2-il)metoxi)benzoico

- 5 En una atmósfera de argón, el compuesto (219 g) preparado en el Ejemplo 8 se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (1,7 l) y se agitó a -78 °C. Se añadió n-butil litio (solución de n-hexano 1,58 M, 421 ml) a la solución y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de que se soplara dióxido de carbono en la solución, la solución se agitó durante 2 horas mientras se calentaba hasta 0 °C. Después de que el residuo obtenido por eliminación del disolvente se diluyera con una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, la solución se lavó mediante metil *tert*-butil éter. Se
10 añadió un ácido clorhídrico 5 N a la fase acuosa mientras se agitaba para obtener un cristal. El compuesto del título (183 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo mediante el filtrado y el secado del cristal.
TLC: Fr 0,25 (cloroformo: metanol = 9:1);
RMN ¹H: (CDCl₃) δ 2,25, 2,82, 3,15, 3,34, 4,16, 4,47 - 4,62, 6,54 - 6,64, 6,67 - 6,84, 12,86.

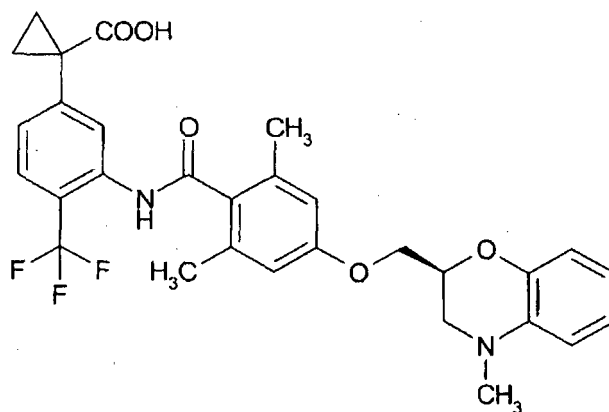
15 Ejemplo 10: Cloruro de 2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoilo

- En una atmósfera de argón, el compuesto (0,97 g) preparado en el Ejemplo 9 se disolvió en 1,2-dimetoxietano (6 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (0,26 ml) y N,N-dimetilformamida anhidra (una gota) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del
20 título.

Ejemplo 11: 1-(3-((2,6-Dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

- 25 A la solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo 3 (1,0 g) en acetonitrilo (2,5 ml) y piridina (1,2 ml) se le añadió gota a gota la solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo 10 en acetonitrilo (2,5 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con un ácido clorhídrico 1 N, agua y una solución saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El
30 compuesto del título (0,50 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo por purificación del residuo obtenido por eliminación del disolvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).
TLC: Fr 0,51 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 1:2);
RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1,30, 1,68, 2,38, 2,92, 3,22, 3,39, 3,64, 4,10, 4,22, 4,62, 6,63, 6,82, 7,28, 7,50, 7,58, 8,38.

35 Ejemplo 12: Ácido 1-(3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico



- 40 A la mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo 11 (0,50 g), tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de neutralizar la mezcla de reacción mediante la adición de un ácido clorhídrico 1 N (1 ml), se añadió agua a la misma y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (0,41 g) de la presente invención que tiene los siguientes
45 datos físicos se obtuvo mediante la purificación del residuo obtenido eliminando el disolvente por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:acetato de etilo = 20:1).
TLC: Fr 0,63 (cloroformo:metanol = 10:1);
RMN ¹H: (DMSO-D₆) δ 1,21, 1,52, 2,31, 2,83, 3,16, 3,37, 4,17, 4,55, 6,58, 6,75, 7,44, 7,68, 9,96, 12,54.

Ejemplo 13: 4-bromo-3-etilfenol

- 50 En una atmósfera de argón, se añadió tribromuro de tetra-n-butilamonio (24,9 g) a la mezcla de 3-etilfenol (11,2 g), cloruro de metileno (30 ml) y metanol (20 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con un ácido clorhídrico 1 N, agua y una solución saturada de salmuera y se secó mediante sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (11,2 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo mediante la eliminación del disolvente.

TLC: Fr 0,49 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 1:4);

5 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1,22, 2,69, 4,92, 6,57, 6,74, 7,37.

Ejemplo 14: (2S)-2-(4-bromo-3-etilfenoxi)metil-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

En una atmósfera de argón, a la mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo 13 (11,2 g), el compuesto sintetizado en el Ejemplo 7 (16,9 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió cloruro de cesio (18,2 g) y la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con un ácido clorhídrico 1 N, agua y una solución saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (17,0 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo mediante purificación del residuo obtenido eliminando el disolvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 6:1).

15 TLC: Fr 0,49 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 1:6);

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1,22, 2,69, 2,91,3,23, 3,38, 4,09, 4,18, 4,61, 6,63, 6,82, 7,39.

Ejemplo 15: Ácido 4-2-etil-(metoxi((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-2-il) benzoico

En una atmósfera de argón, a la mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo 14 (17,0 g) y tetrahidrofurano (113 ml) a -78 °C se le añadió una solución de n-butil litio en n-hexano (1,6 M, 32,3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se sopló dióxido de carbono en la mezcla de reacción a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y una solución saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (9,5 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo permitiendo que el residuo obtenido mediante la eliminación del disolvente recristalice a partir de un disolvente mixto de n-hexano y acetato de etilo.

25 TLC: Fr 0,63 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN ¹H: (DMSO-D₆) δ 1,16, 2.81, 2.92, 3,17, 3,37, 4,22, 4,57, 6,59, 6,70, 6,85, 7,80.

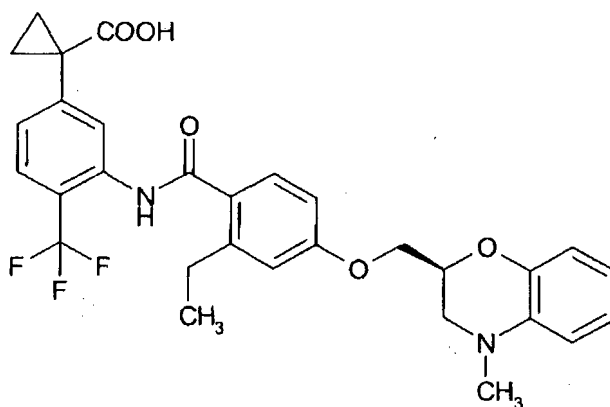
30 Ejemplo 16: 1-(3-((2-Etil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

El compuesto del título (700 mg), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo mediante un método similar al de los Ejemplos 10 y 11, utilizando los compuestos preparados en el Ejemplo 15 (971 mg) y el compuesto preparado en el Ejemplo 2 (1000 mg).

35 TLC: Fr 0,47 (n-hexano:acetato de etilo:ácido acético = 1:2);

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1,23, 1,64, 2,90, 3,24, 3,40, 3,63, 4,18, 4,24, 4,63, 6,68, 6,84, 7,23, 7,42, 7,58, 7,76, 8,37.

40 Ejemplo 17: Ácido 1-(3-((2-etil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico



El compuesto de la presente invención (366 mg), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 16 (700 mg) mediante un método similar al del Ejemplo 12.

45 TLC: Fr 0,63 (cloroformo:metanol = 1:10);

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1,16, 1,17, 1,50, 2,77, 2,84, 3,18, 3,38, 4,23, 4,58, 6,60, 6,71,6,92, 7,47, 7,69, 9,88, 12,56.

Ejemplo 18: Ácido 2-etil-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-2-il)metoxi)benzoico

En una atmósfera de argón, el compuesto preparado en el Ejemplo 9 (100 g) se disolvió en THF anhidro (1 l) y se agitó a -20 °C. Se añadió metil litio (solución de dietoximetano 3 M, 255 ml) a la solución. La mezcla de reacción se

calentó a 40 °C y se agitó durante 1 hora, seguido de enfriamiento a 0 °C. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (57 ml) en la mezcla, seguido de calentamiento a la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 N a la mezcla y se eliminó el disolvente para obtener un residuo. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 5 N (270 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido eliminando el disolvente se dejó recristalizar en n-hexano. El compuesto del título (80 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo filtrándolo.

TLC: Fr 0,66 (cloroformo:metanol = 5:1);

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1,13, 2,25, 2,57, 2,82, 3,15, 3,34, 4,16, 4,47 - 4,62, 6,52 - 6,64, 6,66 - 6,74, 6,74 - 6,83, 12,87.

Ejemplo 19: Cloruro de 2-etil-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-2-il)metoxi)benzoilo

En una atmósfera de argón, el compuesto preparado en el Ejemplo 18 (79 g) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (500 ml). Se añadió con N,N-dimetilformamida anhidra (3 gotas) y cloruro de oxalilo (24 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a 40 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título.

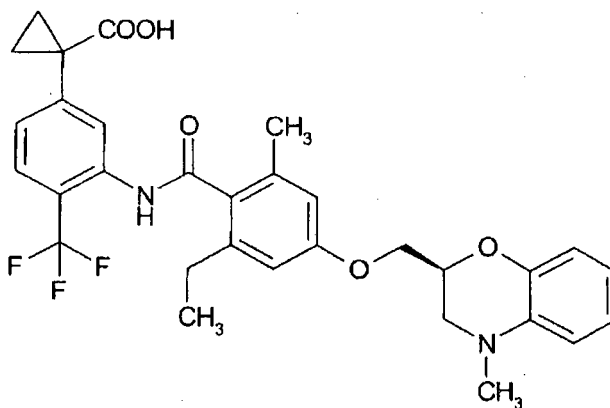
Ejemplo 20: 1-(3-((2-Etil-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo 3 (60 g) en acetonitrilo (400 ml) se le añadió piridina (94 ml), y después una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 19 en acetonitrilo (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (100 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo/n-hexano y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada. Después de secar con sulfato de magnesio anhidro, el compuesto del título (87 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo por purificación del residuo resultante de eliminar el disolvente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1).

TLC: Fr 0,40 (n-hexano:acetato de etilo = 3:2);

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1,26, 1,29 - 1,34, 1,66 - 1,73, 2,37, 2,70, 2,91, 3,26, 3,40, 3,67, 4,12, 4,25, 4,59 - 4,71, 6,63 - 6,75, 6,81 - 6,93, 7,25 - 7,31, 7,53, 7,58, 8,40.

Ejemplo 21: Ácido 1-(3-((2-etil-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico



Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (150 ml) a la mezcla del compuesto preparado en el Ejemplo 20 (87 g) y metanol (870 ml) y se agitó a 60 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con agua. Después de lavar con metil *terc*-butilmetil éter, la solución se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 5 N. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El compuesto de la presente invención (79,6 g), que tiene los siguientes datos físicos, se obtuvo permitiendo que el residuo obtenido mediante la eliminación del disolvente recristalice en un disolvente mixto de metanol y agua

TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 1,13 - 1,25, 1,49 - 1,57, 2,33, 2,63, 2,84, 3,17, 3,37, 4,19, 4,51 - 4,62, 6,55 - 6,65, 6,68 - 6,86, 7,40 - 7,52, 7,69, 9,99, 12,59.

Los ejemplos biológicos a continuación demuestran que el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-a) tiene una actividad antagonista del receptor DP significativa, no inhibe fuertemente la enzima metabolizadora de fármacos y es altamente selectiva frente a otros receptores DP.

Ejemplo Biológico 1: Medición de la actividad antagonista del receptor DP utilizando plasma rico en plaquetas humano (PRP)

5 Se recogió sangre de la vena cubital de un adulto sano que dio su consentimiento informado por escrito, utilizando una jeringa llena con una solución de citrato de sodio al 3,8 % de aproximadamente una novena parte de volumen predeterminado. La sangre recogida se sometió a separación centrífuga a 100 G, a temperatura ambiente durante 15 minutos para obtener PRP en la capa superior. Se añadió EDTA a la PRP obtenido de manera que la concentración final del mismo fuera de aproximadamente 10 mmol/l. El PRP se sometió a separación centrífuga a 1.500 G, a temperatura ambiente durante 15 minutos para obtener un sobrenadante de plasma pobre en plaquetas (PPP). Después de suspender los gránulos de plaquetas obtenidos, la suspensión se diluyó con PPP de manera que la densidad de plaquetas que se ajustó a $5,0 \times 10^5/l$. A la suspensión de plaquetas obtenida, se añadieron 3-isobutil-1-metilxantina y antagonista del receptor de prostanoideos EP3 de modo que las concentraciones finales de los mismos fueran 8 mmol/l y 1 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente.

15 Se dispensaron 297 μl de la PRP preparada a cada tubo de ensayo, seguido de incubación a 37 °C durante 5 minutos. Después de la adición de 1,5 μl de DMSO o varias concentraciones del compuesto de la presente invención, se llevaron a cabo 10 minutos de incubación a 37 °C. Se añadió 1,5 μl de DMSO o PGD₂ (concentración final: 3 $\mu\text{mol/l}$) a la misma para iniciar la reacción. Después de 15 minutos de incubación a 37 °C, se añadieron 300 $\mu\text{mol/l}$ de ácido tricloroacético al 10 % (TCA) enfriado con hielo para terminar la reacción. La muestra tratada con TCA se sometió a separación centrífuga a 15.000 G durante 3 minutos a 4 °C. La concentración de AMPc sobrenadante así obtenido se midió por inmunoensayo enzimático utilizando el sistema AMPc IEE (Amersham pic). Se mezclaron 300 μl del sobrenadante obtenido anteriormente con 600 μl de una solución de 0,5 mol/l de tri-n-octilamina en cloroformo. Después de la extracción de TCA en la capa orgánica, se midió el contenido de AMPc en la muestra de capa de agua según el método descrito en el kit de ensayo de AMPc.

25 La fuerza de la actividad antagonista de receptor DP del compuesto de la presente invención fue representado por CI₅₀ (concentración del compuesto de la presente invención requerida para inhibir en un 50 % la producción de AMPc en ausencia del compuesto de la presente invención) calculada a partir de una relación de inhibición frente a la cantidad de producción de AMPc que aumenta por 3 $\mu\text{mol/l}$ la estimulación de PGD₂.

30 Los valores de CI₅₀ se midieron para
 Ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético (abreviado a comparativo compuesto 1 en adelante,) que es un compuesto descrito en el ejemplo 13 (10) del documento WO 2005/028455 (documento de patente 1),
 35 Ácido (3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-metilfenil)acético (abreviado a compuesto comparativo 2 en adelante), que es un compuesto descrito en el ejemplo 13 (19) del documento de patente 1,
 Ácido (4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)acético (abreviado a compuesto comparativo 3 en adelante) que es un compuesto descrito en el ejemplo 13 (2) del documento de patente 1 y
 40 Ácido 1-(4-cloro-3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)fenil)-ciclopropanocarboxílico (abreviado a compuesto comparativo 4 en adelante) que es un compuesto descrito en el ejemplo 38 del documento de patente 1, por el método descrito anteriormente y se observó que los valores de CI₅₀ para los compuestos comparativos 1, 3 y 4 eran 0,021 $\mu\text{mol/l}$, 0,004 $\mu\text{mol/l}$ y 0,0065 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente.

45 Por lo tanto, se descubrió que el compuesto representado por la fórmula mencionada anteriormente (A) que tiene un grupo metilo (compuesto comparativo 2) o un grupo cloro (compuesto comparativo 4) en la posición 4 del resto de ácido fenilacético del mismo ha aumentado más la actividad de unión frente al receptor DP que el compuesto no sustituido (compuesto comparativo 1).

50 Por otro lado, se descubrió que el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-a) tiene una actividad antagonista significativa farmacéuticamente frente al receptor DP. Por ejemplo, los valores de CI₅₀ de los compuestos descritos en los ejemplos 12 y 21 son 0,0071 $\mu\text{mol/l}$ y 0,0029 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente.

Ejemplo Biológico 2: Medición de la actividad inhibidora de la enzima metabolizadora de fármacos (efecto inhibidor de la CYP3A4 humana)

Método experimental

60 Una solución del compuesto de ensayo que tiene una concentración quinientas veces superior que la concentración de evaluación en etanol o etanol se diluyó 125 veces con agua. A 50 de las soluciones del compuesto de ensayo o de la solución de etanol (control) se añadieron sustrato de la CYP3A4 (7-benziloxiquinolina (7-BQ), 40 $\mu\text{mol/l}$), solución de cloruro de magnesio (5 mmol/l) y 100 μl de solución amortiguadora del pH de fosfato de potasio 200 mM (pH 7,4) que contiene microsomas del sistema de expresión de la CYP3A4 (BD Gentest, 0,25 mg/ml) y se preincubó a 37 °C durante 10 minutos, después se añadieron 50 μl de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH, concentración final 1 mmol/l) y la mezcla se incubó a 37 °C durante 30 minutos. Inmediatamente después

de la adición de NADPH y después de la incubación, se midió la intensidad de fluorescencia para 7-hidroxiquinolina que es un metabolito del sustrato (longitud de onda de excitación 409 nm, longitud de onda de emisión 530 nm). La relación de inhibición frente al control se calculó mediante la siguiente ecuación.

5 Tasa de inhibición (%) = $[1 - \{(Intensidad\ de\ fluorescencia\ del\ compuesto\ de\ ensayo\ después\ de\ la\ incubación - intensidad\ de\ fluorescencia\ del\ compuesto\ de\ ensayo\ inmediatamente\ después\ de\ la\ adición\ de\ NADPH) / (intensidad\ de\ fluorescencia\ del\ control\ inmediatamente\ después\ de\ la\ incubación - intensidad\ de\ fluorescencia\ del\ control\ inmediatamente\ después\ de\ la\ adición\ de\ NADPH)\}] \times 100.$

10 Cl_{50} se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$Cl_{50} (\mu\text{mol/l}) = (5,0 - (D \times A - C \times B) / (D - C)) / ((B - A) / (D - C))$$

15 A: Mayor tasa de inhibición (%) que es menor del 50 %

B: Menor tasa de inhibición (%) que es mayor del 50 %

C: Concentración ($\mu\text{mol/l}$) del compuesto de ensayo cuando la tasa de inhibición es A.

20 D: Concentración ($\mu\text{mol/l}$) del compuesto de ensayo cuando la tasa de inhibición es B.

Los valores de Cl_{50} medidos para los compuestos comparativos 1, 2, 3 y 4 mediante el método mencionado anteriormente fueron 30 $\mu\text{mol/l}$ o más, menos de 3 $\mu\text{mol/l}$, 19,7 $\mu\text{mol/l}$ y 30 $\mu\text{mol/l}$ o más, respectivamente.

25 Es decir, se descubrió que el compuesto representado por la fórmula mencionada anteriormente (A) que tiene un grupo metilo introducido en la posición 4 del resto de ácido fenilacético (compuesto comparativo 2) tiene un rendimiento de inhibición notablemente fuerte frente a la CYP3A4, que es una enzima metabolizadora de fármacos, en comparación con el compuesto no sustituido. También se descubrió que cuando un grupo cloro se introduce en la posición 4 del resto de ácido fenilacético del compuesto representado por la fórmula mencionada anteriormente (A), la CYP3A4 no se ve afectada por el compuesto.

30 La medición de la actividad inhibidora del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-a) mediante el método de medición mencionado anteriormente reveló que la actividad inhibidora del mismo frente a la CYP3A4 no es fuerte. Por ejemplo, los valores de Cl_{50} de los compuestos descritos en los ejemplos 12 y 21 son 30 $\mu\text{mol/l}$ o más y 30 $\mu\text{mol/l}$ o más, respectivamente.

Ejemplo Biológico 3: Experimento de unión al receptor utilizando una célula que expresa un subtipo del receptor de prostanoides

40 Según el método de Sugimoto y col. (*J. Biol. Chem.* 267, 6463 - 6.466 (1992)), se prepararon células CHO en las que se expresa el subtipo de receptor de prostanoides (EP_2 humano) para obtener una preparación de membrana.

45 Se incubó a temperatura ambiente durante una hora una solución de reacción (200 μl) que contiene la preparación de fracción de membrana (0,5 mg/ml) y $^3\text{H-PGE}_2$. La reacción se terminó mediante un amortiguador del pH enfriado con hielo (3 ml), el $^3\text{H-PGE}_2$ ligado se atrapó en un filtro de vidrio (GF/B) mediante filtración por succión a presión reducida y la radiactividad ligada se midió mediante un contador de centelleo líquido.

50 El valor de K_d se calculó a partir de representaciones de Scatchard [*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51, 660 (1949)]. La unión no específica se determinó como un enlace en la presencia de una cantidad excesiva (10 μM) de PGE_2 no marcado. La medición del efecto inhibitorio de unión a $^3\text{H-PGE}_2$ por el compuesto de la presente invención se llevó a cabo mediante la adición de $^3\text{H-PGE}_2$ (2,5 nM) y el compuesto de la presente invención en varias concentraciones. Téngase en cuenta que todas las reacciones utilizaron el siguiente amortiguador del pH.

55 Amortiguador del pH: fosfato de potasio (10 mM, pH 6,0), EDTA (1 mM), MgCl_2 (10 mM), NaCl (0,1 M).

La constante de disociación (K_i (μM)) de cada compuesto se calculó a partir de la siguiente ecuación.

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

60 Cl_{50} : Concentración del compuesto de la presente invención requerida para una Inhibición del 50 % del enlace específico de $[^3\text{H}]\text{PGE}_2$

C: Concentración de $[^3\text{H}]\text{PGE}_2$

Kd: Constante de disociación de $[^3\text{H}]\text{PGE}_2$

65

Los valores de K_i de los compuestos comparativos 1, 3 y 4 medidas mediante el método anteriormente mencionado fueron 0,0936 $\mu\text{mol/l}$, 0,0168 $\mu\text{mol/l}$ y 0,0018 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente.

Es decir, se descubrió que cuando un compuesto representado por la fórmula mencionada anteriormente (A) tiene un átomo de hidrógeno o un grupo cloro en la posición 4 del resto de ácido fenilacético, su afinidad de unión a los receptores de EP_2 es muy fuerte.

Por otro lado, se descubrió que el compuesto representado por la fórmula (I a) no tiene afinidad de unión fuerte a los receptores de PE_2 . Por ejemplo, el valor de K_i del compuesto descrito en el ejemplo 12 es 0,142 $\mu\text{mol/l}$.

Los compuestos descritos en el ejemplo 12 son los compuestos representados por la fórmula (A) en el documento de patente 1 en el que

R^{2A} representa un grupo trifluorometilo y está sustituido en la posición 4 de la parte del ácido fenilacético y R^{12A} y R^{13A} tomados juntos representan un grupo alquileo C2-5 opcionalmente oxidado.

El compuesto comparativo 4 es un compuesto representado por la fórmula (A) en el documento de patente 1 en el que

R^{2A} representa un átomo de cloro y está sustituido en la posición 4 del resto de ácido fenilacético y R^{12A} y R^{13A} tomados juntos representan un grupo alquileo C2-5 opcionalmente oxidado.

Es decir, los resultados anteriormente mencionados muestran que entre los compuestos representados por la fórmula (A), sólo los compuestos en los que R^{2A} representa un grupo trifluorometilo y está sustituido en la posición 4 del resto de ácido fenilacético y R^{12A} y R^{13A} tomados juntos representan un grupo alquileo C2-5 opcionalmente oxidado, pueden disociarse de la actividad de unión frente a los receptores EP_2 .

Ejemplo de formulación 1

Los siguientes componentes se mezclaron por un método convencional y se troquelaron para obtener 10.000 comprimidos que contienen cada uno 10 mg del principio activo.

- Ácido 1-(3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico
100 g
- Carboximetil celulosa de calcio (Disgregante)
20 g
- Estearato de magnesio (lubricante)
10 g
- Celulosa microcristalina
870 g

Ejemplo de Formulación 2

Después de que se mezclaron los siguientes componentes por un método convencional, la mezcla se filtró con un filtro de eliminación de polvo y se llenaron ampollas con porciones de 5 ml de la mezcla. Las ampollas se esterilizaron por calor mediante autoclave para obtener 10 000 ampollas conteniendo cada una 20 mg de principio activo.

- Ácido 1-(3-((2,6-dimetil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico
200 g
- Manitol
20 g
- Agua destilada
50 l

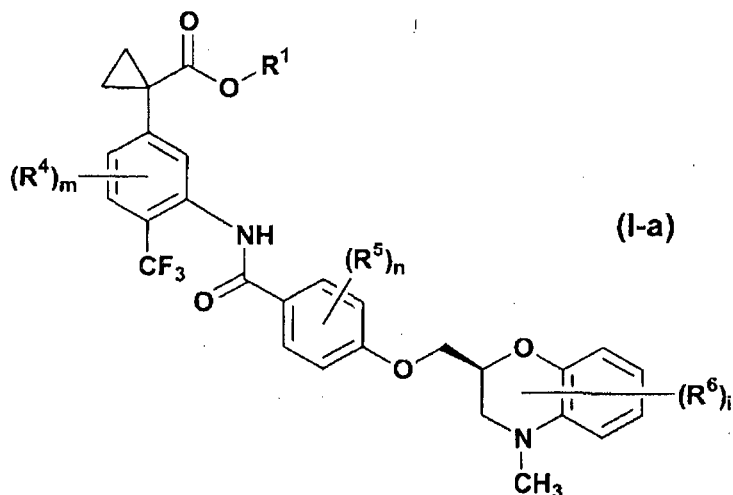
Aplicabilidad industrial

Puesto que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-a) se unen y antagonizan a los receptores DP, se considera que los compuestos son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores DP tales como enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de mastocitos, shock anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eczema, acné, aspergilosis bronquial alérgica pulmonar, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis por contacto, enfermedades acompañadas de picor, enfermedades que son generada en secundariamente como resultado del comportamiento acompañado de picor, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperusión isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, trastorno por traumatismo craneoencefálico, hepatopatía, rechazo de injerto, artritis reumatoide, pleuresía,

5 osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, distrofia muscular, polimiositis, cáncer, leucemia, infección viral o esclerosis múltiple. Además, se considera los compuestos se relacionan con el sueño y con la agregación plaquetaria y que son útiles contra las enfermedades pertinentes. Además, dado que el efecto inhibidor de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-a) frente a una enzima metabolizadora de fármacos no es fuerte y los compuestos tienen buena selectividad para los receptores de DP, los compuestos pueden utilizarse como un fármaco seguro.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I-a)



5

en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4, R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente oxidado, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo trihalometilo, un grupo -SO₂R⁷, un grupo -SOR⁷ o un grupo -SR⁷, R⁷ representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido,

10

indica que el sustituyente está unido delante de la hoja,

15

m representa 0 o un número entero de 1 a 3,

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

i representa 0 o un número entero de 1 a 7, con la condición de que cuando m es 2 o más, R⁴ puede ser el mismo o diferente, cuando n es 2 o más, R⁵ puede ser igual o diferente y cuando i es 2 o más, R⁶ puede ser igual o diferente, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

20

2. Un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende

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

25

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

(3) ácido 1-(3-((2-etil-6-metil-4-(((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metoxi)benzoil)amino)-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico,

30

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende

el compuesto representado por la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1,

el compuesto seleccionado entre el grupo descrito en la reivindicación 2,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, como principio activo.

35

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que es un antagonista del receptor DP.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que es un fármaco para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por un receptor DP.

40

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la enfermedad mediada por el receptor DP es enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, trastornos acompañados de activación sistémica de mastocitos, shock anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eccema, acné, aspergilosis bronquial alérgica pulmonar, sinusitis, migraña, lpolipos nasales, vasculitis anafiláctica, síndrome eosinofílico, dermatitis por contacto, enfermedades acompañadas de picor, enfermedades generadas secundariamente como resultado del comportamiento

45

- acompañado de picor, enfermedades acompañadas de enrojecimiento, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, trastorno por traumatismo craneoencefálico, hepatopatía, rechazo de injerto, artritis reumatoide crónica, pleuresía, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, distrofia muscular, polimiositis, cáncer, leucemia, infección viral, esclerosis múltiple, trastornos del sueño o enfermedades asociadas a la agregación plaquetaria.
- 5
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad alérgica es rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial o alergia a los alimentos.
- 10
8. Un fármaco de combinación que comprende el compuesto representado por la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1 o el compuesto seleccionado entre el grupo de acuerdo con la reivindicación 2, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y
- 15 uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en un agente antihistamínico, un supresor de la liberación de mediadores, un inhibidor de la tromboxano sintetasa, un antagonista del receptor de tromboxano A₂, un antagonista de los receptores de leucotrienos, un inhibidor de leucotrieno sintasa, un inhibidor de citoquinas, un agente esteroideo, un agente simpaticomimético, un inhibidor de la fosfodiesterasa IV, un derivado de xantina, un agente anticolinérgico, una formulación de anticuerpo anti-IgE, un
- 20 agente inmunosupresor, un antagonista del receptor de quimiocinas, un inhibidor de moléculas de adhesión, otro antagonista del receptor de prostanoides, un agente antiinflamatorio no esteroideo y un inhibidor de la óxido nítrico sintasa.
9. El compuesto representado por la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1 o
- 25 el compuesto seleccionado entre el grupo de acuerdo con la reivindicación 2, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por un receptor DP en un mamífero.
10. Uso de
- 30 el compuesto representado por la fórmula (I-a) de acuerdo con la reivindicación 1 o el compuesto seleccionado entre el grupo de acuerdo con la reivindicación 2, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por un receptor DP.