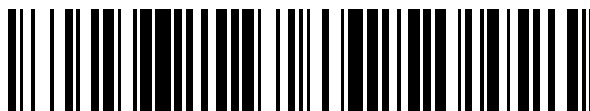


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 334**

51 Int. Cl.:

C07D 307/64 (2006.01) **A61K 31/4406** (2006.01)

C07D 277/36 (2006.01) **C07D 213/70** (2006.01)

C07D 213/71 (2006.01) **A61P 13/02** (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05109059 .5**

96 Fecha de presentación: **11.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1612208**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54

Título: **COMPUESTO DE N-FENILARILSULFONAMIDA, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE EL COMPUESTO COMO PRINCIPIO ACTIVO, INTERMEDIO SINTÉTICO PARA
EL COMPUESTO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN.**

30

Prioridad:
12.03.2001 JP 2001068498
17.09.2001 JP 2001281569
16.01.2002 JP 2002007760

73

Titular/es:
ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

72

Inventor/es:
Naganawa, Atsushi; Saitoh, Tetsuji;
Kobayashi, Kaoru; Maruyama, Takayuki;
Nakai, Yoshihiko y Hashimoto, Shinsuke

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

74

Agente: **Ungría López, Javier**

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).

ES 2 368 334 T3

DESCRIPCIÓN

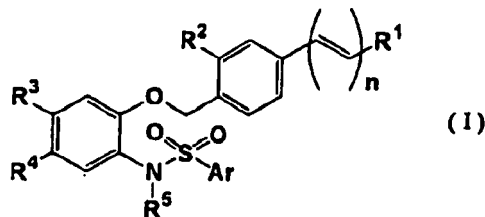
Compuesto de N-fenilarilsulfonamida, composición farmacéutica que comprende el compuesto como principio activo, intermedio sintético para el compuesto y procedimientos para su preparación

Campo De La Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de N-fenilarilsulfonamida.

De forma más detallada, la presente invención se refiere a

(1) un compuesto de N-fenilarilsulfonamida de fórmula (I)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se definen más adelante en el presente documento,

(2) un antagonista del receptor de prostaglandina E_2 (EP_1) que comprende el compuesto como un ingrediente activo.

Técnica Antecedente

La prostaglandina E_2 (abreviada como PGE_2) se conoce como un metabolito de la cascada del araquidonato. También se sabe que la PGE_2 posee una actividad citoprotectora, una actividad de contracción del útero, un efecto de inducción de dolor, un efecto promotor de la peristalsis digestiva, un efecto promotor de la vigilia, un efecto supresor sobre la secreción de ácido gástrico, un efecto hipotensor, una actividad diurética y similares.

En un estudio reciente, se descubrió que los receptores de PGE_2 se dividen en algunos subtipos que poseen diferentes papeles físicos. En el momento actual se conocen cuatro subtipos de receptores y se denominan EP_1 , EP_2 , EP_3 y EP_4 respectivamente (Negishi M et al., J. Lipid Mediators Cell Signaling, 12, 379-391 (1995)).

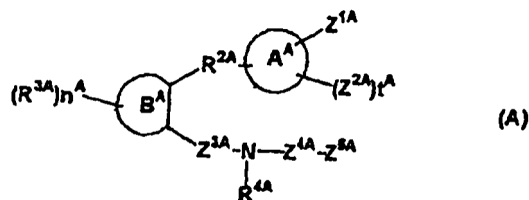
La PGE_2 posee una diversidad de actividades fisiológicas, de forma que una acción indeseada distinta de la buscada se considera un efecto secundario. Se han investigado el papel de cada subtipo de receptor y compuestos que sólo muestran efecto sobre subtipos específicos para solucionar dicho problema.

Entre estos subtipos, se sabe que el subtipo EP_1 está relacionado con la inducción de dolor, piroxia (inducción de fiebre) y diuresis (ref Br. J Pharmacol., 112, 735-740 (1994); European J. Pharmacol., 152 273-279 (1988); Gen Pharmacol, Sep. 1992, 23 805-809). Por lo tanto, los compuestos que antagonizan este receptor se consideran útiles como analgésicos, como agentes antipiréticos y como agentes para tratar la polaquiuria (micción frecuente).

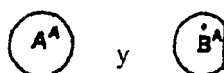
También se sabe que los antagonistas de EP_1 poseen un efecto supresor sobre los focos de cripta aberrantes y la formación de pólipos intestinales, y que indican una actividad antitumoral eficaz (ref. documento WO00/69465).

Una vez que los fármacos se han absorbido en el cuerpo, principalmente migran al interior del torrente sanguíneo. Después se transportan a la sangre y se suministran a los órganos diana. Finalmente, ejercen su potencia. Sin embargo, algunos fármacos no ejercen su potencia porque se combinan con algunas proteínas que están contenidas en la sangre como sustancias nutritivas. Aunque algunos compuestos son eficaces en experimentos *in vitro*, con frecuencia puede ocurrir que no sean eficaces en experimentos *in vivo*. Y es bien sabido que no hay una relación específica estructura-actividad sobre la unión entre fármacos y proteínas, y que es muy difícil descubrir la generalidad.

Los presentes inventores encontraron un compuesto útil que es un antagonista de EP_1 , y presentaron una solicitud de patente. En la memoria descriptiva del documento WO98/27053 (documento EP947500), se desvela que un compuesto de sulfonamida de fórmula (A)



en la que los grupos



5

son, cada uno, independientemente, un anillo carbocíclico C5-15 etc.; Z^{1A} es COR^1 etc.; Z^{2A} es hidrógeno etc.; R^{1A} es hidroxí etc.; Z^{3A} es un enlace sencillo etc.; Z^{4A} es SO_2 etc.; Z^{5A} es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, que puede estar sustituido con 1 a 5 R^{5A} etc.; R^{5A} (si hay dos o más R^{5A} cada uno independiente) es hidrógeno, alquilo C1-6, etc.; R^{2A} es Z^{7A} -alquileo C1-4 etc.; Z^{7A} es oxígeno etc.; R^{3A} es trifluorometilo etc.; R^{4A} es alquilo C1-8 etc.; n^A y t^A son, cada uno independientemente, 1 a 4 (como extracto),

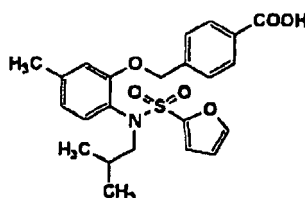
10

se une a un receptor de PGE_2 , especialmente al receptor EP_1 , mostrando una actividad agonista o antagonista. La memoria descriptiva desveló que el compuesto que tiene actividad antagonista es útil para la prevención de abortos, como un analgésico, como un antidiarreico, como un agente hipnagógico y para tratar la polaquiuria (micción frecuente), mientras que el que tiene actividad agonista es útil para inducir abortos, como un abstergente, como un agente anti-úlceras, como un agente anti-gastritis, como un agente antihipertensivo y como un agente diurético.

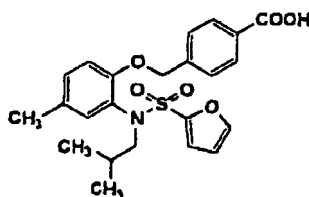
15

20 En la presente solicitud de patente, por ejemplo, los siguientes compuestos se describen de forma específica.

(1) Ejemplo 18(93)

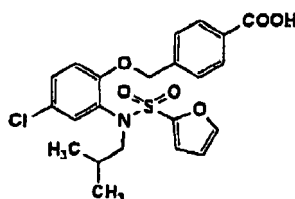


(2) Ejemplo 18(113)

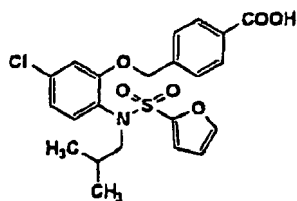


25

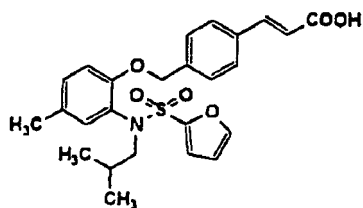
(3) Ejemplo 18(125)



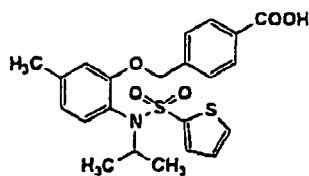
(4) Ejemplo 18(121)



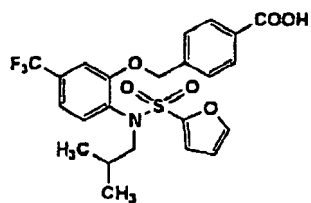
(5) Ejemplo 18(126)



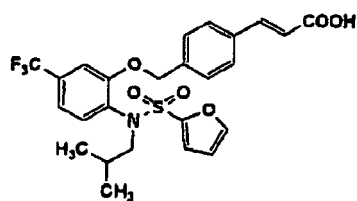
5 (6) Ejemplo 18(59)



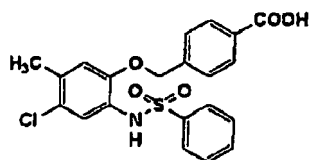
(7) Ejemplo 18(124)



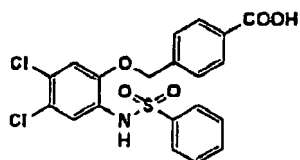
(8) Ejemplo 18(94)



10 (9) Ejemplo 21 (13)



(10) Ejemplo 21(14)

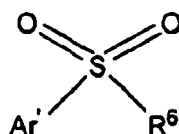


En el procedimiento de las investigaciones acerca de estos compuestos, se ha revelado que estos compuestos tienen algunos problemas como que son susceptibles a la influencia de enlace a proteína y que no tienen una actividad *in vivo* satisfactoria.

5 Divulgación De La Invención

Como resultado de una investigación enérgica para encontrar aquellos compuestos que se unen de forma selectiva a receptor de subtipo EP₁ y tienen una actividad *in vivo* satisfactoria debido a que se ven menos afectados por el enlace a proteína, los inventores de la presente invención han descubierto que el único compuesto de N-fenilarilsulfonamida de fórmula (1) tiene una actividad *in vivo* muy fuerte y han completado la presente invención.

La presente invención también ha descubierto un nuevo intermedio de fórmula (II)

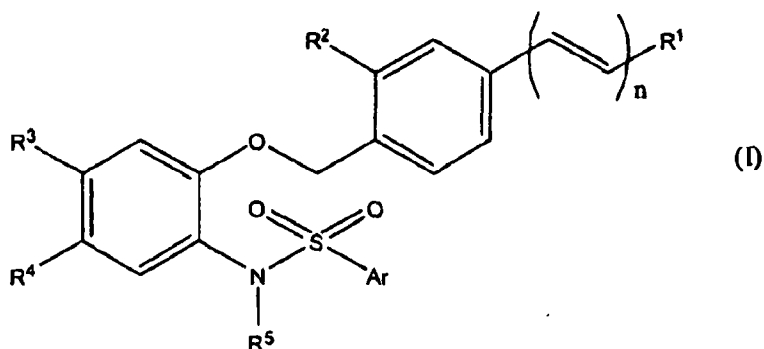


en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se definen más adelante en el presente documento, que se usa para la preparación del compuesto de fórmula (1) y un procedimiento para la preparación del mismo.

Se describen diversos compuestos en la memoria descriptiva del documento WO 98/27053, como se ha indicado anteriormente, pero no se describen compuestos de la presente invención y no existen ni descripción, ni sugerencia en cuando a los problemas anteriores, ni procedimientos para la resolución.

La presente invención se refiere a

(1) un compuesto de N-fenilarilsulfonilamida de fórmula (I)



en la que R¹ es COOH, 5-tetrazolilo o 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo;

R² es hidrógeno, metilo, metoxi o cloro;

R³ y R⁴ son una combinación de (1) metilo y metilo, (2) metilo y cloro o (3) cloro y metilo; o

R³ y R⁴ se toman junto con el carbono al que R³ y R⁴ están unidos para formar ciclopenteno, ciclohexeno o un anillo benceno;

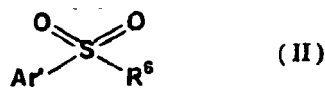
R⁵ es isopropilo, isobutilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, 2-propenilo o 2-hidroxi-2-metil-propilo;

Ar es piridilo, 5-metil-2-furilo o tiazolilo opcionalmente sustituido con metilo; y n es cero o 1, y cuando R¹ es 5-tetrazolilo o 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, n es cero, un alquil éster de los mismos o una sal no tóxica de los mismos, con la condición de que se excluyan ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico, un alquil éster del mismo o una sal no tóxica del mismo.

También se describe en el presente documento un procedimiento para la preparación del mismo.

(7) un antagonista del receptor de PGE₂, receptor de subtipo EP₁, que comprende el compuesto de fórmula (I) como un principio activo.

Un compuesto de la fórmula (II) también se describe en el presente documento.



5 en la que Ar' es un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y R⁶ es



que es un intermedio para el compuesto de la fórmula (I), y

Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (II), también se describe en el presente documento.

Los inventores de la presente invención sintetizaron casi todas las combinaciones de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención y confirmaron sus actividades. Y todos los compuestos de la misma se prefieren.

El compuesto o compuestos más preferidos tienen Ar de 5-metil-2-furilo, 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-piridilo y 3-piridilo.

Específicamente, son compuestos preferidos:

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[7-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[7-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-iloximetil]benzoico,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,

N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-
 5 furil)sulfonilamida,
 Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 10 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-2-naftiloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-metil-2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 15 Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 Alcohol 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbencílico,
 Ácido 4-[6-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[6-[N-metil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[6-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 20 Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-metil-2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 25 Ácido 3-metil-4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]fenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 30 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 35 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]fenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 40 Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 45 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 50 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 55 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 60 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 65 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,

N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 5 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 10 N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-(4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-
 tiazolil)sulfonilamida,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 15 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-
 tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 20 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-
 tiazolil)sulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 25 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 30 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 35 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 40 Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 45 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]benzoico,
 50 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-[2-(4-metiltiazolil)sulfonil]amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 55 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-propil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 60 Ácido 4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-[2-(4-metiltiazolil)sulfonil]amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 Ácido 4-[6-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 65 Ácido 4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 4-[6-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,

Ácido 3-metil-4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,
 Ácido 3-metil-4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,
 5 Ácido 3-metil-4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico;
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 10 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 15 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 20 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 25 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-3-piridilsulfonilamida,
 30 N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 35 N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 40 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida.

Ésteres:

Entre los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se puede convertir al éster correspondiente por procedimientos de por sí conocidos. La conversión en alquil éster es útil, puesto que aumenta la estabilidad y absorbabilidad del compuesto. Se prefiere un éster alquílico C₁₋₄. Puede prepararse el éster de fórmula (I-B) por procedimientos de por sí conocidos. También puede obtenerse en forma del compuesto de fórmula (I-A) en el procedimiento de preparación del compuesto en la presente invención.

Sales:

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en la sal correspondiente por un procedimiento ya conocido. Se prefiere una sal no-tóxica y soluble en agua. Una sal adecuada incluye, por ejemplo, una sal de metales alcalinos (potasio, sodio, etc.), una sal de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, etc.), una sal de amonio, una sal de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, etc.).

Procedimiento para la preparación del compuesto de la presente invención:

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede prepararse por procedimientos descritos en el documento WO 98/27053 o de acuerdo con los esquemas de reacción indicados a continuación. A continuación, se describen detalles del procedimiento.

En los esquemas, R es alquil C₁₋₄, Tf es trifluorometanosulfonilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente en el presente documento.

R: alquilo C₁₋₄;

5 Ms : mesilo;

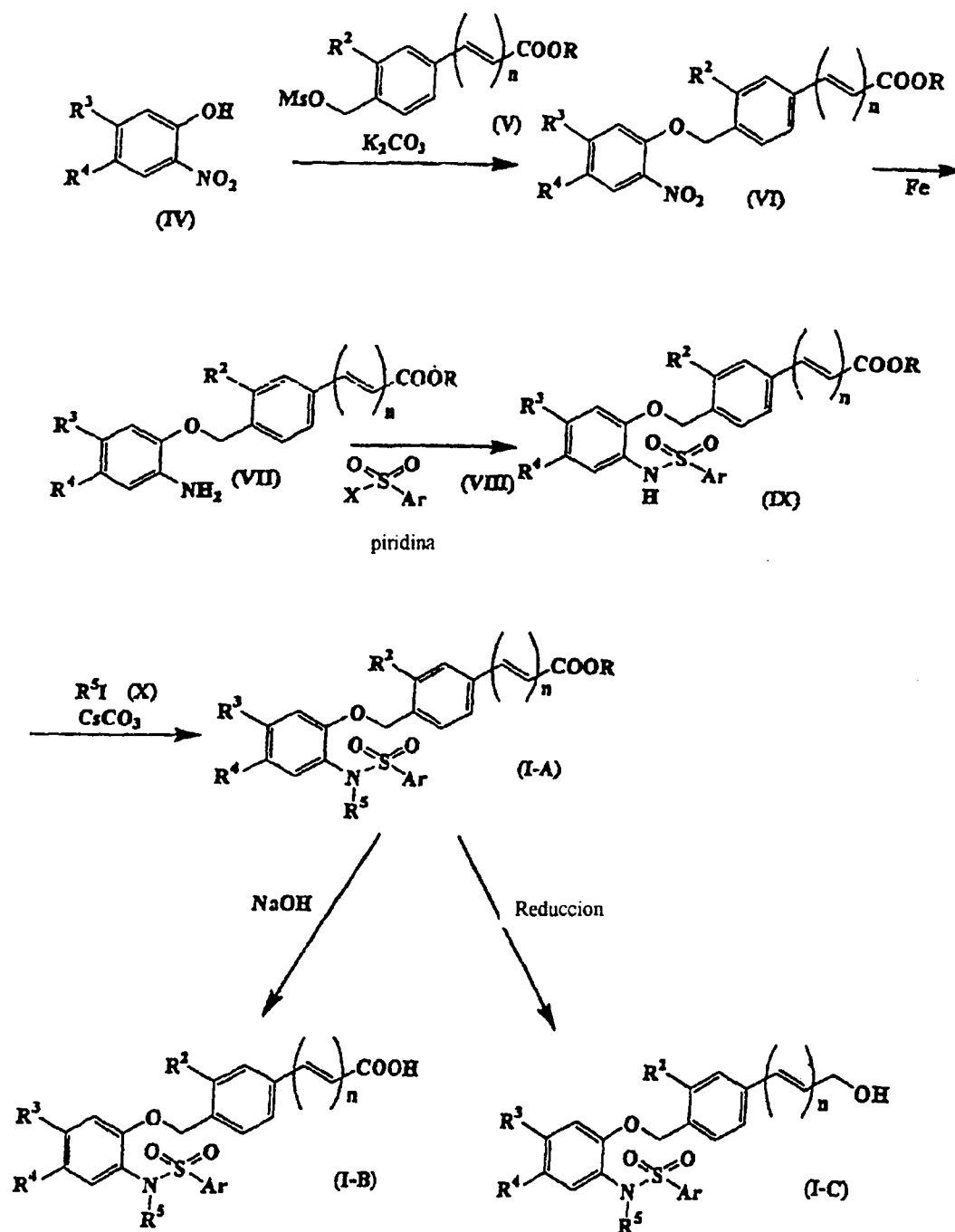
Tf₂O : ácido trifluorometanosulfónico anhídrido;

Et: etilo;

TCDI : 1,1'-tiocarbonildiimidazol.

10

Esquema de reacción (A)





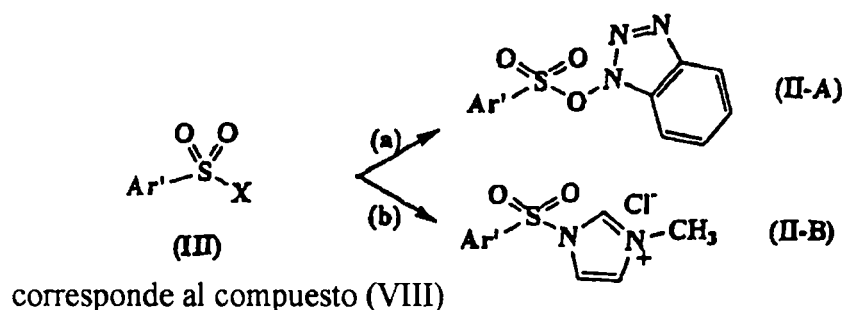
Como se ha descrito anteriormente, cuando el haluro de sulfonilo se descompone fácilmente, es difícil determinar la cantidad real del haluro de sulfonilo y es engorroso tratarlo. Cuando el compuesto de sulfonamida se prepara sometiendo a una reacción de condensación con un compuesto de amina, se ve afectado el bajo rendimiento debido a la descomposición del haluro de sulfonilo en la producción en serie a escala industrial.

Como para el procedimiento para la preparación de una sulfonamida, la reacción de condensación con un haluro de sulfonilo y una amina se conoce generalmente.

Se desvela un procedimiento para transformar un cloruro de sulfonilo en una sulfonamida o un éster de ácido sulfónico mediante una adición de un imidazol a un cloruro de fenilsulfonilo seguido de N-metilación (J. Org. Chem., 57, 4775-4777 (1992)), y se describe que el procedimiento es útil en el caso de reacción con un nucleófilo que tiene baja nucleofilicidad o uno estéricamente impedido. Sin embargo, ni se describe ni se sugiere que los procedimientos mejoren la estabilidad del haluro de sulfonilo.

Los inventores de la presente invención han investigado para convertir un haluro de sulfonilo que tiene un anillo heterocíclico de la fórmula (III) en un compuesto más estable, descubriendo que el propósito se consiguió convirtiéndolo en los compuestos de las fórmulas (II-A) y (II-B) de acuerdo con el procedimiento para la preparación como se muestra en el siguiente esquema de reacción (C).

Esquema de reacción C



En el esquema de reacción (C), la etapa (a) es un procedimiento de conversión en un compuesto de sulfonilo estable con 1-hidroxi-benzotriazol. Por ejemplo, se realiza con 1-hidroxibenzotriazol, en un disolvente orgánico (un éter (t-butil metil éter, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.), un disolvente halógeno (cloruro de metileno, cloroformo, etc.), etc.) en presencia de una base (triethylamina, diisopropyletilamina, dimetilaminopiridina, piridina, etc.), a una temperatura de -20 a 30 °C.

La etapa (b) también es un procedimiento para preparar un compuesto de sulfonilo estable; por ejemplo, se realiza en un disolvente orgánico (un éter (t-butil metil éter, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.), un disolvente halógeno (cloruro de metileno, cloroformo, etc.), etc.) con N-metilimidazol a una temperatura de -20 a 30 °C.

Estas etapas (a) y (b) se realizan preferentemente en una condición anhidra en una atmósfera de gas inerte.

En particular, cuando el compuesto de fórmula (III) es inestable al calentamiento, cada una de las etapas (a) y (b) puede realizarse sin concentrar la solución preparada de haluro de sulfonilo.

El haluro de sulfonilo de la fórmula (III) se obtiene en forma de una solución después de la preparación y puede aislarse generalmente concentrando la solución. Si se exponen los materiales a alta temperatura mientras se concentran, existe una posibilidad de que haluro de sulfonilo pueda descomponerse por calentamiento a gran escala, aunque no hay ningún problema en particular a pequeña escala (véase Ejemplo Comparativo). Por tanto, la transformación en el compuesto de las fórmulas (II-A) o (II-B) son concentrar la solución, asegura una baja degradabilidad de un cloruro de sulfonilo con su reactividad alta (véanse Ejemplos 7 y 8).

En el esquema de reacción, el haluro de sulfonilo de fórmula (III) usado como material de partida se conoce en sí mismo o puede prepararse fácilmente por un procedimiento convencional a partir de un compuesto conocido. Los otros materiales de partida y reactivos en la presente invención se conocen por sí mismos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales.

El esquema de reacción (C) puede proporcionar un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VIII), en el que Ar es un anillo heterocíclico básico. El procedimiento de la presente invención es útil para la estabilización de un compuesto, no sólo de un intermedio del compuesto de fórmula (I) inestable, si no también de un cloruro de sulfonilo inestable con un anillo heterocíclico básico.

En la presente invención, Ar es piridilo, 5-metil-2-furilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido con metilo.

En el presente documento alquilo C₁₋₈, como un sustituyente de Ar', es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o isómeros de los mismos.

En el presente documento, alcoxi C₁₋₈ es metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi o isómeros de los mismos.

En el presente documento, átomo de halógeno, como un sustituyente de Ar', es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

En el presente documento, anillo carbocíclico C₃₋₁₀, como un sustituyente de Ar', es anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, benceno, pentaleno, indeno, naftaleno, bifenileno, perhidropentaleno, perhidroindeno, perhidronaftaleno, etc.

En el presente documento, anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, como un sustituyente de Ar', es un anillo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno), de 1 a 2 átomos de azufre y/o 1 átomo de azufre, incluyendo anillo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros o un anillo parcial o totalmente saturado del mismo.

En el presente documento, anillo mono o biheterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 átomo de azufre como un sustituyente de Ar', es un anillo pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, oxazepina, tiofeno, tiaina (tiopirano), tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, etc.

En el presente documento, un anillo mono o biheterocíclico de 5 a 10 miembros parcial o totalmente saturado del mismo, es un anillo de pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiaina (dihidrotiopirano), tetrahidrotiaina (tetrahidrotiopirano), oxazolina (dihidrooxazol), oxazolidina (tetrahidrooxazol), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol, oxadiazolina (dihidrooxadiazol), oxadiazolidina (tetrahidrooxadiazol), tiazolina (dihidrotiazol), tiazolidina (tetrahidrotiazol), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol, morfolina, tiomorfolina, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotiazol, imidazotiazol, dioxolano, dioxano, dioxadina, etc.

En el presente documento, Ar' es preferiblemente un anillo heterocíclico básico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y se prefieren más anillos tiazol, isotiazol, isoxazol, pirazina, pirimidina, piridazina, piridina, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, indol, indolina, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinnolina, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina y pirazolina. Los más preferidos son anillo piridina o tiazol.

Los materiales de partida y reactivos en la presente invención se conocen *per se* o pueden prepararse por procedimientos conocidos. Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (V), (VIII) y (X) se conocen *per se* o pueden prepararse por procedimientos conocidos.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, pueden purificarse productos obtenidos por técnicas conocidas. Por ejemplo, puede realizarse purificación por destilación a presión atmosférica o reducida, por cromatografía líquida de alto rendimiento, por cromatografía de capa fina o por cromatografía en columna usando gel de sílice o silicato de magnesio, por lavado o por recristalización. La purificación puede realizarse después de cada reacción o después de una serie de reacciones.

Actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención:

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede unirse fuertemente al receptor EP₁, que es un subtipo de receptor de prostaglandina E₂ y muestra actividad antagonista. Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, se sabe que el receptor EP₁ está relacionado con la inducción de dolor, pirexia (inducción de fiebre), diuresis o actividad contráctil de la vejiga. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I), un éster alquílico del mismo y una sal no tóxica del mismo, que puede antagonizar este receptor, es útil como analgésico, como agente antipirético o como agente para la prevención y/o tratamiento de la polaquiuria (vejiga neurogénica, vejiga nerviosa,

vejiga estimulada (vejiga irritable), inestabilidad del detrusor, disuria que acompaña a prostatomegalia), acraturessis (incontinencia urinaria), síndrome de enfermedad del tracto urinario inferior. Además, el compuesto de la presente invención apenas se une a los otros subtipos de PGE₂ y es de esperar que proporcione un agente sin efectos secundarios.

Se sabe que un antagonista de EP₁ posee un efecto supresor sobre los focos de cripta aberrantes y la formación de pólipos intestinales, por lo que indica una actividad antitumoral eficaz.

El experimento descrito a continuación muestra evidentemente que el compuesto de la presente invención está menos afectado por la unión a proteínas, por lo que tiene una actividad *in vivo* satisfactoria.

Ensayo experimental farmacológico

(i) Ensayo de unión usando células de expresión de subtipos de receptores de prostanoïdes

La preparación de la fracción de membrana se realizó de acuerdo con el método de Sugimoto et al. (J. Biol. Chem, 267, 6466-6463 (1992)), usando expresión en células CHO de subtipos de receptores de prostanoïdes (EP₁, EP₂, EP_{3a} o EP₄ de ratón).

La mezcla de ensayo convencional que contenía la fracción de membrana (0,5 mg/ml) y ³H-PGE₂ en un volumen final de 200 µl se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se terminó por la adición de tampón enfriado en hielo (3 ml). La mezcla se filtró rápidamente a través de un filtro de vidrio (GF/B). La radiactividad asociada con el filtro se midió por recuento de centelleo de líquidos.

Los valores de K_d y B_{máx} se determinaron a partir de gráficos de Scatchard (Ann. N.Y. Acad. Sci., 51, 660 (1949)). La unión no específica se calculó como la unión en presencia de un exceso (2,5 µM) de PGE₂ no marcada. En el experimento para la competición de la unión de ³H-PGE₂ específica por el compuesto de la presente invención, se añadieron ³H-PGE₂ (2,5 nM) y el compuesto de la presente invención. En todas las reacciones se usó el siguiente tampón

Tampón: fosfato potásico (pH 6,0, 10 mM), EDTA (1 mM), MgCl₂ (10 mM) y NaCl (0,1 M).

La constante de disociación K_i (µM) de cada compuesto, se calculó por la siguiente ecuación*.

$$K_i = \text{CI}_{50} / (1 + ([C]/K_d))$$

en la que [C] es la concentración de ³H-PGE₂ usada en la reacción

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuestos	K _i (µM)
Compuestos de la presente invención	
Ejemplo 2	0,0042
Ejemplo 2 (6)	0,00032
Ejemplo 2 (32)	0,0079
Ejemplo 2 (33)	0,0066
Ejemplo 2 (87)	0,0014
Ejemplo 2 (94)	0,0039
Ejemplo 3 (11)	0,0023
Ejemplo 3 (30)	0,0008
Ejemplo 4 (14)	0,0008
Compuestos de la técnica relacionada	
(documento WO98/27053) Ejemplo 18 (93)	0,0008
Ejemplo 18 (113)	0,0055
Ejemplo 18 (125)	0,0013
Ejemplo 18 (121)	0,0010

Comentarios:

Se confirma que la afinidad de unión del compuesto de fórmula (I) de la presente invención a un receptor de subtipo EP₁ es un equivalente a la del compuesto descrito específicamente en el documento WO98/27053 mencionado anteriormente.

(ii) Medición experimental de la actividad de antagonismo del receptor usando células que expresan el subtipo de receptor de prostanoideos EP₁ en presencia de BSA (albúmina de suero bovino).

Las células que expresaban el receptor EP₁ de ratón se sembraron a 1×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante 2 días con FBS (suero bovino fetal) al 10%/modificación alfa de medio esencial mínimo Eagle (α MEM) en la incubadora (37 °C, 5% de CO₂). Las células de cada pocillo se aclararon con tampón fosfato (PBS(-)), y se añadió tampón de carga. Después de la incubación durante 1 hora, se desechó el tampón de carga. Después de la adición del tampón de ensayo a cada pocillo, las células se incubaron en un sitio oscuro a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de un compuesto de la presente invención (10 μ l) y PGE₂ (10 μ l) que se prepararon con tampón de ensayo, se midió la concentración de calcio intracelular con un sistema de exploración de fármacos con fluorescencia (FDSS-4000, Hamamatsu Photonics). Se midió un par de intensidades de fluorescencia emitidas a 500 nm por una longitud de onda de excitación de 340 nm y 380 nm.

La actividad antagonista de EP₁ se estimó como el porcentaje de inhibición del aumento de la concentración de calcio intracelular inducida por PGE₂ (100 nM).

Tampón de carga: FBS al 10%/ α MEM que contiene 5 μ M de Fura 2/AM, 20 μ M de indometacina, 2,5 mM de probenecid

Tampón de ensayo: solución salina equilibrada de Hank (HBSS) que contiene BSA al 1% (p/v), 2 μ M de indometacina, 2,5 mM de probenecid y 10 mM de HEPES-NaOH

Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Compuestos	Cl ₅₀ (μ M)
Compuestos de la presente invención	0,0078
Ejemplo 2	0,0072
Ejemplo 2 (6)	0,021
Ejemplo 2 (32)	0,0041
Ejemplo 2 (33)	0,0073
Ejemplo 2 (87)	0,0092
Ejemplo 2 (94)	0,0049
Ejemplo 3 (11)	0,0037
Ejemplo 3 (30)	0,0071
Ejemplo 4 (14)	
Compuestos de la técnica relacionada (documento WO98/27053)	
Ejemplo 18 (93)	0,20
Ejemplo 18 (113)	0,47
Ejemplo 18 (125)	1,34
Ejemplo 18 (121)	0,26

Comentarios:

En el experimento coexistente con proteínas (medición de actividad de señalización en células), el compuesto de fórmula (I) de la presente invención indicó una actividad de inhibición de la señalización diez veces mayor que el compuesto descrito específicamente en el documento WO98/27053, o mayor.

Se muestra que el compuesto descrito específicamente en el documento WO98/27053 se ve afectado por la unión a proteínas al reducirse su actividad en coexistencia con proteínas del suero. Por otra parte, también se muestra que todos los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se ven menos afectados por proteínas coexistentes, y su actividad se reduce menos.

(iii) Experimento para evaluar la inhibición del aumento inducido por sulprostona de la presión intravesical de vejigas en ratas.

Se anestesiaron ratas hembra (Wistar) con uretano y sus dos uréteres se ligaron y se cortaron en el lado renal. Se hizo una incisión en la parte superior de la vejiga urinaria y se insertó un catéter. El otro extremo del catéter se conectó al transductor de presión y la bomba de infusión. Se registró el reflejo miccional repetido, que se indujo por infusión continua de tampón citrato (pH 3,5) en la vejiga. El aumento de la presión de micción se indujo por la inyección subcutánea de diclofenaco (5 mg/kg) y sulprostona (300 μ g/kg). Como dicho efecto de aumento no se observó con el tratamiento de agonista de EP₃, se consideró que este aumento se debía a la activación del receptor EP₁. Los efectos inhibidores del compuesto de la presente invención sobre este aumento de presión intravesical se midieron durante 60 minutos después de la administración intraduodenal (2 ml/kg).

La Tabla 3 muestra el porcentaje de inhibición de aumento de presión intravesical 40 minutos después de la administración (1 mg/kg).

Tabla 3

Compuestos	inhibición (%) (40 minutos después)
Ejemplo 2	68 ± 1
Ejemplo 2 (33)	79 ± 11

5

Comentarios:

Se confirma que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención indicó un efecto supresor más fuerte que el del compuesto descrito específicamente en el documento WO98/27053 en el experimento *in vivo*, y que mostró una actividad eficaz.

10

(iv) Experimento para evaluar la actividad antagonista sobre el aumento del volumen de orina y del número de micciones inducido por sulprostona a ratas.

15

Se usaron ratas macho (CD (SD) IGS) y se midieron el número de micciones y el volumen de orina por medio de un sistema de medición del volumen de micción (Neuroscience).

Se administró por vía oral un compuesto de la presente invención (4 ml/kg) y, 30 minutos después, se administró por vía subcutánea sulprostona (200 µg/4 ml/kg). El número de micciones y el volumen de orina se supervisaron de forma continua durante 3 horas desde la administración de sulprostona.

20

El porcentaje de inhibición de cada compuesto se calculó por la siguiente ecuación.

$$\text{Inhibición(\%)} = \frac{\left(\frac{\text{(número de micciones en el grupo del compuesto de ensayo)}}{\text{(número de micciones en el grupo control)}} - \text{de la presente invención} \right)}{\left(\frac{\text{(número de micciones en el grupo control)}}{\text{(número de micciones en el grupo control)}} \right)} \times 100$$

25

Comentarios:

Se confirma que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención indicó un efecto de supresión más fuerte que el del compuesto descrito específicamente en el documento WO98/27053 en el experimento *in vivo*.

30

Toxicidad:

La toxicidad del compuesto de la presente invención es muy baja y, por lo tanto, se confirma que el compuesto es seguro para uso médico.

35

Aplicabilidad Industrial

Aplicación a productos farmacéuticos:

40

Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, un éster alquílico del mismo y una sal no tóxica del mismo, que antagonizan el receptor EP₁, se consideran útiles como analgésicos, como agentes antipiréticos o como agentes para el tratamiento de la polaquiuria (vejiga neurogénica, vejiga nerviosa, vejiga estimulada (vejiga irritable), inestabilidad del detrusor, disuria que acompaña a prostatomegalia), acraturosis (incontinencia urinaria), y síndrome de enfermedad del tracto urinario inferior. Además, el compuesto de la presente invención apenas se une a los otros subtipos de PGE₂ y es de esperar que proporcione un agente con pocos efectos secundarios.

45

También se sabe que un antagonista de EP₁ posee un efecto supresor sobre focos de cripta aberrantes y la formación de pólipos intestinales, por consiguiente indica una actividad antitumoral eficaz.

50

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención, y una sal no tóxica del mismo, puede administrarse en combinación con otros medicamentos con el objetivo de

- 1) complementar y/o aumentar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto,
- 2) mejorar la farmacocinética y/o la absorción del compuesto, reducir la dosis y/o

3) aliviar un efecto secundario del compuesto

El compuesto de fórmula (I) puede administrarse en combinación con otros medicamentos como una composición en un producto farmacéutico que comprende estos componentes, o pueden administrarse por separado. En el caso de la administración por separado, pueden administrarse simultáneamente o con un lapso de tiempo. En la administración con un lapso de tiempo, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse antes, seguido de la administración de los otros medicamentos. Como alternativa, los otros medicamentos pueden administrarse antes, seguidos de la administración del compuesto de fórmula (I). Las vías de administración pueden ser iguales o diferentes.

El fármaco de combinación anterior tiene el efecto de complementar y/o aumentar el efecto de prevención y/o tratamiento de enfermedades del compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, los otros medicamentos que complementan y/o aumentan el efecto del compuesto de fórmula (I) para la prevención y/o tratamiento de polaquiuria (micción frecuente) son fármacos anticolinérgicos, agentes antidepresivos tricíclicos, agonistas de α , antagonistas de α_1 , agonistas de GABA, antidiuréticos, hormonas anti-androgénicas, hormonas del cuerpo lúteo, antagonistas de NK_1 , agonistas de β_3 , antagonistas de P2X, agentes de apertura de los canales de potasio, LPA, antagonistas de EP_3 , capsaicina, resiniferatoxina, inhibidores de 5α -reductasa, etc.

Por ejemplo, otros medicamentos que son útiles para complementar y/o aumentar el efecto del compuesto de fórmula (I) para la prevención y/o tratamiento de algia son opiáceos, gabapentina, pregabalina, antagonistas de α_2 , antagonistas de NMDA, bloqueantes de los canales de sodio resistentes a TTX, antagonistas de VR1, antagonistas de nociceptina, antagonistas de P2X, antagonistas de IP, antagonistas de EP_3 , bloqueantes de los canales de calcio de tipo N, inhibidores de iNOS, etc.

No está limitada en particular la relación de pesos del compuesto de fórmula (I) y los otros medicamentos.

Los otros medicamentos pueden administrarse en combinación de dos o más arbitrarios.

Basándose en el mecanismo, los otros medicamentos que complementan y/o aumentan el efecto del compuesto de fórmula (I) para la prevención y/o tratamiento de trastornos incluyen no sólo medicamentos que ya se han encontrado, sino también los que se encontrarán en el futuro.

Para los fines descritos anteriormente, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, un éster alquílico del mismo o una sal no tóxica del mismo, o una combinación de ellos y otros medicamentos, puede administrarse normalmente de forma sistémica o parcial, normalmente por administración oral o parenteral.

Las dosificaciones se determinan dependiendo de la edad del paciente, el peso corporal, los síntomas, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, etc. En general, las dosis por persona y por administración para un ser humano adulto son de 1 a 100 mg hasta varias veces al día por administración oral. Como alternativa, son de 1 a 100 mg hasta varias veces al día por administración parenteral (preferiblemente en vena). O se administran en una vena de forma continua durante 1 a 24 horas al día.

Como se ha mencionado anteriormente, las dosis a usar dependen de varias condiciones. De esta forma, las dosis a administrar pueden ser menores que la dosis especificada anteriormente en algunos casos y algunas veces pueden ser algo superiores.

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención y una sal no tóxica del mismo o una combinación del compuesto de fórmula (I) y otros medicamentos puede administrarse en forma de, por ejemplo, composiciones sólidas, composiciones líquidas u otras composiciones para administración oral, o como inyecciones, medicinas externas o supositorios, etc. para administración parenteral.

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

Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

En dichas composiciones sólidas, uno o más de los compuestos activos se mezclan con al menos un diluyente inerte, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminato de metasilicato de magnesio, etc. Dichas composiciones pueden contener otras sustancias distintas de un diluyente inerte, por ejemplo, agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, agentes disgregantes, por ejemplo glicolato cálcico de celulosa, agentes para estabilizar, por ejemplo, lactosa, agentes auxiliares para la disolución, por ejemplo, ácido glutámico y ácido asparagínico. Los comprimidos o píldoras, si se desea, pueden recubrirse con películas gástricas o entéricas tales como azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc., o recubrirse con dos o más películas. Y además, las composiciones también incluyen cápsulas de materiales absorbibles tales como gelatina.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, etc. En dichas composiciones líquidas, uno o más compuestos activos están incluidos en un diluyente inerte como los usados comúnmente en la técnica (por ejemplo, agua purificada, etanol). Además de diluyentes inertes, dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume y agentes conservantes.

Otras composiciones para administración oral incluyen composiciones de pulverización que pueden prepararse por métodos conocidos per se y que comprenden uno o más de los compuestos activos. Las composiciones de pulverización pueden comprender sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes: por ejemplo, agentes estabilizantes tales como hidrógeno sulfato sódico, agentes estabilizantes para proporcionar isotonicidad al compuesto de título, tampón isotónico tal como cloruro sódico, citrato sódico y ácido cítrico. Para la preparación de dichas composiciones de pulverización, por ejemplo, puede usarse el método descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 2868691 o 3095355.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Las soluciones o suspensiones acuosas incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Las soluciones o suspensiones no acuosas incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, POLYSORBATE80 (marca comercial registrada), etc. Puede usarse mezclando soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Dichas composiciones pueden comprender diluyentes adicionales: por ejemplo agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de dispersión, agentes estabilizantes (por ejemplo, lactosa), agentes auxiliares tales como agentes auxiliares para la disolución (por ejemplo, ácido glutámico y ácido asparagínico). Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por incorporación de agentes de esterilización en las composiciones o por irradiación. También pueden fabricarse en forma de composiciones sólidas estériles (por ejemplo, las composiciones liofilizadas) y que pueden disolverse en agua estéril o algún otro diluyente estéril para la inyección inmediatamente antes del uso.

Otras composiciones para administración parenteral incluyen líquidos para uso externo, y linimentos endémicos, pomadas, supositorios y supositorios vaginales que comprenden uno o más de los compuestos activos y pueden prepararse por métodos conocidos.

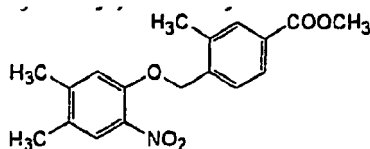
Mejor modo de realizar la invención

Los siguientes ejemplos de referencia y Ejemplos pretenden ilustrar, pero no se limitan a, la presente invención.

Los disolventes entre paréntesis en la sección de separaciones cromatográficas muestran el desarrollo disolventes de elusión y las proporciones de los disolventes usados se indican en volumen. Sin explicación especial, los datos de RMN se determinaron en una solución de CDCl_3 . Y los disolventes entre paréntesis en la sección de datos de RMN muestran los disolventes utilizados en la determinación.

Ejemplo de Referencia 1

Éster metílico del ácido 4-(2-nitro-4,5-dimetilfenoximetil)-3-metilbenzoico

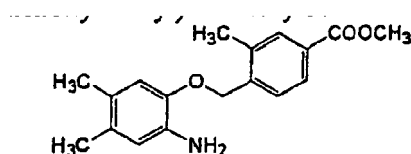


En una atmósfera de argón, una mezcla de 2-nitro-4,5-dimetilfenol (4 g), DMF (100 ml), se agitaron carbonato potásico (6,6 g) y éster metílico del ácido 4-mesiloximetil-3-metilbenzoico (6,8 g) durante 15 minutos a 60 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió y se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo-hexano. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,22 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Fr 0,24 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo de Referencia 2

Éster metílico del ácido 4-(2-amino-4,5-dimetilfenoximetil)-3-metilbenzoico



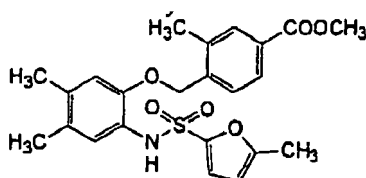
5

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(2-nitro-4,5-dimetilfenoximetil)-3-metilbenzoico preparada en el Ejemplo de Referencia 1 (7,21 g), ácido acético (88 ml) y agua (8,8 ml) se agitó a 50 °C. A la solución de reacción, se le añadió gradualmente polvo de hierro (6,11 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 50 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Al residuo, se le añadieron acetato de etilo-agua (100 ml-100 ml) y la mezcla se filtró sobre Celite (marca registrada). La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,66 g) que tenía los siguientes datos físicos. TLC: Fr 0,51 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

10

Ejemplo de Referencia 3

Éster metílico del ácido 3-metil-4-[2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



20

Una solución de éster metílico del ácido 4-(2-amino-4,5-dimetilfenoximetil)-3-metilbenzoico preparada en el Ejemplo de Referencia 2 (632 mg) en piridina (4 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota cloruro de 5-metilfuran-2-sulfonilo (490 mg) a la misma. Después de que la solución se agitara durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó mediante un disolvente mixto de éter diisopropílico y hexano para dar el compuesto del título (875 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

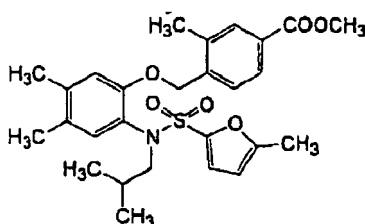
25

TLC: Fr 0,42 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 1

Éster metílico del ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

30



A una solución de éster metílico del ácido 3-metil-4-[2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico preparada en el Ejemplo de Referencia 3 (870 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 ml), se le añadieron carbonato de cesio (1,37 g) y yoduro de isobutilo (0,36 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en acetato de etilo-agua (40 ml-40 ml). La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetato de etilo), dando el compuesto del título (855 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

35

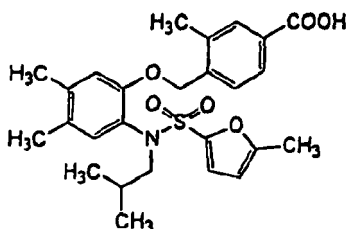
TLC: Fr 0,51 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1);

40

RMN: δ 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,93 (m, 1H), 4,91 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,90 (s a, 6H).

Ejemplo 2

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



5

A una solución de éster metílico del ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico preparada en el Ejemplo 1 (850 mg) en dioxano (10 ml), se le añadieron hidróxido sódico acuoso 2 N (2,5 ml) y metanol (4 ml) y la mezcla se agitó durante 30 horas a temperatura ambiente. A la mezcla, se le añadió ácido clorhídrico 2 N y después también se le añadió acetato de etilo-agua (30 ml-15 ml). La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente (40 ml), se añadió mediante agua caliente (40 ml), y después se dejó enfriar. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (755 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

10

TLC: Fr 0,78 (cloroformo: metanol: agua = 8:2: 0,2);

15

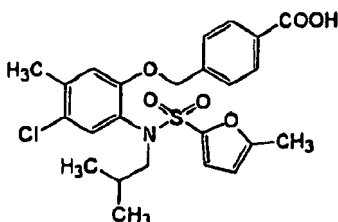
RMN: δ 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,74-6,70 (m, 2H), 5,94 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 4,94 (a, 2H), 3,48 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,68 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Mediante los mismos procedimientos que se han descrito en los Ejemplos de Referencia 1 a 3 y Ejemplos 1 y 2, usando los compuestos correspondientes, se obtuvieron los compuestos del título que tienen los siguientes datos físicos.

20

Ejemplo 2(4)

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



25

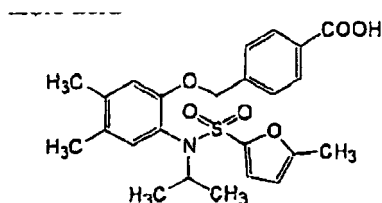
TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,12 y 7,46 (cada d, J = 8,1 Hz, cada 2H), 7,20 (s, 1H), 6,81 -6,75 (m, 2H), 6,01 -5,98 (m, 1H), 5,12-4,98 (m, 2H), 3,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,34 y 2,19 (cada s, cada 3H), 1,75-1,59 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

30

Ejemplo 2(5)

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



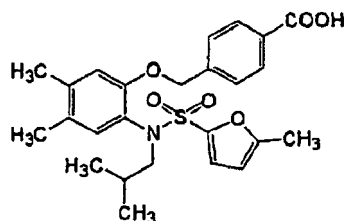
35

TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 8,12-8,09 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,02 (dd, J = 3,3, 1,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(6)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



5

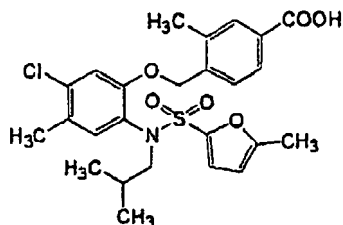
TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 8,12-8,08 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,92 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 5,00 (s a, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

10

Ejemplo 2(7)

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



15

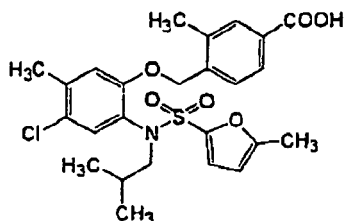
TLC: Fr 0,42 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,00-7,89 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,47 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

20

Ejemplo 2(8)

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



25

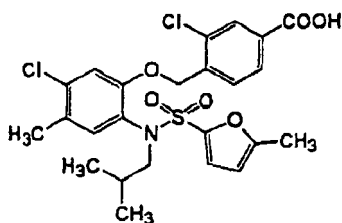
TLC: Fr 0,58 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,03-5,97 (m, 1H), 4,99 (s a, 2H), 3,44 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,75-1,60 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

30

Ejemplo 2(9)

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

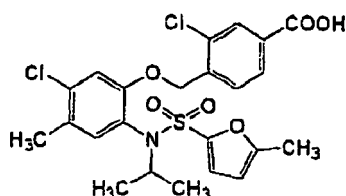


TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,25-4,90 (a, 2H), 3,48 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(10)

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

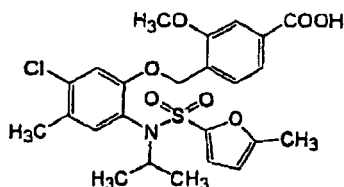


TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,20 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 2(11)

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

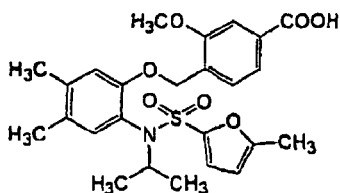


TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,78 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 5,11 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,55-4,40 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 2(12)

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

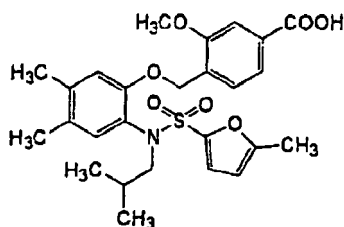


TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,77 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,60-4,40 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 2(13)

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

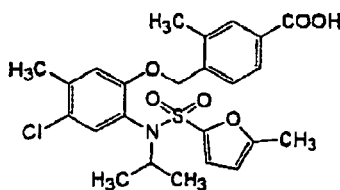


TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9: 1);

RMN: δ 7,73 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 5,95-5,90 (m, 1H), 5,15-4,85 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,51 (a, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 0,94 (a, 6H).

Ejemplo 2(14)

Ácido 2-metoxi-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico

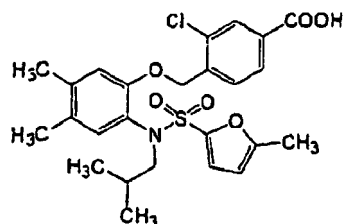


TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol =9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 13,02 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,10 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(15)

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

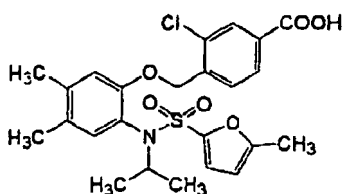


TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,25-4,85 (a, 2H), 3,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(16)

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



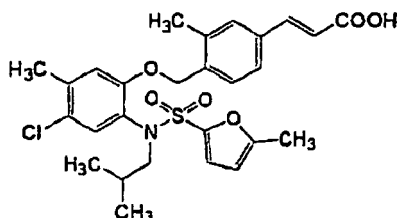
TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

5

Ejemplo 2(17)

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



10

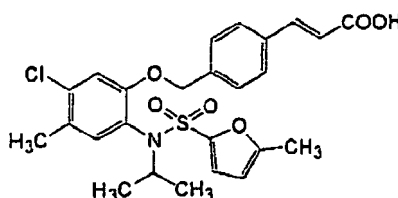
TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN(CD₃OD): δ 7,63 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,45 (s) y 7,44 (d, J = 8,1 Hz) total 2H, 7,34(d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 3,3, 1,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,44 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

15

Ejemplo 2(18)

Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico



20

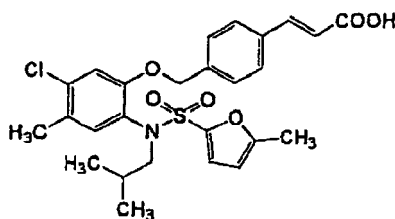
TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,73 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,57 y 7,49 (cada d, J = 8,1 Hz, cada 2H), 6,98 y 6,92 (cada s, cada 1H), 6,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,50-4,38 (m, 1H), 2,30 y 2,28 (cada s, cada 3H), 1,10 y 1,09 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

25

Ejemplo 2(19)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico



30

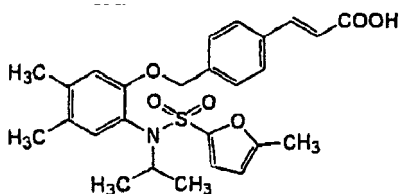
TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,56 y 7,35 (cada d, J = 7,8 Hz, cada 2H), 7,14 y 6,92 (cada s, cada 1H), 6,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,29 y 2,13 (cada s, cada 3H), 1,72-1,60 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

35

Ejemplo 2(20)

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



5

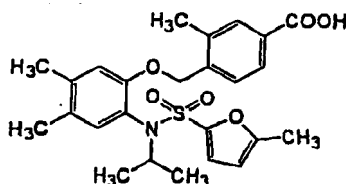
TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,47 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,11 y 1,10 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

10

Ejemplo 2(22)

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



15

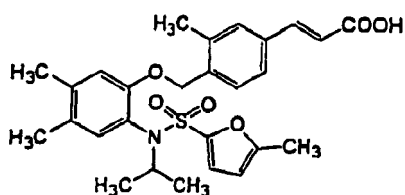
TLC: Fr 0,28 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN: δ 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,01 (dd, J = 3,3, 1,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,47 (quint, J = 6,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

20

Ejemplo 2(23)

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



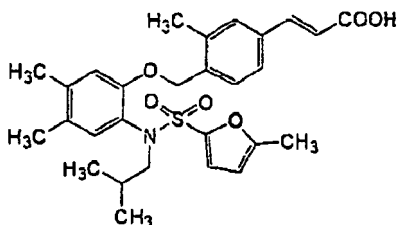
25

TLC: Fr 0,30 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2);

EM (FAB, Pos.): 498 (M + H)⁺.

Ejemplo 2(24)

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

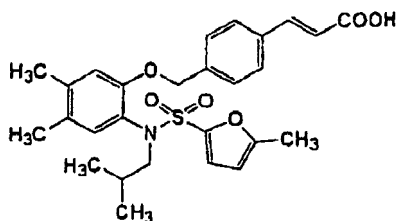


35 TLC: Fr 0,26 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2);

EM (FAB, Pos.): 512 (M + H)⁺.

Ejemplo 2(25)

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



5

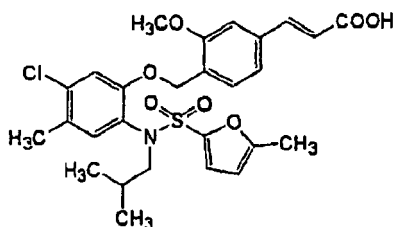
TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol =9:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,10-4,80 (m, 2H), 3,40- 3,20 (m, 2H, cubierto con H₂O en DMSO-d₆), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,42 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

10

Ejemplo 2(26)

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



15

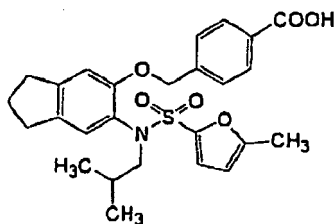
TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol = 9: 1);

RMN: δ 7,76 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,00-5,90 (m, 1H), 4,95 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,48 (s a, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,75-1,60 (m, 1H), 0,91 (d a, J = 6,6 Hz, 6H).

20

Ejemplo 2(27)

Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-ilo ximetil]benzoico



25

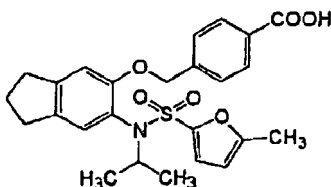
TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,15-4,85 (a, 2H), 3,60-3,40 (a, 2H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,02-0,82 (a, 6H).

30

Ejemplo 2(28)

Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-ilo ximetil]benzoico



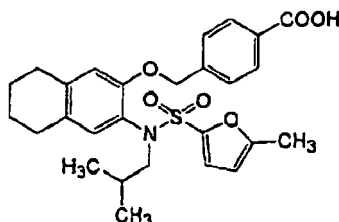
35

TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,17-5,05 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

5 Ejemplo 2(29)

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

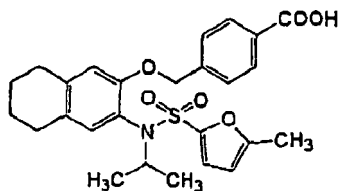


10 TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,15-4,82 (a, 2H), 3,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,77-2,60 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,82-1,60 (m, 5H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

15 Ejemplo 2(30)

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

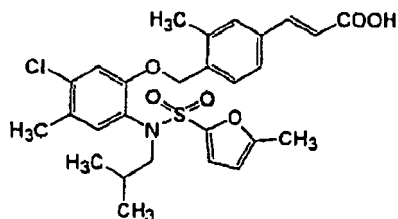


20 TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,16-5,04 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

25 Ejemplo 2(31)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico

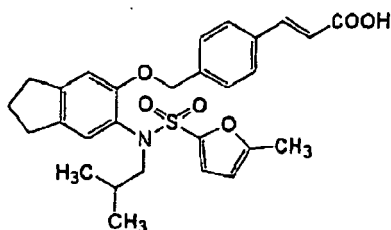


30 TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol =9:1),

RMN(CD₃OD) δ 7,65 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,46 (s) y 7,44 (d, J = 7,8 Hz) total 2H, 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,44 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(32)

Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



5

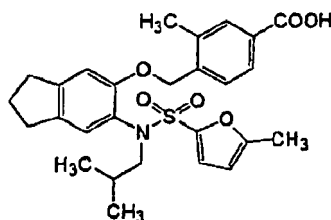
TLC: Fr 0,42 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,10-4,80 (a, 2H), 3,60-3,40 (a, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,00-0,82 (a, 6H).

10

Ejemplo 2(33)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico



15

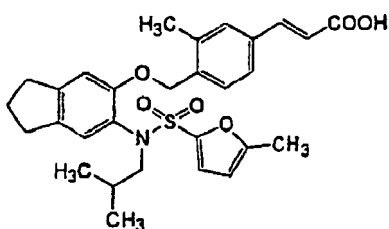
TLC: Fr 0,33 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN (CDCl₃ + 1 gota de CD₃OD): δ 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,06-4,74 (m, 2H), 3,60-3,37 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,03 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,01-0,80 (m, 6H).

20

Ejemplo 2(34)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



25

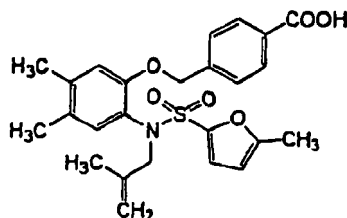
TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,04-4,77 (m, 2H), 3,59-3,37 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,00-0,82 (m, 6H).

30

Ejemplo 2(35)

Ácido 4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



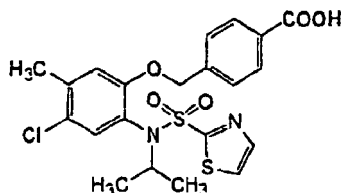
5

TLC: Fr 0,42(cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 5,00 (s a, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,26 (s a, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

10 Ejemplo 2(42)

Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico

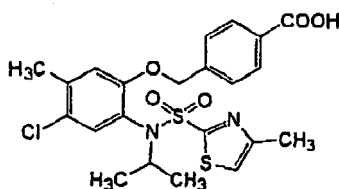


15 TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(43)

20 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-dimetilfenoximetil]benzoico

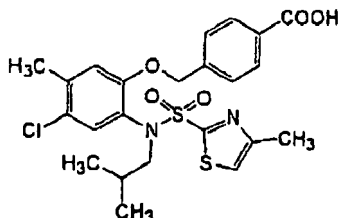


TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol = 10:1);

25 RMN: δ 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 2,49 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(44)

30 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico

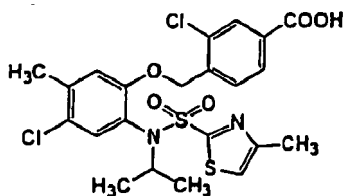


TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 10:1);

35 RMN: δ 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,10-4,78 (m, 2H), 3,57 (s a, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(45)

Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico



5

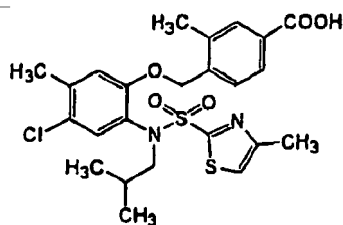
TLC: Fr 0,69 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN: δ 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,10 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,23 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,71 (quint, J = 6,6 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

10

Ejemplo 2(47)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico



15

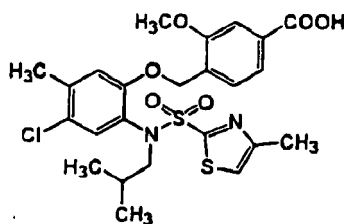
TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO d_6): δ 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,20-4,65 (m, 2H), 3,55-3,35 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,65-1,47 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

20

Ejemplo 2(48)

Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico



25

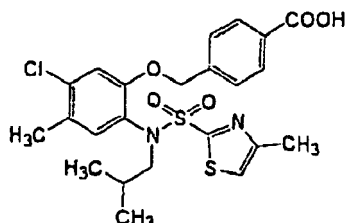
TLC: Fr 0,48 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,74 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10-4,70 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (a, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

30

Ejemplo 2(50)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico

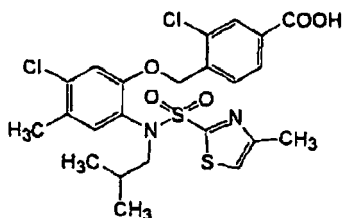


TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,11 y 7,33 (cada d, J = 8,4 Hz, cada 2H), 7,22 (s, 1H), 6,92 y 6,91 (cada s, cada 1H), 5,10-4,70 (m, 2H), 3,74-3,42 (m, 2H), 2,31 y 2,30 (cada s, cada 3H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,05-0,83 (m, 6H).

5 Ejemplo 2(51)

Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico

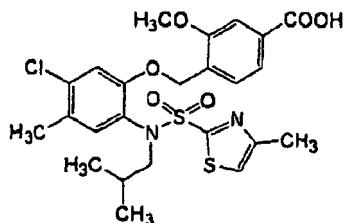


10 TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,11 (s, 1H), 8,02 y 7,45 (cada d, J = 8,1 Hz, cada 1H), 7,21 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,12-4,74 (m, 2H), 3,75-3,45 (m, 2H), 2,32 y 2,31 (cada s, cada 3H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,05-0,82 (m, 6H).

Ejemplo 2(52)

15 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico

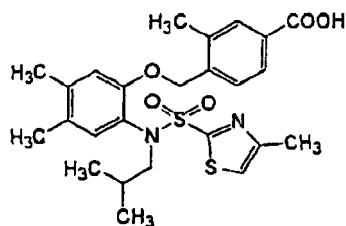


TLC: Fr 0,35 (cloroformo:metanol = 9: 1);

20 RMN: δ 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,09-4,62 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,45 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,79-1,63 (m, 1H), 1,08-0,85 (m, 6H).

Ejemplo 2(53)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



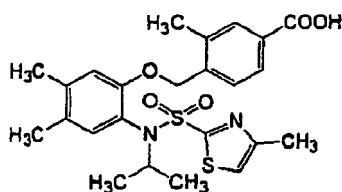
25

TLC: Fr 0,76 (cloroformo:metanol:agua = 8:2:0,2);

30 RMN: δ 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,91 (a, 1H), 4,79 (a, 1H), 3,65 (a, 1H), 3,56 (a, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,71 (sep, J = 6,9 Hz, 1H), 1,03-0,92 (a, 6H).

Ejemplo 2(54)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



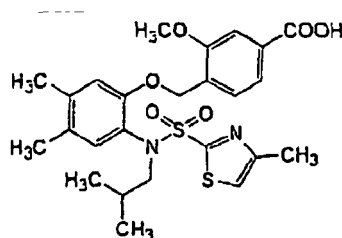
35

TLC: Fr 0,78 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN: δ 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,03 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,69 (quint, J = 6,6 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(55)

Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

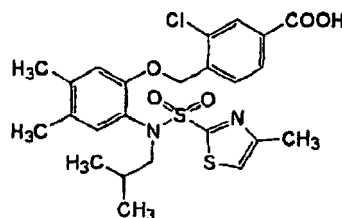


TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,72 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,95 (a, 1H), 4,75 (a, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (a, 1H), 3,56 (a, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H), 0,97 (a, 6H).

Ejemplo 2(56)

Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

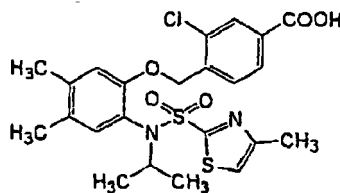


TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,20-4,70 (a, 2H), 3,80-3,45 (a, 2H), 2,32 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,07-0,85 (a, 6H).

Ejemplo 2(57)

Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

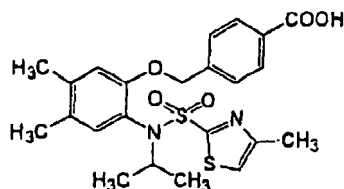


TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol = 9: 1);

RMN (CDCl₃ + CD₃OD): δ 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,14 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,47 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(58)

Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

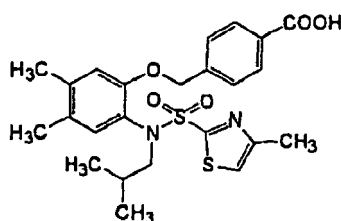


TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 8,11 -8,08 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,06 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(59)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

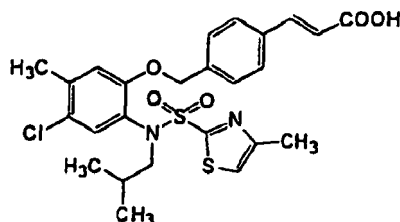


TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,08-4,68 (m, 2H), 3,75-3,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,04-0,83 (m, 6H).

Ejemplo 2(60)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico

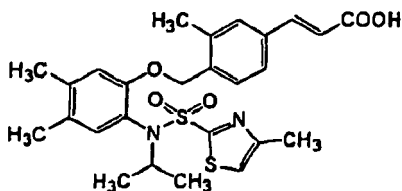


TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CD_3OD): δ 7,69 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32-7,24 (m) y 7,29 (d, J = 8,1 Hz) total 4H, 7,05 (s, 1H), 6,52 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,05-4,70 (m, 2H, cubierto con H_2O en CD_3OD), 3,63-3,50 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 2(63)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

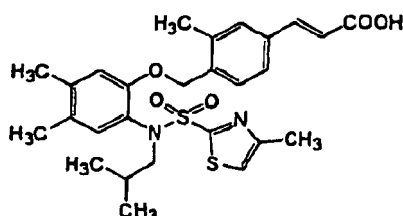


TLC: Fr 0,20 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2);

EM (FAB, Pos.): 515(M + H)⁺.

Ejemplo 2(64)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico



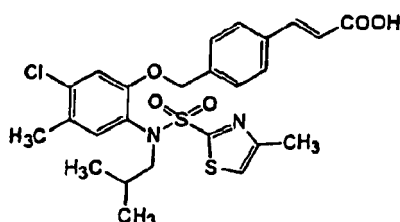
5

TLC: Fr 0,22 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2);

EM (FAB, Pos.): 529 (M + H)⁺.

Ejemplo 2(65)

10 Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico

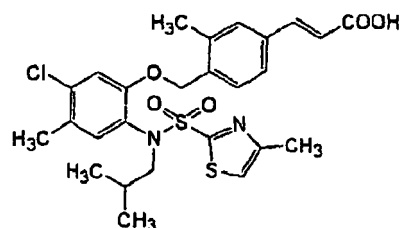


TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);

15 RMN: δ 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,56 y 7,27 (cada d, J = 8,1 Hz, cada 2H), 7,21 (s, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,00-4,65 (m, 2H), 3,72-3,42 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 6H), 1,78-1,60 (m, 1H), 1,05-0,83 (m, 6H).

Ejemplo 2(66)

20 Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico

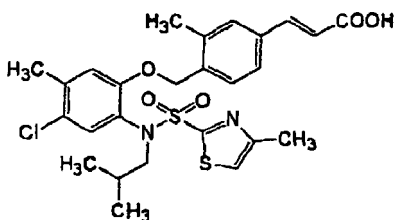


TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol = 9:1);

25 RMN: δ 7,76 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,30-7,15 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,47 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,95-4,67 (m, 2H), 3,72-3,40 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 9H), 1,77-1,61 (m, 1H), 1,05-0,82 (m, 6H).

Ejemplo 2(67)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico



30

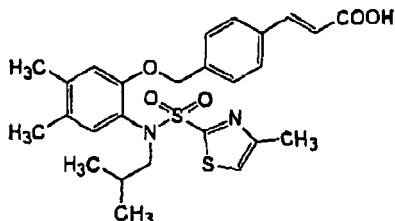
TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,76 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,47 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,04-4,66 (m, 2H), 3,65-3,39 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s,

3H), 1,75-1,61 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(68)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

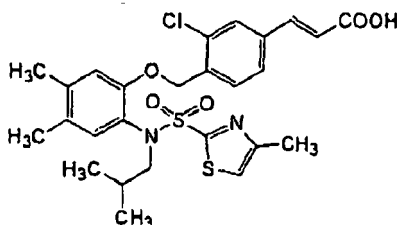


TLC: Fr 0,33 (cloroformo:metanol = 10:1);

EM (APCI, Neg. 20V): 513 (M - H)⁻.

Ejemplo 2(69)

Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

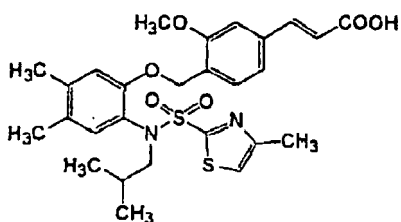


TLC: Fr 0,17 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CD₃OD): δ 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,57 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,10-4,60 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (d, J = 1,2 Hz) y 2,20 (s) total 6H, 1,66 (m, 1H), 1,03-0,85 (m, 6H).

Ejemplo 2(70)

Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

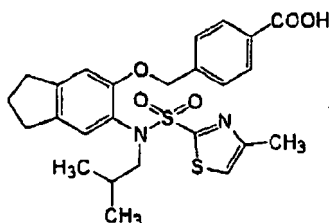


TLC: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 10:1);

EM (FAB, Pos.): 545 (M + H)⁺.

Ejemplo 2(71)

Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

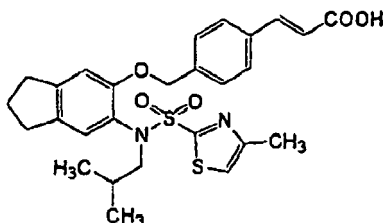


TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,06-4,70 (a, 2H), 3,78-3,45 (a, 2H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,31 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,04-0,86 (a, 6H).

5 Ejemplo 2(72)

Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico

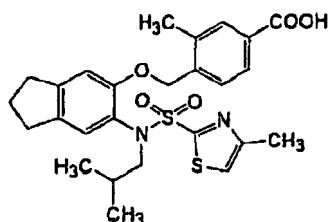


10 TLC: Fr 0,42 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,05-4,60 (a, 2H), 3,78-3,45 (a, 2H), 2,86 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 2,30 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,06-0,83 (a, 6H).

15 Ejemplo 2(73)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico.

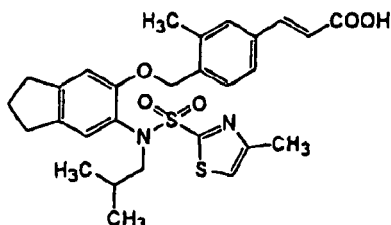


20 TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN: δ 7,95-7,92 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,93 (s a, 1H), 4,73 (s a, 1H), 3,75-3,45 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,08-0,80 (s a, 6H).

25 Ejemplo 2(74)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico

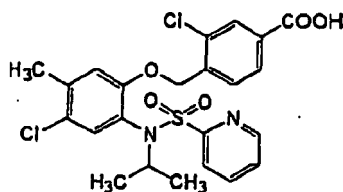


30 TLC: Fr 0,32 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN: δ 7,76 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,75-3,43 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,31 (s, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,05-0,85 (s a, 6H).

Ejemplo 2(77)

Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico



5

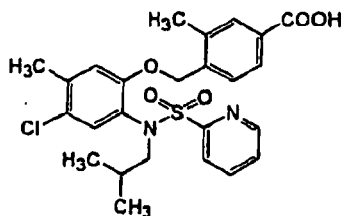
TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CD₃OD): δ 8,63 (m, 1H), 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98-7,84 (m, 3H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,16 (Abd, J = 13,5 Hz) y 5,08 (Abd, J = 13,5 Hz) total 2H, 4,61 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,39 (3, 3H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz) y 1,10 (d, J = 6,6 Hz) total 6H.

10

Ejemplo 2(78)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico



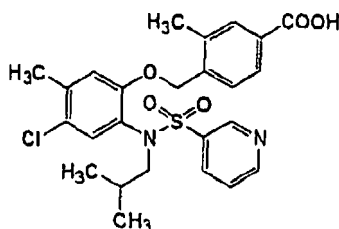
15

TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 8,52 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,83 (s a, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,66 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(79)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico

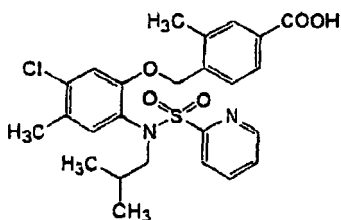


25 TLC: Fr 0,16 (diclorometano:metanol = 20:1);

RMN: δ 12,90 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,95 (a, 1H), 4,76 (a, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,49 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 0,90-0,70 (a, 6H).

Ejemplo 2(80)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico



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

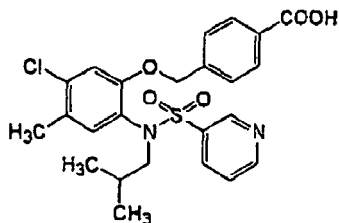
RMN: δ 8,50-8,40 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,76 (a, 2H), 3,61

(a, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,75-1,55 (m, 1H), 1,00-0,80 (m, 6H).

Ejemplo 2(81)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico

5



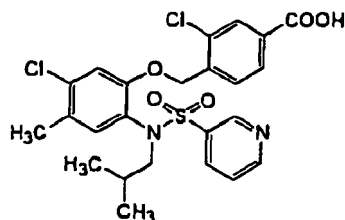
TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);

10 RMN: δ 8,83 (d, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,94-4,72 y 4,50-4,25 (cada m, cada 1H), 3,75-3,56 y 3,45-3,24 (cada m, cada 1H), 2,36 (s, 3H), 1,79-1,63 (m, 1H), 1,16-0,80 (m, 6H).

Ejemplo 2(82)

Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico

15

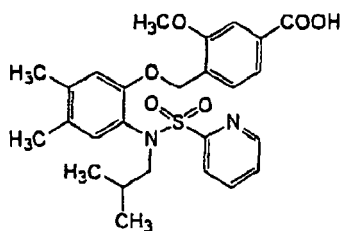


TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol = 9:1);

20 RMN: δ 8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,92-4,74 y 4,54-4,34 (cada m, cada 1H), 3,72-3,63 y 3,50-3,33 (cada m, cada 1H), 2,39 (s, 3H), 1,84-1,68 (m, 1H), 1,20-0,92 (m, 6H).

Ejemplo 2(84)

25 Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

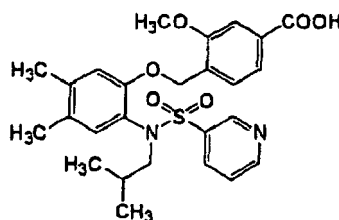


TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN: δ 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,84 (a, 1H), 4,66 (a, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,61 (a, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 0,96 (a, 6H).

Ejemplo 2(85)

Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



5

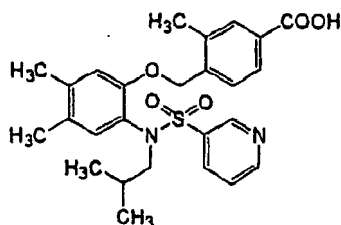
TLC: Fr 0,35 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,86 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

10

Ejemplo 2(86)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



15

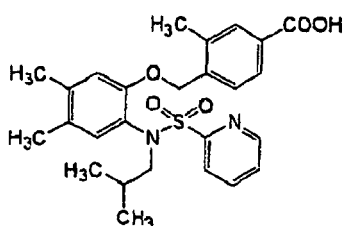
TLC: Fr 0,61 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN (DMSO- d_6): δ 12,87 (s a, 1 H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 3H), 4,92 (a, 1H), 4,66 (a, 1H), 3,48-3,22 (a, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,49 (sep, J = 6,9 Hz, 1H), 0,98-0,75 (m, 6H).

20

Ejemplo 2(87)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



25

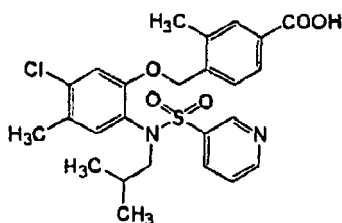
TLC: Fr 0,66 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN (DMSO d_6): δ 12,88 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,8, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,80 (a, 2H), 3,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

30

Ejemplo 2(88)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico



5

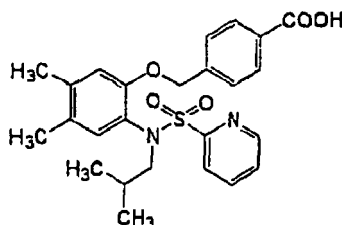
TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,88-4,65 y 4,54-4,34 (cada m, cada 1H), 3,71-3,53 y 3,43-3,24 (cada m, cada 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,78-1,63 (m, 1H), 1,08-0,79 (m, 6H).

10

Ejemplo 2(89)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



15

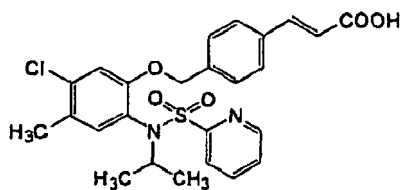
TLC: Fr 0,3 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 8,46 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 2H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,02-4,50 (m, 2H), 3,83-3,43 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,04-0,82 (m, 6H).

20

Ejemplo 2(90)

Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico



25

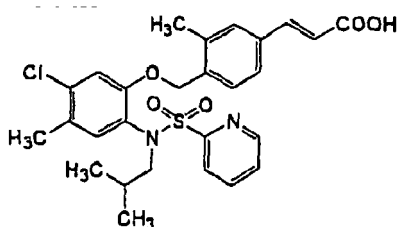
TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,70-8,60 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

30

Ejemplo 2(91)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico



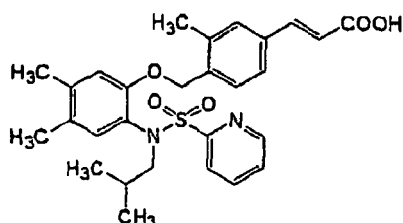
35

TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,50-8,40 (m, 1H), 7,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,73 (a, 2H), 3,60 (a, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6, 6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(92)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

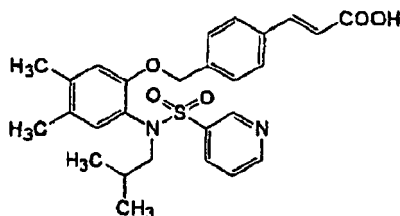


TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol = 20:1);

EM (FAB, Pos.): 509 (M + H)⁺.

Ejemplo 2(93)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

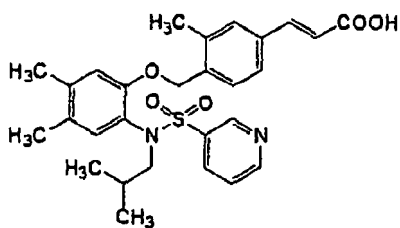


TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol = 10:1);

EM (APCI, Neg. 20V): 493 (M - H)⁻.

Ejemplo 2(94)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

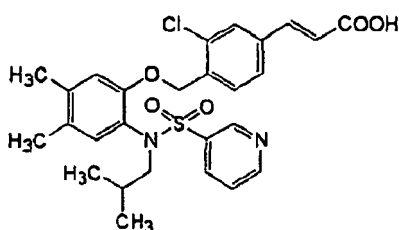


TLC: Fr 0,33 (diclorometano:metanol = 20:1);

EM (FAB, Pos.): 509 (M + H)⁺.

Ejemplo 2(95)

Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

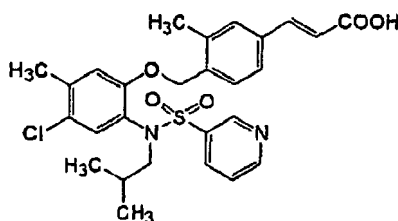


TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol = 3:1);

RMN: δ 8,88-8,82 (m, 1H), 8,61-8,52 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,61 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,88-4,75 y 4,53-4,41 (cada m, cada 1H), 3,74-3,58 y 3,48-3,32 (cada m, cada 1H), 2,29 y 2,25 (cada s, cada 3H), 1,82-1,63 (m, 1H), 1,15-0,82 (m, 6H).

Ejemplo 2(96)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico

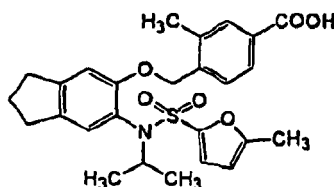


TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 8,65 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,54 (d, J = 16,2 Hz) y 7,51 (s) total 2H, 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,00-4,85 (m, 2H), 3,48-3,10 (m, 2H, cubierto con H₂O en DMSO- d_6), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 0,93 (m, 6H).

Ejemplo 2(98)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

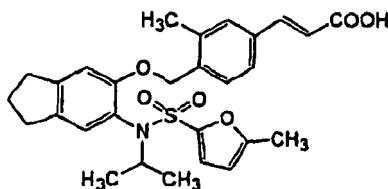


TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,30-6,20 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(99)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico

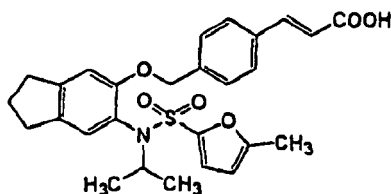


TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,60-7,50 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 6,89 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,52 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,30-6,20 (m, 1H), 5,04 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 2(100)

Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



5

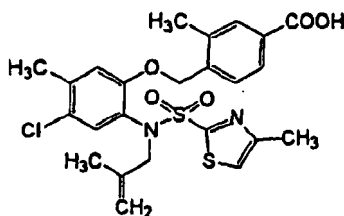
TLC: Fr 0,42 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,79 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,14-5,00 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

10

Ejemplo 2(101)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico



15

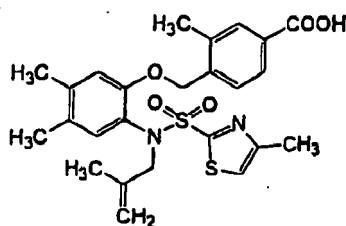
TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,79 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,97 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

20

Ejemplo 2(103)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



25

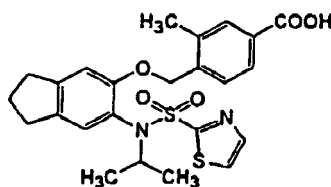
TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,77-7,73 (m, 2H), 7,50 (s a, 1H), 7,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,87 (s a, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,20 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

30

Ejemplo 2(104)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico



35

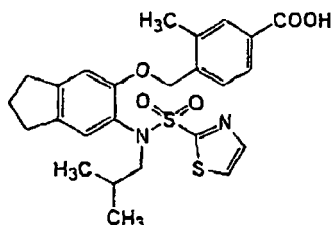
TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,96(d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,0 Hz,

1H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,05 y 4,99 (cada d, J = 13,5 Hz, cada 1H), 4,69 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,94-2,79 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,18 y 1,15 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

Ejemplo 2(105)

- 5 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

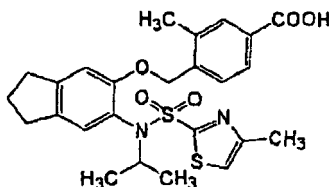


TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1),

- 10 RMN: δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,02-4,64 (m, 2H), 3,81-3,43 (m, 2H), 2,95-2,76 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 1H), 1,08-0,83 (m, 6H).

Ejemplo 2(106)

- 15 Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

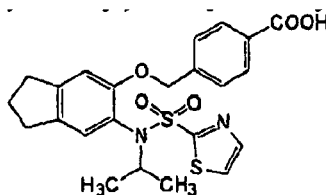


TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol = 19:1);

- 20 RMN: δ 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,05 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(107)

- 25 Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

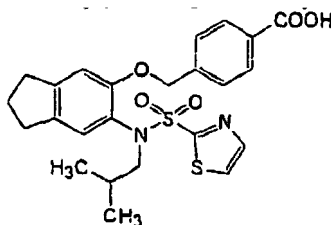


TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 10:1);

- 30 RMN: δ 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,06 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 4H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(108)

Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico



5

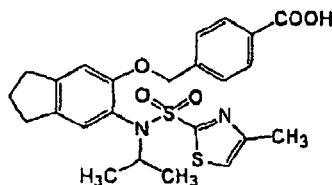
TLC: Fr 0,35 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,80-3,47 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 4H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,05-0,85 (m, 6H).

10

Ejemplo 2(109)

Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico



15

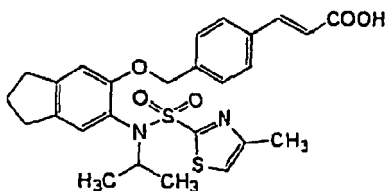
TLC : Fr 0,41 (cloroformo:metanol =9:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,11-5,00 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 4H), 2,47 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20

Ejemplo 2(110)

Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



25

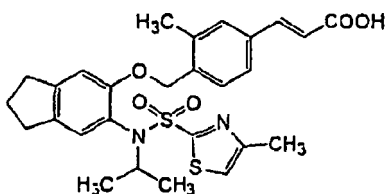
TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,06-4,95 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 4H), 2,46 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

30

Ejemplo 2(111)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



35

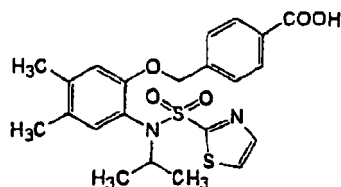
TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol =19:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 12,38 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d a, J = 8,1 Hz, 1H),

7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,53 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,99 (s a, 2H), 4,47 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,37 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

5 Ejemplo 2(112)

Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

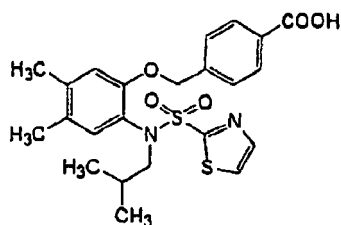


10 TLC: Fr 0,57 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,72 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

15 Ejemplo 2(113)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

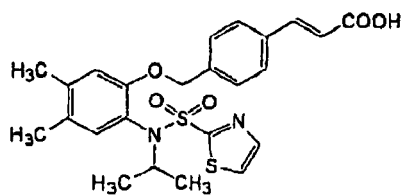


20 TLC: Fr 0,56 (cloroformo:metanol =9:1),

RMN: δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,10-4,65 (m, 2H), 3,80-3,45 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,71 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,15-0,95 (m, 6H).

Ejemplo 3(114)

25 Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

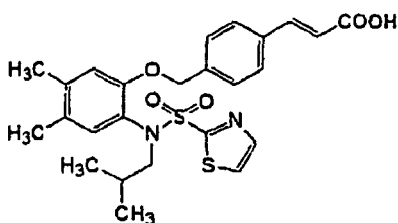


TLC: Fr 0,56 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN: δ 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,71 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2(115)

Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico



5

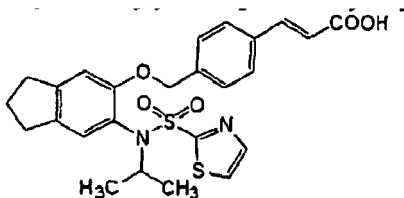
TLC: Fr 0,58 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,00-4,62 (m, 2H), 3,80-3,45 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,70 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,10-0,96 (m, 6H).

10

Ejemplo 2(116)

Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



15

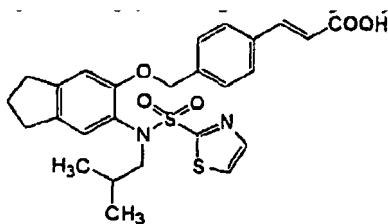
TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 4H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20

Ejemplo 2(117)

Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



25

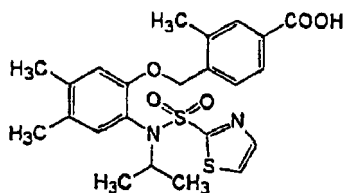
TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,78-3,46 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 6H).

30

Ejemplo 2(118)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico



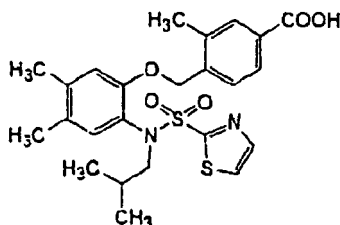
35

TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,00-7,90 (m, 2H), 7,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,85 y 6,77 (cada s, cada 1H), 5,09-4,92 (m, 2H), 4,78-4,62 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,19 y 1,15 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

5 Ejemplo 2(119)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

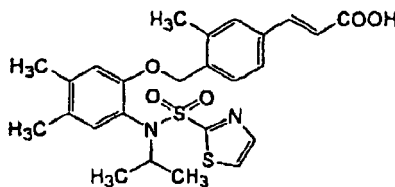


10 TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,95-7,89 (m, 2H), 7,70 y 7,34 (cada d, J = 3,3 Hz, cada 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,06 y 6,69 (cada s, cada 1H), 5,00-4,68 (m, 2H), 3,78-3,48 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,08-0,82 (m, 6H).

15 Ejemplo 2(120)

Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico

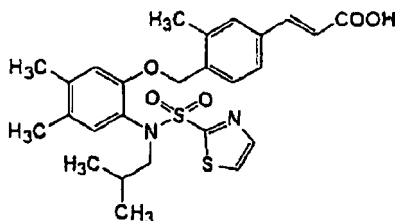


20 TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,52-7,32 (m, 4H), 6,83 y 6,79 (cada s, cada 1H), 6,46 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,05-4,87 (m, 2H), 4,75-4,62 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,17 y 1,13 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

25 Ejemplo 2(121)

Ácido 3-metil-4-(2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil)cinámico

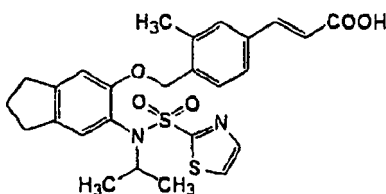


30 TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,76 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,42-7,3 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,05 y 6,70 (cada s, cada 1H), 6,47 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,95-4,62 (m, 2H), 3,75-3,48 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 6H).

Ejemplo 2(122)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



5

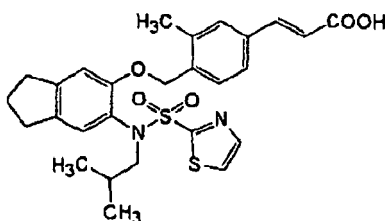
TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,46 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,02 y 4,95 (cada d, J = 12,9 Hz, cada 1H), 4,68 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,94-2,78 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,17 y 1,14 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

10

Ejemplo 2(123)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



15

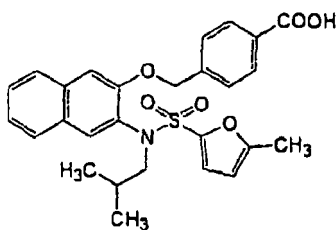
TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,54 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,04-4,66 (m, 2H), 3,57-3,37 (m, 2H), 2,93-2,68 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 1H), 0,94-0,74 (m, 6H).

20

Ejemplo 2(124)

Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-2-naftiloximetil]benzoico



25

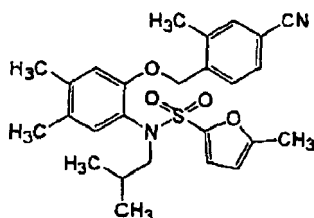
TLC: Fr 0,33 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CD₃OD): δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82-7,75 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51-7,35 (m, 3H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,42-4,95 (a, 2H), 3,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,79-1,61 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

30

Ejemplo de Referencia 4

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



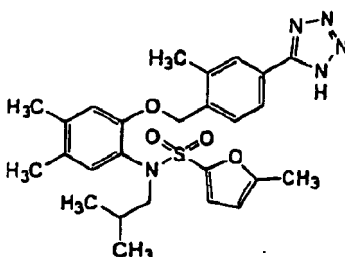
5

En una atmósfera de argón, una solución de ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico preparada en el Ejemplo 2 (178 mg) en diclorometano (1,5 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadieron cloruro de oxalilo (48 µl) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida a la misma. Después, la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno. En una atmósfera de argón, el residuo se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución se añadió mediante amoniaco acuoso al 28% (1 ml) y se agitó durante 5 minutos. La solución se añadió mediante agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida. En una atmósfera de argón, el residuo se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución se añadió mediante piridina (0,18 ml) y ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (0,12 ml) y se agitó durante 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, después se añadió mediante acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano - acetato de etilo), dando el compuesto del título (149 mg) que tenía los siguientes datos físicos. TLC: Fr 0,74 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

20

Ejemplo 3

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



25

A N-[4,5-dimetil-2-(2-metil-4-cianofenilmetiloxi)fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida preparada en el Ejemplo de Referencia 4 (79 mg), se le añadió trimetilestano azida (43 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas y después se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió mediante metanol (3 ml) y ácido clorhídrico 2 N (2 ml) y después se agitó durante 2 horas. La solución se añadió mediante agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó mediante hexano - acetato de etilo para dar el compuesto del título (81 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

30

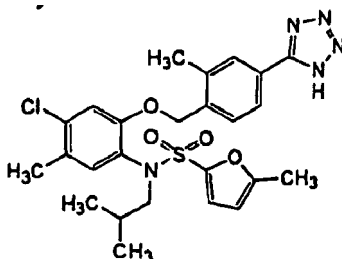
TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);
EM (FAB, Pos.): 510 (M + H)⁺.

35

Mediante los mismos procedimientos que se han descrito en los Ejemplos de Referencia 1 a 3 y el Ejemplo 3, se obtuvieron los compuestos del título que tenían los siguientes datos físicos.

Ejemplo 3(1)

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

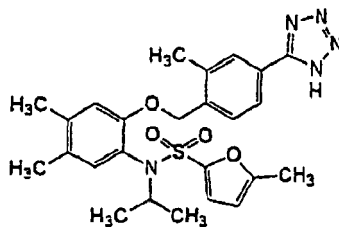


5

TLC: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 10:1);
EM (FAB, Pos.): 530 (M)⁺.

Ejemplo 3(2)

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

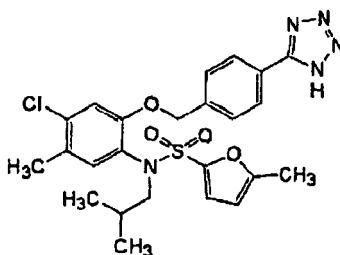


15

TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);
EM (FAB, Pos.): 496 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(3)

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



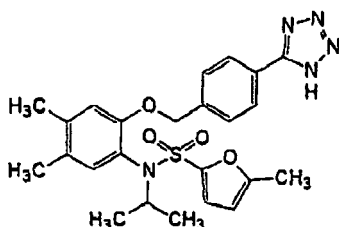
20

TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);
RMN: δ 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,15-4,80 (a, 2H), 3,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3M), 2,19 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

25

Ejemplo 3(4)

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



30

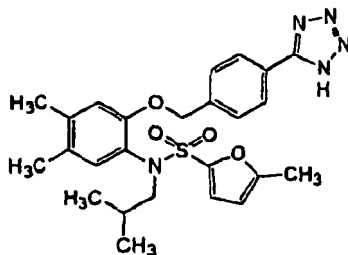
TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN (DMSO_d₆): δ 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,29-6,23 (m, 1H), 5,18 y 5,12 (cada d, J = 13,5 Hz, cada 1H), 4,30 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,02 y 1,00 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

5

Ejemplo 3(5)

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



10

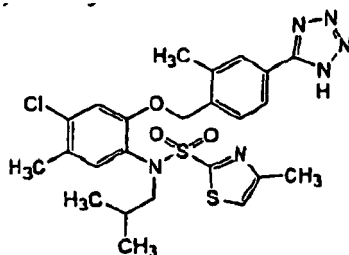
TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol:agua = 8:2 : 0,2);

RMN (DMSO_d₆): δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,19-6,13 (m, 1H), 5,28-4,82 (m, 2H), 3,38 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,64-1,44 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

15

Ejemplo 3(10)

N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonamida



20

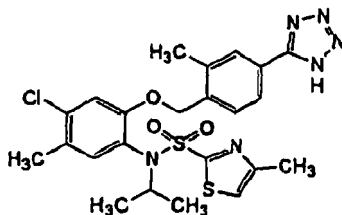
TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol = 10:1);

EM (FAB, Pos.): 547 (M)⁺.

Ejemplo 3(11)

25

N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida



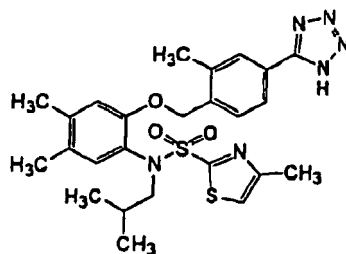
30

TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol = 10:1);

EM (FAB, Pos.): 533 (M)⁺.

Ejemplo 3(14)

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

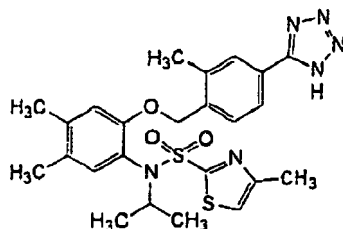


5

TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol:agua = 8:2 : 0,2);
EM (FAB, Pos.): 527 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(15)

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

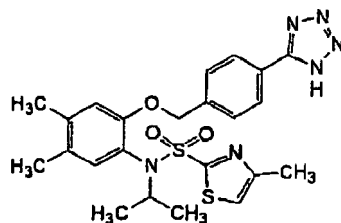


15

TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:agua = 8:2 : 0,2);
EM (FAB, Pos.): 513 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(16)

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

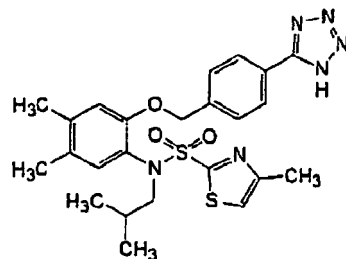


20

TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol = 5:1);
EM (APCI, Neg. 20V): 497 (M - H)⁻.

25 Ejemplo 3(17)

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

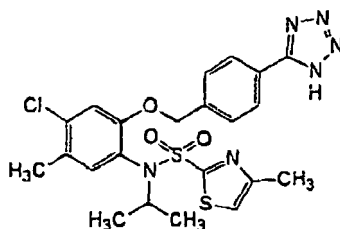


30

TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol = 5:1);
EM (APCI, Neg. 20V): 511 (M - H)⁻.

Ejemplo 3(18)

N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida



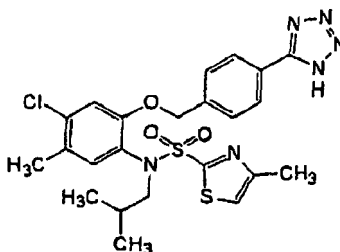
5

TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN: δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,03 y 4,95 (cada d, J = 12,6 Hz, cada 1H), 4,65 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,13 y 1,12 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

10 Ejemplo 3(19)

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



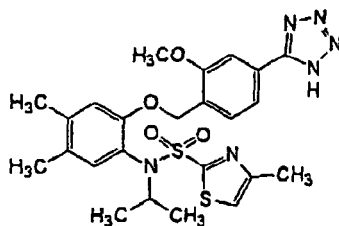
15

TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN (DMSO- d_6): δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,25-4,73 (m, 2H), 3,62-3,40 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,66-1,50 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 3(20)

20 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida

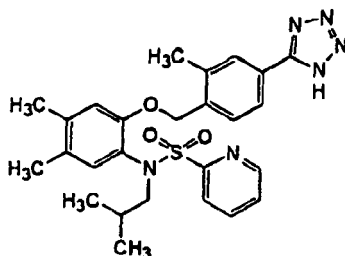


TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol = 5:1);

25 RMN (CDCl₃ + 1 gota de CD₃OD): δ 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,09 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 3(26)

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

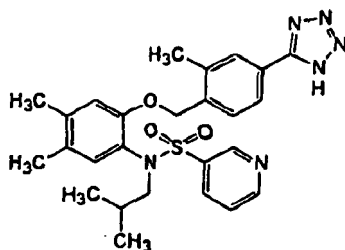


5

TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);
EM (FAB, Pos.): 507 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(27)

10 N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida

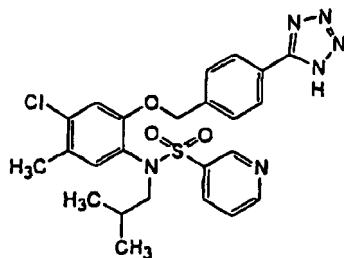


15

TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);
EM (FAB, Pos.): 507 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(28)

N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida



20

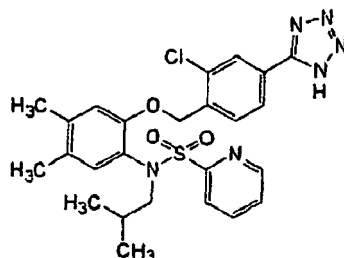
TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN (DMSO-d₆): δ 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,17-4,68 (m, 2H), 3,46-3,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,60-1,42 (m, 1H), 1,00-0,73 (m, 6H).

25

Ejemplo 3(29)

N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida



5

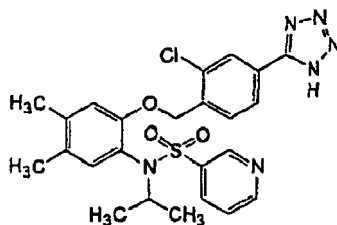
TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol:agua = 40:10:1);

RMN: δ 8,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,90 (a, 1H), 4,64 (a, 1H), 3,67 (a, 1H), 3,57 (a, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 0,91 (a, 6H).

10

Ejemplo 3(30)

N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-3-piridilsulfonilamida



15

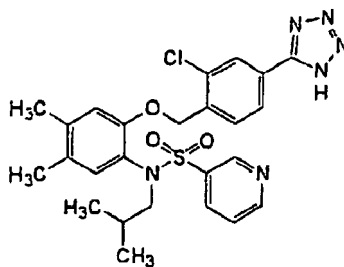
TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol:agua = 40:10:1);

RMN: δ 9,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,96 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20

Ejemplo 3(31)

N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida



25

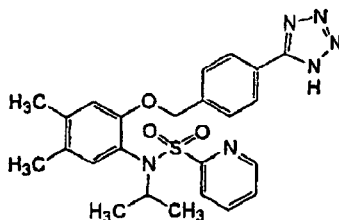
TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol:agua = 40:10:1);

RMN: δ 8,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55-8,45 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,8 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,89 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

30

Ejemplo 3(32)

N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida

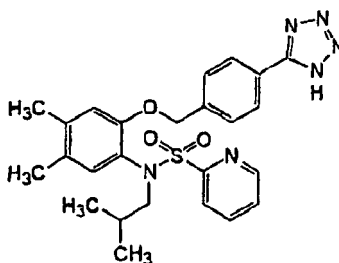


5

TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol = 5:1);
EM (APCI, Neg. 20V): 477 (M - H)⁻.

Ejemplo 3 (33)

10 N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida

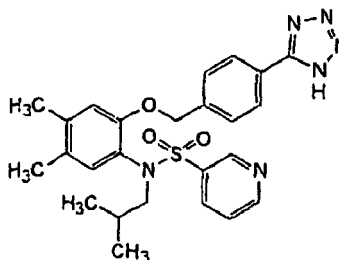


15

TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol = 5:1);
EM (APCI, Neg. 20V): 491 (M - H)⁻.

Ejemplo 3(34)

N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida

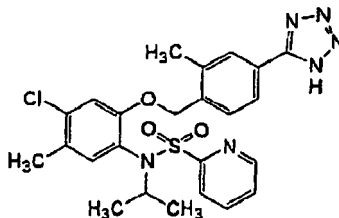


20

TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol = 5:1);
EM (APCI, Neg. 20V): 491 (M - H)⁻.

25 Ejemplo 3(35)

N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida



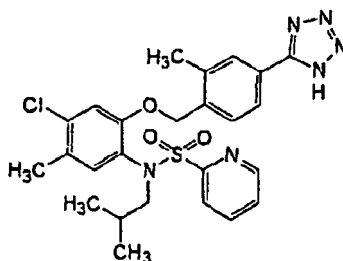
30

TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:agua = 8:2: 0,2);

RMN (DMSO-d₆): δ 8,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,10 (ABd, J = 13,2 Hz) y 5,04 (ABd, J = 13,2 Hz) total 2H, 4,49 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz) y 0,99 (d, J = 6,9 Hz) total 6H.

5 Ejemplo 3(36)

N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida

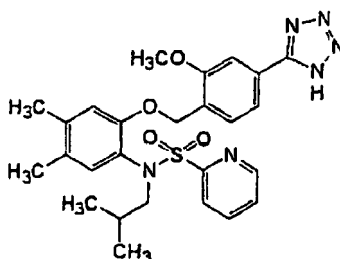


10 TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:agua = 8 : 2 : 0,2);

RMN (DMSO-d₆): δ 8,48 (m, 1H), 7,93-7,85 (m) y 7,90 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz) total 2H, 7,8 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 7,8, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (s) y 7,27 (d, J = 7,8 Hz) total 2H, 7,20 (s, 1H), 4,92 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

15 Ejemplo 3(37)

N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida

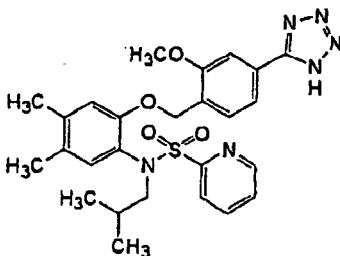


20 TLC: Fr 0,23 (diclorometano:metanol = 10:1);
EM (FAB, Pos.): 523 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(38)

N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida

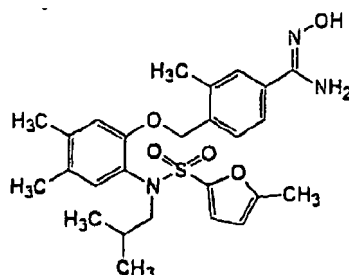
25



TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol = 10:1);

Ejemplo de Referencia 5

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



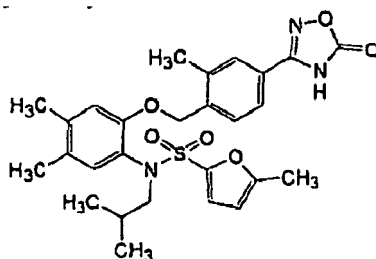
5

A una solución de N-[4,5-dimetil-2-(2-metil-4-cianofenilmetiloxi)fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida preparada en el Ejemplo de Referencia 4 (70 mg) en etanol (2 ml), se le añadieron trietilamina (42 μ l) y sal cloruro de hidrógeno de hidroxilamina (21 mg) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo-agua. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (80 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Fr 0,38 (n-hexano:acetato de etilo = 2:3).

Ejemplo 4

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



A una solución de N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(N-hidroxiamidino)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida preparada en el Ejemplo de Referencia 5 (78 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se le añadieron piridina (16 μ l) y 2-etilhexil éster del ácido clorofórmico (30 μ l) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo-agua. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadieron xilenos (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas a 140 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo), dando el compuesto del título (42 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

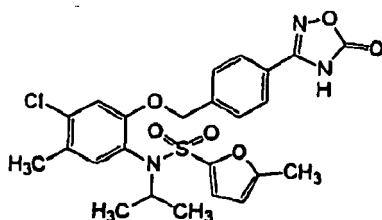
TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN: δ 10,69 (a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,00 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,94 (a, 2H), 3,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Mediante los mismos procedimientos que se han descrito en los Ejemplos de Referencia 1 a 5 y el Ejemplo 4, se obtuvieron los compuestos que tienen los siguientes datos físicos.

Ejemplo 4(1)

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



5

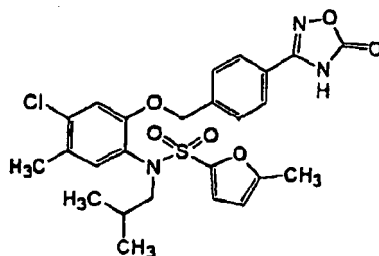
TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN: δ 10,81 (a, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,55-4,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

10

Ejemplo 4(2)

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



15

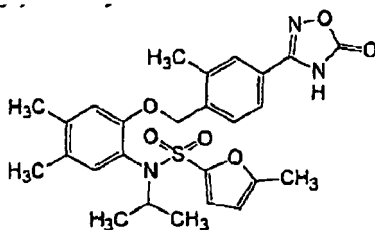
TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN: δ 11,01 (a, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,05-5,95 (m, 1H), 5,02 (a, 2H), 3,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

20

Ejemplo 4(3)

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



25

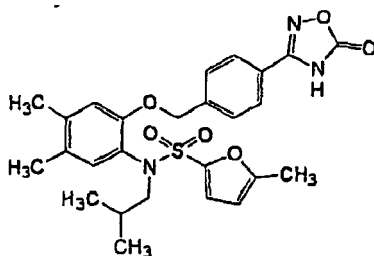
TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN: δ 10,34 (a, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 6,86 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

30

Ejemplo 4(4)

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



5

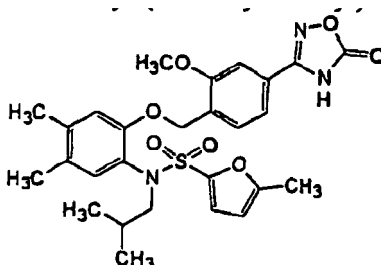
TLC: Fr 0,53 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 11,10-10,50 (a, 1H, NH), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,01-5,98 (m, 1H), 5,15-4,85 (m, 2H), 3,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,73-1,60 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

10

Ejemplo 4(5)

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



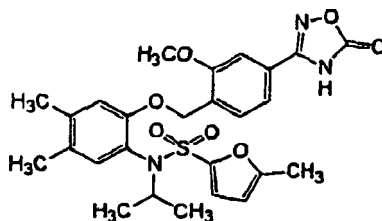
15

TLC: Fr 0,46 (diclorometano:metanol = 10:1);

EM (FAB, Pos.): 542 (M + H)⁺.

Ejemplo 4(6)

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

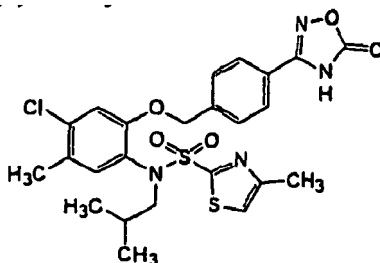


TLC: Fr 0,44 (diclorometano:metanol = 19:1);

25 RMN: δ 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,11 (dd, J = 3,3, 0,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 4(10)

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



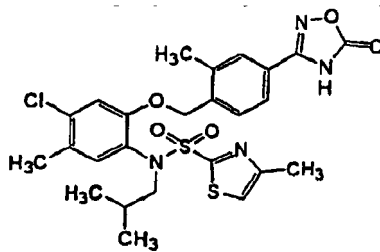
5

TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN: δ 10,89 (a, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,99 (a, 1H), 4,87 (a, 1H), 3,57 (a, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

10 Ejemplo 4(11)

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

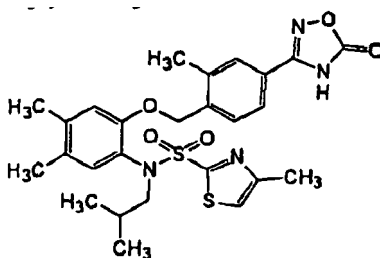


15 TLC: Fr 0,43 (acetato de etilo);

RMN (DMSO_{d6}): δ 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,87 (s a, 1H), 3,45 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 1H), 0,86 (d a, J = 6,3 Hz, 6H).

20 Ejemplo 4(13)

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

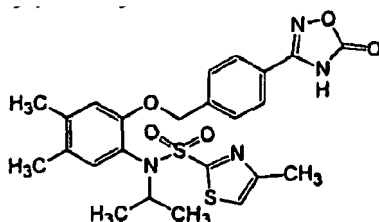


25 TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN: δ 10,95 (a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,91 (a, 1H), 4,82 (a, 1H), 3,57 (a, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 0,93 (a, 6H).

Ejemplo 4(14)

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



5

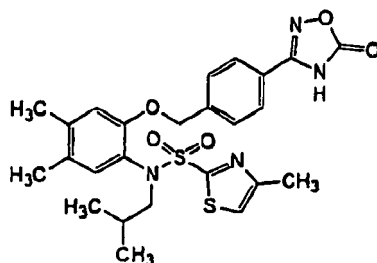
TLC: Fr 0,42 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,05 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 2,49 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

10

Ejemplo 4(15)

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



15

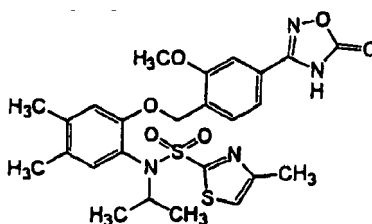
TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,12-4,68 (m, 2H), 3,73-3,42 (m, 2H), 2,35 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,03-0,86 (m, 6H).

20

Ejemplo 4(16)

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



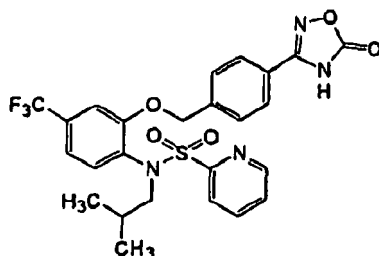
25

TLC: Fr 0,37 (diclorometano : metanol = 19:1);

RMN: δ 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,02 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,49 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 4(18)

N-[4-trifluorometil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida



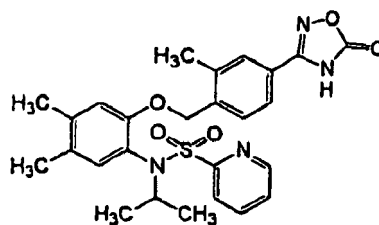
5

TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 8,60-8,50 (m, 1H), 7,90 (dt, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55-7,35 (m, 6H), 5,08 (s a, 2H), 3,52 (d a, J = 7,5 Hz, 2H), 1,60-1,40 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

10 Ejemplo 4(19)

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

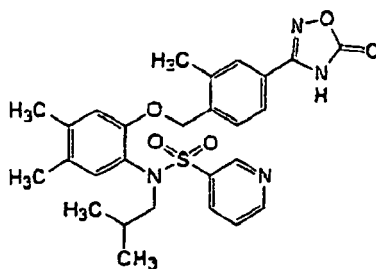


15 TLC: Fr 0,33 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN: δ 10,41 (a, 1H), 8,75-8,70 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 0,9, 7,8 Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,41 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,87 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

20 Ejemplo 4(20)

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



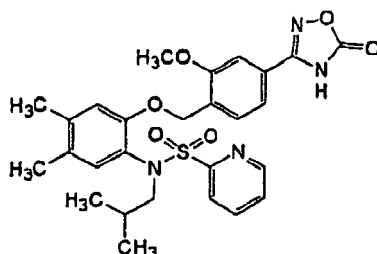
25 TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN: δ 11,28 (a, 1H), 8,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,82 (a, 1H), 4,62 (a, 1H), 3,53 (a, 1H), 3,34 (a, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,00 (a, 3H), 0,87 (a, 3H).

30

Ejemplo 4(21)

N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida

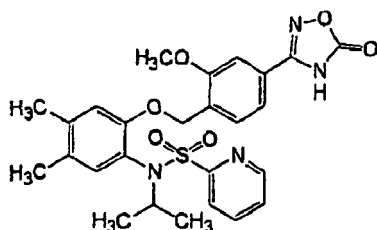


5

TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol = 10:1);
EM (FAB, Pos.): 539 (M + H)⁺.

Ejemplo 4(22)

10 N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida



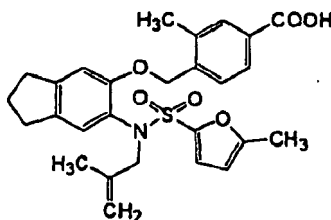
TLC: Fr 0,37 (diclorometano:metanol = 19: 1);

15 RMN: δ 8,73 (ddd, J = 4,8, 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 7,8, 1,2, 0,9 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 7,8, 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 7,8, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,88 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en los Ejemplos de Referencia 1 a 3 y el Ejemplo 2, se obtuvieron los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos.

Ejemplo 5(2)

25 Ácido 3-metil-4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-metil-2-propenil)amino]indan-5-iloimetil]benzoico

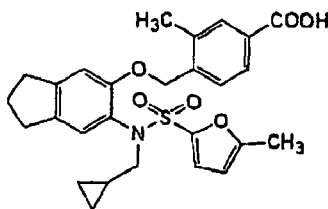


TLC: Fr 0,54 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN (DMSO-d₆): δ 7,80-7,70 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,99 (a, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,13 (a, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,65 (s, 3H).

Ejemplo 5(3)

Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsofonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico



5

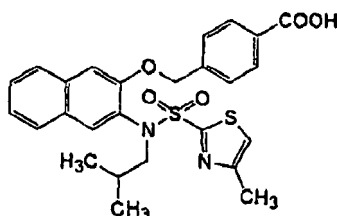
TLC: Fr 0,54 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,01 (a, 2H), 3,41 (a, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 0,90-0,70 (m, 1H), 0,35-0,25 (m, 2H), 0,05-(-0,05) (m, 2H).

10

Ejemplo 5(4)

Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]benzoico



15

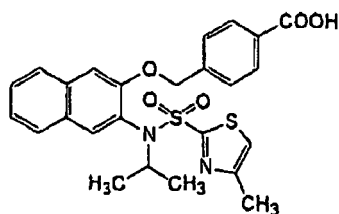
TLC: Fr 0,55 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

RMN: δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,17 y 4,96 (cada m a, total 2H), 3,85-3,62 (m a, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,82-1,69 (m, 1H), 0,97 (s a, 6H).

20

Ejemplo 5(5)

Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]benzoico



25

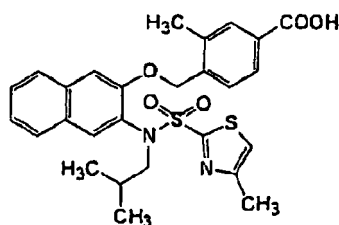
TLC: Fr 0,55 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,44-7,3 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

30

Ejemplo 5(6)

Ácido 4-[3-N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico



5

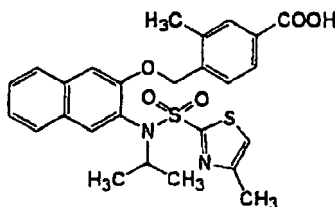
TLC: Fr 0,63 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,10 y 4,96 (cada m a, total 2H), 3,84-3,60 (m a, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 1H), 0,96 (s a, 6H).

10

Ejemplo 5(7)

Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-[2-(4-metiltiazolil)sulfonil]amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico



15

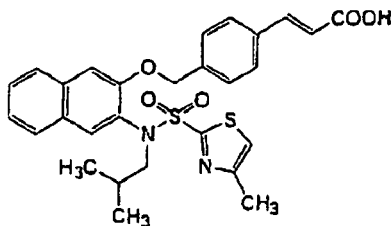
TLC: Fr 0,56 (acetato de etilo : metanol =9:1);

RMN: δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,76-7,65 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,22 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20

Ejemplo 5(8)

Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico



25

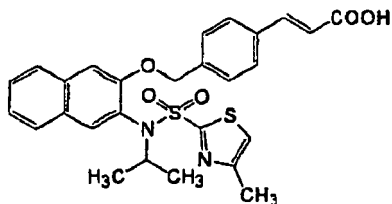
TLC: Fr 0,67 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,84-7,69 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 -7,45 (m, 1H), 7,41 -7,35 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,49 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,02 y 4,91 (cada m a, total 2H), 3,84-3,62 (m a, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 1H), 0,91 (s a, 6H).

30

Ejemplo 5(9)

Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico



5

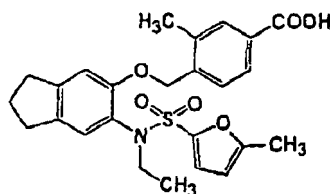
TLC: Fr 0,61 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

RMN: δ 7,80 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 -7,46 (m, 6H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,48 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,85-4,72 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

10

Ejemplo 5(11)

Ácido 4-[6-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico



15

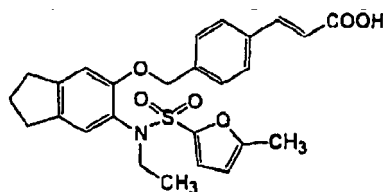
TLC: Fr 0,59 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,01 (a, 2H), 3,58 (a, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

20

Ejemplo 5(13)

Ácido 4-[6-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



25

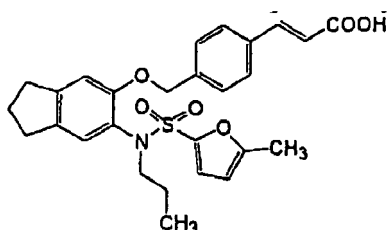
TLC: Fr 0,53 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,77 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (quint, J = 7,2 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

30

Ejemplo 5(14)

Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]cinámico



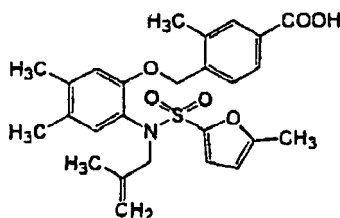
35

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

RMN: δ 7,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,94 (d a, J = 3,3 Hz, 1H), 4,97 (s a, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (quint, J = 7,5 Hz, 2H), 1,53 (sext, J = 7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

5 Ejemplo 5(15)

Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-metil-2-propenil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico

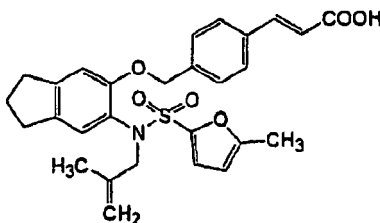


10 TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,00-7,93 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

Ejemplo 5(16)

15 Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-metil-2-propenil)amino]indan-5-iloimetil]cinámico

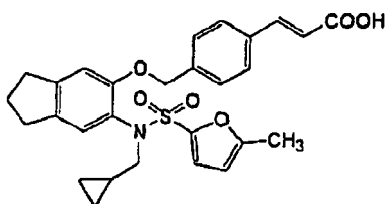


TLC: Fr 0,61 (cloroformo:metanol = 9:1);

20 RMN: δ 7,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,95 (s a, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,38-4,18 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (quint, J = 7,5 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H).

Ejemplo 5(17)

25 Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloimetil]cinámico

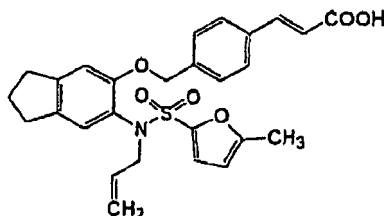


TLC: Fr 0,51 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN: δ 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,97 (s a, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,92-2,70 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (quint, J = 7,5 Hz, 2H), 1,00-0,85 (m, 1H), 0,45-0,36 (m, 2H), 0,20-0,05 (m, 2H).

Ejemplo 5(18)

Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



5

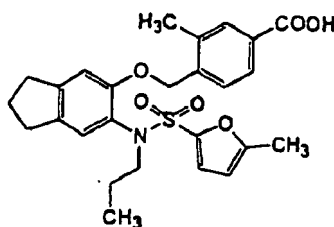
TLC: Fr 0,57 (cloroformo:metanol =9:1);

RMN: δ 7,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,96-5,77 (m, 1H), 5,13-5,03 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,42-4,20 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (quint, J = 7,5 Hz, 2H).

10

Ejemplo 5(19)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]benzoico



15

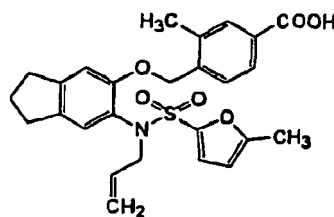
TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,76-3,47 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

20

Ejemplo 5(20)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico



25

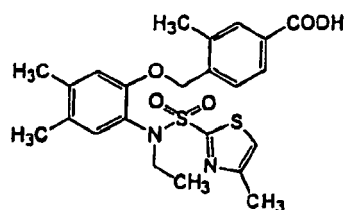
TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 16,8, 1,2 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 9,9, 1,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,43-4,18 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,13-2,03 (m, 2H).

30

Ejemplo 5(22)

Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico

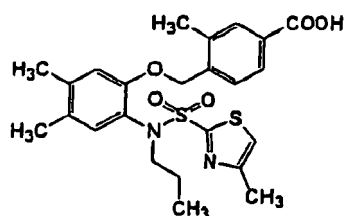


TLC: Fr 0,49 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,96-7,90 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,87 (s a, 2H), 3,85 (a, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 5(23)

Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-propilamino]fenoximetil]-3-metilbenzoico

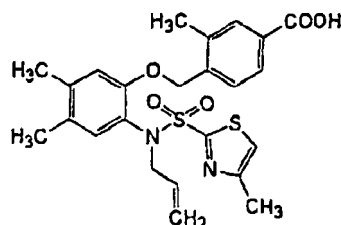


TLC: Fr 0,49 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN (DMSO_d₆): δ 12,88 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,88 (a, 2H), 3,59 (a, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,44-1,35 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 5(24)

Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico

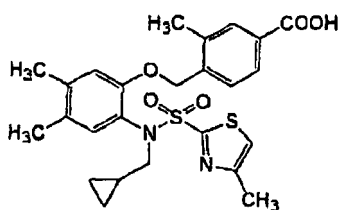


TLC: Fr 0,49 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN (DMSO_d₆): δ 12,88 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,09 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,89 (a, 2H), 4,27 (a, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 5(25)

Ácido 4-[2-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino-4,5-dimetil]fenoximetil]-3-metilbenzoico



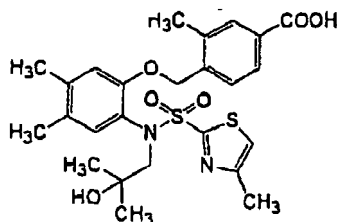
TLC: Fr 0,49 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN (DMSO-*d*₆): δ 12,87 (a, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (s, 1H),

4,90 (a, 2H), 3,45 (a, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 0,82 (m, 1H), 0,38-0,30 (m, 2H), 0,10-0,02 (m, 2H).

Ejemplo 5(26)

5 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico

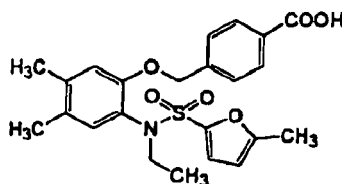


TLC: Fr 0,49 (diclorometano:metanol = 10:1);

10 RMN: δ 7,99-7,94 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,06 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,420 (s, 3H), 2,417 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo 5(28)

15 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico

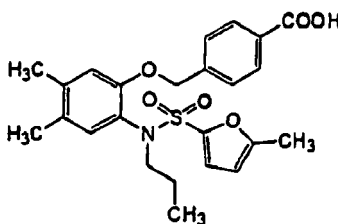


TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);

20 RMN: δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,83-3,65 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 5(29)

25 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]fenoximetil]benzoico

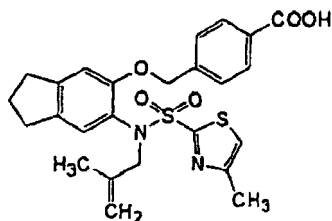


TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN: δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,75-3,53 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,60-1,46 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 5(30)

35 Ácido 4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

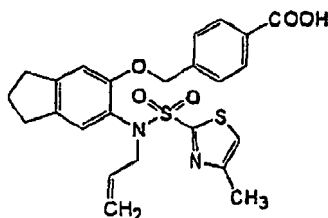


TLC: Fr 0,36 (diclorometano: metanol = 19:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,10-4,70 (s a, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,60-4,20 (s a, 2H), 2,88-2,82 (m, 4H), 2,32 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Ejemplo 5(31)

Ácido 4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

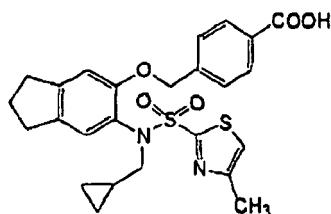


TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,89 (ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz, 1H), 5,17-5,06 (m, 2H), 4,92 (s a, 2H), 4,70-4,10 (s a, 2H), 2,89-2,83 (m, 4H), 2,34 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,08 (m, 2H).

Ejemplo 5(32)

Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

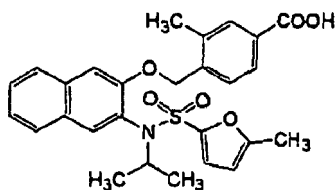


TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN: δ 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,89 (s a, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,10-4,70 (m, 2H), 3,90-3,50 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 4H), 2,32 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,20 (s a, 2H).

Ejemplo 5(33)

Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico



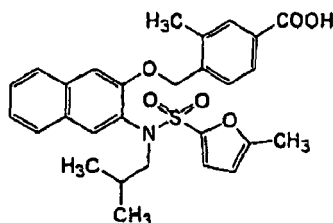
TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO_{d6}): δ 7,92-7,80 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H),

7,57-7,50 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 6,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,26 y 5,24 (cada d, J = 13,5 Hz, cada 1H), 4,34 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,06 y 1,00 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

Ejemplo 5(34)

- 5 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico

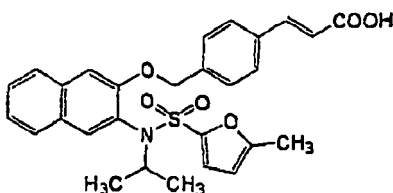


TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol = 9:1);

- 10 RMN (DMSO_d₆): δ 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86-7,74 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,56-7,36 (m, 3H), 6,86 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,40-4,90 (a, 2H), 3,47 (d a, J = 6,9 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,65-1,50 (m, 1H), 0,83 (d a, J = 6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 5(35)

- 15 Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico

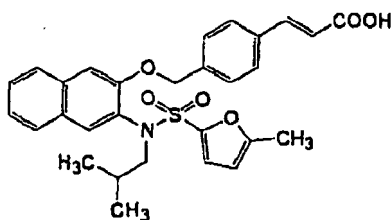


TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

- 20 RMN (DMSO_d₆): δ 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67-7,46 (m, 6H), 7,44-7,34 (m, 1H), 6,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,27 y 5,21 (cada d, J = 13,2 Hz, cada 1H), 4,36 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,08 y 1,03 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

Ejemplo 5(36)

- 25 Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico

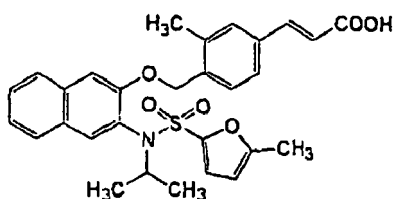


TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

- 30 RMN (DMSO_d₆): δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,55-7,34 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,40-4,90 (a, 2H), 3,49 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,64-1,48 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 5(37)

Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilcíámico



5

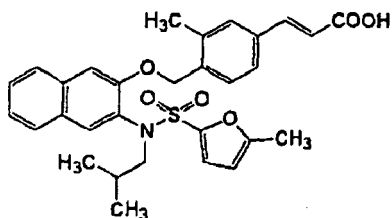
TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO_d₆): δ 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,48 (m, 7H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,93 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,23 y 5,18 (cada d, J = 14,4 Hz, cada 1H), 4,33 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,06 y 1,00 (cada d, J = 6,6 Hz, cada 3H).

10

Ejemplo 5(38)

Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilcíámico



15

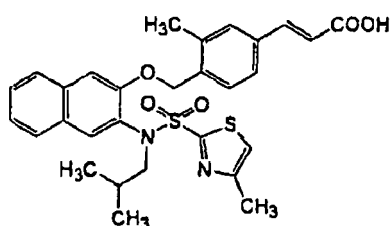
TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO_d₆): δ 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62-7,47 (m, 5H), 7,44-7,35 (m, 2H), 6,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,35-4,90 (a, 2H), 3,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,63-1,49 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

20

Ejemplo 5(39)

Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-[2-(4-metiltiazolil)sulfonil]amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico



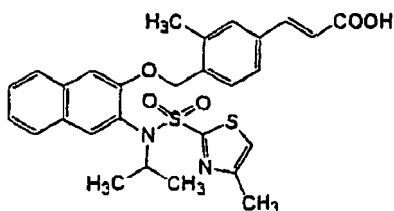
25

TLC: Fr 0,71 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

RMN: δ 7,82-7,71 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,48 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,04 y 4,91 (cada m a, total 2H), 3,83-3,60 (m a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,81 -1,67 (m, 1H), 0,95 (s a, 6H).

Ejemplo 5(40)

Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico



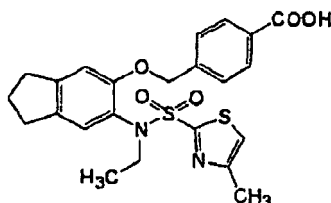
TLC: Fr 0,71 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,88-7,83 (m, 2H), 7,65-7,47 (m, 8H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,55 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,62-4,49 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

5

Ejemplo 5(41)

Ácido 4-[6-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico



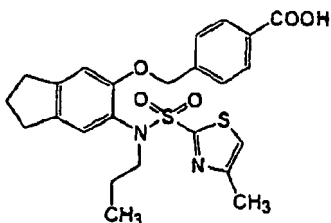
10

TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN: δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,20-3,60 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 Ejemplo 5(42)

Ácido 4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]benzoico

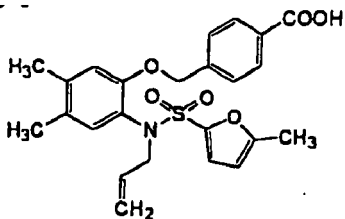


20 TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN: δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,10-4,70 (m, 2H), 4,00-3,50 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 5(43)

25 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-(N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-provenil)amino]fenoximetil]benzoico

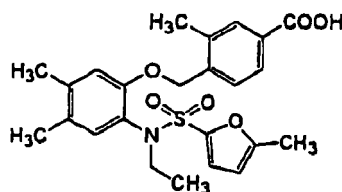


TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN: δ 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,99-5,94 (m, 1H), 5,92-5,75 (m, 1H), 5,16-5,03 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,42-4,20 (m, 2H), 2,21 (s, 3M), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 5(45)

Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico



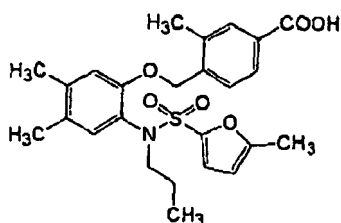
5

TLC: Fr 0,42 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,97-7,90 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,52-3,66 (a, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10 Ejemplo 5(46)

Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]fenoximetil]-3-metilbenzoico

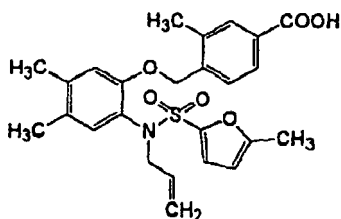


15 TLC: Fr 0,42 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,98-7,90 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,71-3,55 (a, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,60-1,44 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 5(47)

20 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico

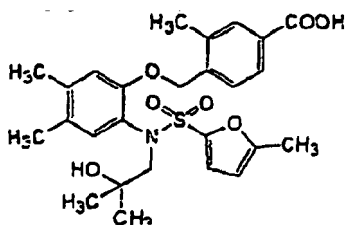


TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

25 RMN: δ 7,98-7,90 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,15-5,00 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,40-4,20 (a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 5(48)

30 Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico



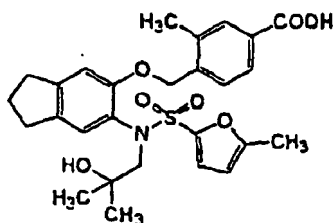
TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,00-7,94 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H),

5,08 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 5(50)

- 5 Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsofonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico

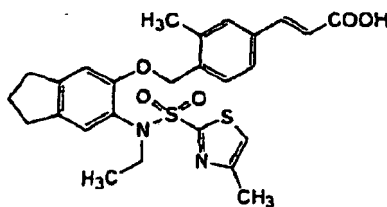


TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol = 10:1);

- 10 RMN: δ 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,90-2,78 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 5(52)

- 15 Ácido 4-[6-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico

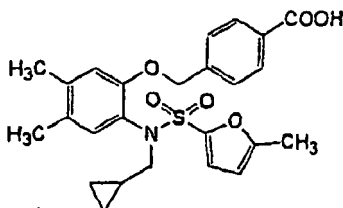


TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol = 9:1);

- 20 RMN (DMSO d_6): δ 7,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,84 (a, 2H), 3,66 (a, 2H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 5(53)

- 25 Ácido 4-[2-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

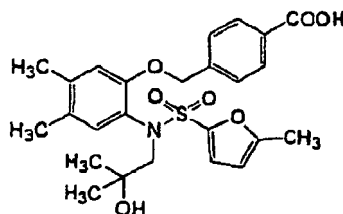


TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);

- 30 RMN: δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,96-5,92 (m, 1H), 5,02 (s a, 2H), 3,68-3,40 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,03-0,86 (m, 1H), 0,46-0,35 (m, 2H), 0,21-0,06 (m, 2H).

Ejemplo 5(54)

Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico



5

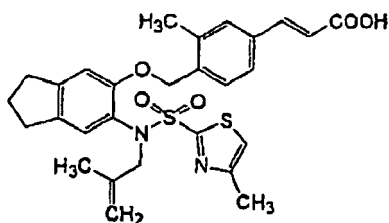
TLC: Fr 0,34 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,22-4,96 (m, 2H), 3,92-3,76 y 3,64-3,48 (cada m, total 2H), 2,21 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,28 y 1,19 (cada s a, cada 3H).

10

Ejemplo 5(55)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



15

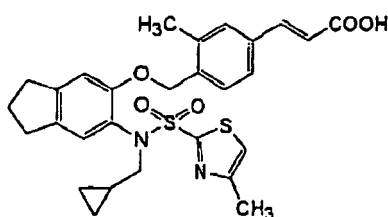
TLC: Fr 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,76 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,90-4,72 (m, 4H), 4,50-4,14 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 4H), 2,31 (s, 6H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,81 (s, 3H).

20

Ejemplo 5(56)

Ácido 4-[6-[N-(2-ciclopropilmetil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico



25

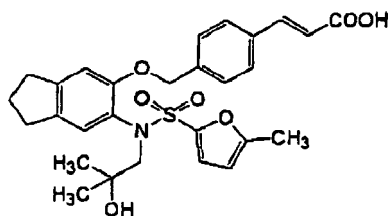
TLC: Fr 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,92-4,64 (m, 2H), 3,84-3,42 (m, 2H), 2,95-2,76 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18-2,02 (m, 2H), 1,08-0,90 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 2H), 0,26-0,08 (m, 2H).

30

Ejemplo 5(57)

Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico

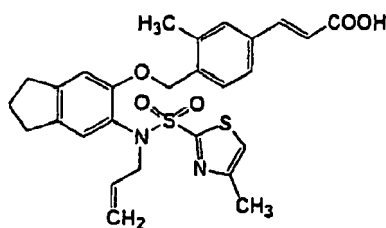


TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,90-2,77 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Ejemplo 5(58)

Ácido 3-metil-4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloxy]methylcinámico

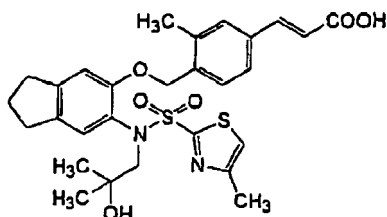


TLC: Fr 0,42 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,76 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 4,83 (a, 2H), 4,32 (a, 2H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,33 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H).

Ejemplo 5(59)

Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloxy]methyl-3-metilbenzoico

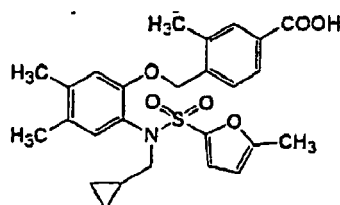


TLC: Fr 0,42 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN: δ 7,76 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 5(60)

Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(ciclopropilmetil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil-1-3-metilbenzoico

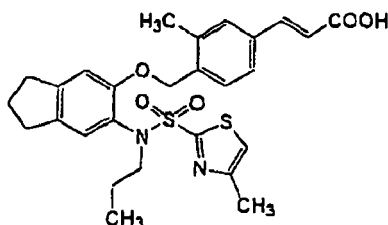


TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 8,00-7,92 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,78-6,71 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,63-3,45 (a, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,44-0,35 (m, 2H), 0,15-0,22 (m, 2H).

5 Ejemplo 5(61)

Ácido 3-metil-4-[6-(N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-propilamino)indan-5-iloximetil]cinámico

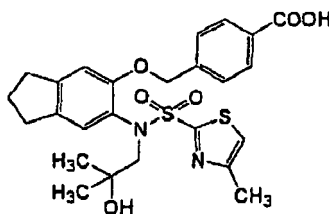


10 TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,76 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,46 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 2H), 3,90-3,50 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz) y 2,86 (t, J = 7,5 Hz) total 4H, 2,31 (s) y 2,30 (s) total 6H, 2,09 (quint, J = 7,5 Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

15 Ejemplo 5(62)

Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

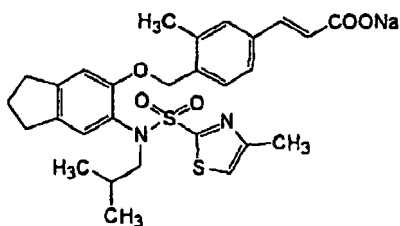


20 TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN: δ 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (s a, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,88-2,75 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

25 Ejemplo 6

Sal sódica del ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico



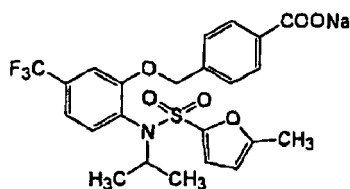
30 A una suspensión del compuesto preparado en el Ejemplo 2(74) (213 g) en etanol (2 l), se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (74,7 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 80 °C. La solución de reacción se filtró con calentamiento para retirar los extractos insolubles, después la mezcla se enfrió y el precipitado se recogió. El licor madre se concentró y el residuo se disolvió en etanol (500 ml) y agua (25 ml) con calentamiento. La mezcla se filtró con calentamiento para retirar los extractos insolubles, después la mezcla se enfrió y el precipitado se recogió. Con calentamiento, todos los sólidos recogidos se secaron a presión reducida para dar el compuesto de la presente invención (165 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,49 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 4H), 6,38 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,89 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 4,63 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 3,55-3,25 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,00-0,70 (m, 6H).

Ejemplo 6(1)

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



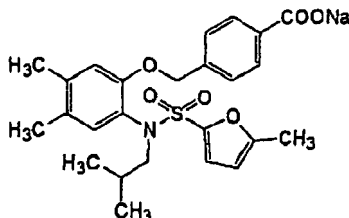
5

TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20-6,95 (m, 5H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,75 (s a, 2H), 4,30-4,10 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,86 (d a, J = 3,9 Hz, 6H).

10 Ejemplo 6(2)

Sal sódica del ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

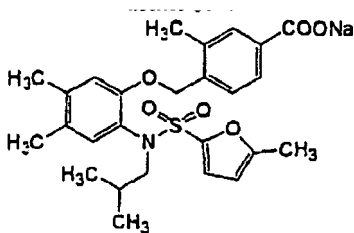


15 TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,90-4,50 (m, 2H), 3,33 (d a, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 1H), 0,73 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

20 Ejemplo 6(3)

Sal sódica del ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

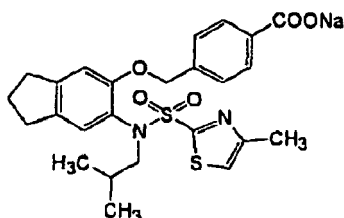


25 TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,88 (s a, 2H), 3,36 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60-1,45 (m, 1H), 0,81 (d a, J = 6,3 Hz, 6H).

30 Ejemplo 6(4)

Sal sódica del ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico

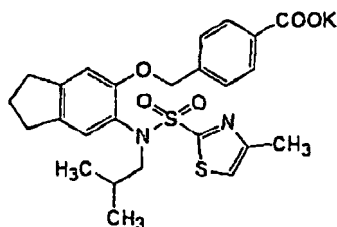


35 TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CD₃OD): δ 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,21 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,09 (quint, J = 7,5 Hz, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,03-0,85 (m, 6H).

5 Ejemplo 6(5)

Sal potásica del ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloimetil]benzoico

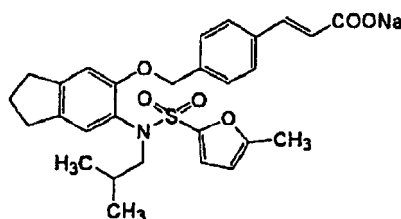


10 TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (c, J = 0,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,10-4,80 (m, 1H), 4,80-4,50 (m, 1H), 3,43 (s a, 2H), 2,80 (c, J = 7,0 Hz, 4H), 2,23 (d, J = 0,4 Hz, 3H), 2,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,53 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 0,85 (s a, 6H).

15 Ejemplo 6(6)

Sal sódica del ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloimetil]cinámico

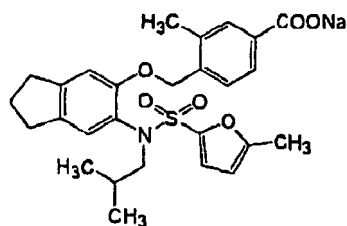


20 TLC: Fr 0,51 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,37 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,10-6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,80-4,45 (m, 2H), 3,35 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,85-2,55 (m, 4H), 2,10-1,80 (m, 5H), 1,65-1,40 (m, 1H), 0,74 (s a, 6H).

25 Ejemplo 6(7)

Sal sódica del ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloimetil]benzoico

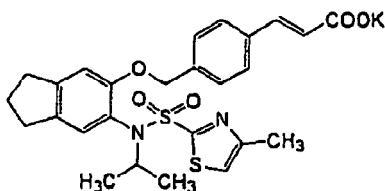


30 TLC: Fr 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN (CD₃OD): δ 7,78 (s) y 7,75 (d, J = 8,1 Hz) total 2H, 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 5,08-4,75 (m, 2H), 3,48 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,94-2,80 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,00 (m) y 2,04 (s) total 5H, 1,87 (m, 1H), 0,98-0,80 (m, 6H).

35 Ejemplo 6(8)

Sal potásica del ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloimetil]cinámico

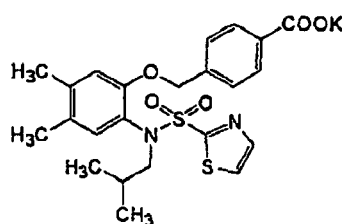


TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,27 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,41 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,70-4,40 (m, 3H), 2,85-2,60 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 6(9)

Sal potásica del ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonyl)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

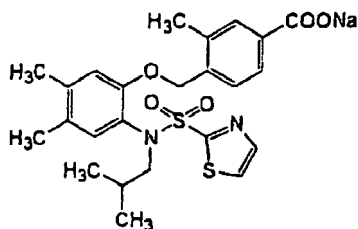


TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN: δ 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,60-1,45 (m, 1H), 0,78 (s a, 3H), 0,72 (s a, 3H).

Ejemplo 6(10)

Sal sódica del ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonyl)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico

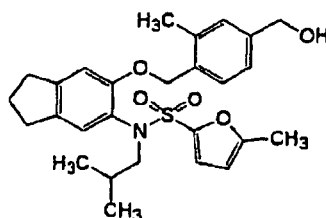


TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,00-4,54 (m, 2H), 3,42 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 0,90-0,73 (m, 6H).

Ejemplo 7

Alcohol 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonyl)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbencílico



A una suspensión del compuesto preparado en el Ejemplo 2(33) (1,20 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió complejo de borohidruro-dimetiltiol (solución 2 M en tetrahidrofurano, 6,0 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la

mezcla de reacción, se le añadieron metanol, agua y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 8:1 a 2:1), dando el compuesto de la presente invención (947 mg) que

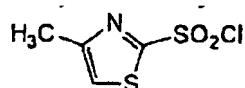
tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Fr 0,57 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN: δ 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 4,94 (a, 1H), 4,83 (a, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,32 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H), 0,90-0,70 (m, 6H).

Ejemplo de Referencia 5

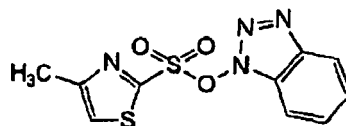
Solución de metil t-butil éter en cloruro de 4-metil-2-tiazolilsulfonilo



En una atmósfera de argón, a una solución de 4-metiltiazol (3,0 g) en metil t-butil éter (45 ml), se le añadió con agitación n-butil-litio (solución 1,58 M en hexano, 19,1 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución 5,72 M de dióxido de azufre en tetrahidrofurano (5,3 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla, se le añadió N-clorosuccinimida (4,44 g). Después, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 hora más. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para dar el compuesto del título, en forma de una solución de metil t-butil éter (92 ml). La concentración de esta solución fue 0,20 M. El rendimiento conversión del compuesto del título fue 3,69 g.

Ejemplo 8

1-(4-Metiltiazol-2-ilsulfonilo)-1,2,3-benzotriazol

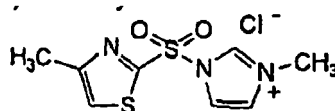


En una atmósfera de argón, a una solución de cloruro de 4-metiltiazol-2-sulfonilo en metil t-butil éter (0,20 M, 20 ml), se le añadieron con agitación 1-hidroxibenzotriazol (549 mg) y trietilamina (0,57 ml) con refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo se añadió. La fase orgánica se lavó sucesivamente tres veces con agua, una vez con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar el compuesto de la presente invención (1,1 g) que tenía los siguientes datos físicos.

RMN: δ 8,03 (dt, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,70-6,57 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,4, 5,8, 2,0 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

Ejemplo 9

Sal cloruro de hidrógeno de 1-(4-metiltiazol-2-ilsulfonil)-3-metilimidazol-1-onio



En una atmósfera de argón, se enfrió una solución de cloruro de 4-metiltiazol-2-sulfonilo en metil t-butil éter (0,14 M, 30 ml) a 0 °C, después, se añadió 1-metilimidazol (0,68 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El precipitado de color blanco aparecido se recogió y se secó para dar el compuesto de la presente invención (1,56 g) que tenía los siguientes datos físicos.

RMN (DMSO_d₆): δ 9,08 (s a, 1H), 7,69 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,31 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

Entre los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, los compuestos en los que Ar es tiazol (preparado en los Ejemplos 2(42) a (45), (47), (48), (50) a (60), (63) a (74), (101) y (103) a (123), Ejemplos 3(10), (11), (14) a (20), Ejemplos 4(10), (11), (13) a (16), Ejemplos 5(5) a (9), (22) a (26), (31) a (33), (40) a (43), (50), (52), (56), (57), (59), (60), (62), (63), Ejemplo 6, Ejemplos 6(4), (5), (8) a (10)), los compuestos en los que Ar es piridina (preparados en

los Ejemplos 2(75) a (97), Ejemplos 3(21) a (38), Ejemplos 4(18) a (22)) pueden prepararse por los mismos procedimientos que el Ejemplo de Referencia 3, usando los compuestos preparados en los Ejemplos 8 y 9 o un compuesto correspondiente en lugar de un cloruro de sulfonilo correspondiente, seguido de los procedimientos correspondientes.

Ejemplo Comparativo 1

Una comparación de la estabilidad de cloruro de 4-metil-2-tiazolilsulfonilo con aquella del compuesto preparado en los Ejemplos 8 y 9

La solución preparada en Ejemplo de Referencia 1 se concentró a presión reducida para dar cloruro de 4-metil-2-tiazolilsulfonilo. La estabilidad de este compuesto y los compuestos preparados en los Ejemplos 8 y 9 se midió por HPLC. Las condiciones de HPLC fueron como se indica a continuación.

Columna: YMC-Pack ODS-AM-302(4,6 mm * 150 mm)
 Disolvente de elusión: MeCN/fosfato de tetra-n-butilamonio 3 mM = 40/60
 Caudal: 1 ml/min
 Detectado mediante UVabs 220 nm

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Compuestos	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Tasa Residual (%)
Cloruro de 4-metil-2-tiazolilsulfonilo	1	24	102,0
	1	48	96,3
	1	72	98,6
	20	24	71,4
	20	48	20,6
	20	66	2,0
	40	16	60,9
	40	24	7,6
Compuesto preparado en el Ej. 8	40	24	99,8
Compuesto preparada en el Ej. 9	40	24	99,6

La Tabla 4 muestra que el cloruro de 4-metil-2-tiazolilsulfonilo es estable a baja temperatura, pero cuando se somete a temperatura ambiente o superior, es difícil asegurar la estabilidad.

Por otro lado, los compuestos preparados en los Ejemplos 8 y 9 son estables incluso a altas temperaturas, puesto que la tasa residual de los mismos apenas cambió cuando se dejaron a 40 °C durante un día.

Por lo tanto, el compuesto de fórmula (II), dado en la presente invención, es útil como un intermedio para un compuesto de sulfonamida, puesto que su estabilidad está mejorada en comparación con el compuesto de haluro de sulfonilo correspondiente.

Ejemplo de Formulación 1:

Los siguientes compuestos se mezclaron en un método convencional y se prensaron para obtener 100 comprimidos que contenían, cada uno, 5 mg de ingrediente activo.

- ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico 500 mg
- Glicolato cálcico de celulosa (disgregante) 200 mg
- Estearato de magnesio (lubricante) 100 mg
- Celulosa microcristalina 9,2 g

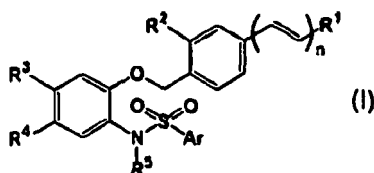
Ejemplo de Formulación 2:

Los siguientes compuestos se mezclaron en un método convencional y la solución se esterilizó, se introdujo en viales que contenían, cada uno, 1 ml y se liofilizó para obtener 100 viales que contenían, cada uno, 5 mg de ingrediente activo.

- ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico 500 mg
- Mannit 50 g
- Agua destilada 100 ml

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de N-fenilarilsulfonilamida de fórmula (I)



en la que R¹ es COOH, 5-tetrazolilo, o 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo; R² es hidrógeno, metilo, metoxi o cloro; R³ y R⁴ son una combinación de (1) metilo y metilo, (2) metil y cloro, o (3) cloro y metilo; o R³ y R⁴ se toman junto con el carbono al que R³ y R⁴ están unidos para formar un anillo ciclopenteno, ciclohexeno o benceno; R⁵ es isopropilo, isobutilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, 2-propenilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo; Ar es piridilo, 5-metil-2-furilo o tiazolilo opcionalmente sustituido con metilo; y n es cero o 1 y cuando R¹ es 5-tetrazolilo o 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, n es cero, un alquil éster del mismo o una sal no tóxica del mismo, con la condición de que se excluya ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico, un alquil éster del mismo o una sal no tóxica del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es 5-metil-2-furilo, 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-piridilo o 3-piridilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es 5-metil-2-furilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, que se selecciona entre el grupo que consiste en

- (4) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
- (5) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
- (6) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
- (7) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
- (8) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
- (9) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
- (10) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
- (11) Ácido 3-metoxi-9-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
- (12) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
- (13) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
- (14) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
- (15) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
- (16) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
- (17) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
- (18) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
- (19) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
- (20) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
- (21) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
- (22) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
- (23) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-9,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
- (24) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
- (25) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
- (26) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
- (27) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
- (28) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
- (29) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
- (30) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
- (31) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
- (32) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
- (33) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
- (34) Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
- (35) Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
- (36) Ácido 4-[7-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-iloximetil]benzoico,
- (37) Ácido 4-[7-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-1,2, 3, 4-tetrahidronaftalen-6-iloximetil]benzoico,
- (38) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
- (39) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,9-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,

- (40) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida
 (41) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 (42) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 (43) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 5 (44) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 (45) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(5-metil-2-furil)sulfonilamida,
 (46) Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 10 (47) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (48) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (49) Ácido 4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (50) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (51) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 15 (52) Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (53) Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]-2-naftiloximetil]benzoico,
 (55) Ácido 3-metil-4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-metil-2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (56) Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (57) Alcohol 4-[6-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbencílico,
 20 (59) Ácido 4-[6-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (60) Ácido 4-[6-[N-metil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (61) Ácido 4-[6-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (62) Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (63) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metil-benzoico,
 25 (64) Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-metil-2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (65) Ácido 9-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (66) Ácido 4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (67) Ácido 3-metil-4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (68) Ácido 3-metil-4-[6-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 30 (70) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 (71) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilaminolfenoximetil]benzoico,
 (72) Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (73) Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (74) Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 35 (75) Ácido 9-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 (76) Ácido 3-metil-4-[3-[N-isopropil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 (77) Ácido 3-metil-4-[3-[N-isobutil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 (78) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]fenoximetil]benzoico,
 (80) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 40 (81) Ácido 9-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-propilamino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (82) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(5-metil-2-furilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (83) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsofonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (84) Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (85) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsofonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 45 (86) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsofonil)amino]fenoximetil]benzoico,
 (87) Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-metil-2-furilsofonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico y
 (88) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(5-metil-2-furilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es 2-tiazolilo o 5-metil-2-tiazolilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 5, que se selecciona entre el grupo que consiste en

- (7) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (12) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 55 (13) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (14) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (16) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (17) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-9-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (22) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 60 (23) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (24) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (26) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (27) Ácido 3-metil-9-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (28) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 65 (29) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (30) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,

- (31) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (32) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (33) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 (36) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (37) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (38) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (39) Ácido 3-dimetil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (40) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 (41) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (42) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (43) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (46) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (47) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (48) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (49) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (50) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (51) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (52) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (53) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (54) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (55) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (56) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (57) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (58) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (59) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (60) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (61) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-(4-metil-2-tiazolil)sulfonilamida,
 (62) Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (63) Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (64) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (65) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (66) Ácido 3-metil-4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (68) Ácido 3-metil-4-[2-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (69) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (71) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (72) Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (73) Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (74) Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (75) Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (76) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (77) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (78) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (79) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (80) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (81) Ácido 4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (82) Ácido 4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (83) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (84) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (85) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (86) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (87) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isopropil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (88) Ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (89) Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]benzoico,
 (90) Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]benzoico,
 (91) Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (92) Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(2-(4-metiltiazolil)sulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (93) Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 (94) Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]cinámico,
 (96) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (97) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-propil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,

- (98) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (99) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 (100) Ácido 4-[4,5-dimetil-2-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]fenoximetil]-3-metilbenzoico,
 5 (101) Ácido 4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (102) Ácido 4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (103) Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (104) Ácido 4-[3-[N-isobutil-N-(2-(4-metiltiazolil)sulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 (105) Ácido 4-[3-[N-isopropil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]naftalen-2-iloximetil]-3-metilbenzoico,
 10 (106) Ácido 4-[6-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (107) Ácido 4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]benzoico,
 (110) Ácido 4-[6-[N-etil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,
 (111) Ácido 3-metil-4-[6-[N-(2-metil-2-propenil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (112) Ácido 4-[6-[N-ciclopropilmetil-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,
 15 (113) Ácido 3-metil-4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-(2-propenil)amino]indan-5-iloximetil]cinámico,
 (114) Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]-3-metilcinámico,
 (115) Ácido 3-metil-4-[6-[N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)-N-propilamino]indan-5-iloximetil]cinámico y
 (116) Ácido 4-[6-[N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(4-metil-2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico.
- 20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es 2-piridilo o 3-piridilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 7, que se selecciona entre el grupo que consiste en
- 25 (3) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isopropil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (4) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (5) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]benzoico,
 (6) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (9) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 30 (10) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (12) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (13) Ácido 3-metoxi-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (14) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (15) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 35 (18) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]benzoico,
 (19) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]benzoico,
 (21) Ácido 4-[2-[N-isopropil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (22) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4-metil-5-clorofenoximetil]cinámico,
 (23) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(2-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (24) Ácido 4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 40 (25) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (27) Ácido 3-cloro-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4,5-dimetilfenoximetil]cinámico,
 (28) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (29) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (30) N-[4-cloro-5-metil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 45 (31) N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (32) N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-3-piridilsulfonilamida,
 (33) N-[4,5-dimetil-2-[2-cloro-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida;
 (34) Ácido 3-metil-4-[2-[N-isobutil-N-(3-piridilsulfonil)amino]-4-cloro-5-metilfenoximetil]cinámico,
 (35) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 50 (36) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (37) N-[4,5-dimetil-2-[4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (39) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 (40) N-[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (41) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 55 (42) N-[4,5-dimetil-2-[2-metil-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-3-piridilsulfonilamida,
 (43) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida,
 (44) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-tetrazolil)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida,
 (45) N-[9,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isobutil-2-piridilsulfonilamida y
 (46) N-[4,5-dimetil-2-[2-metoxi-4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilmetiloxi]fenil]-N-isopropil-2-piridilsulfonilamida.
- 60 9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, un éster alquílico del mismo o una sal no tóxica del mismo para uso como un antagonista del receptor EP₁.
10. Un compuesto que es ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico, un éster alquílico del mismo o una sal no tóxica del mismo para uso como un antagonista del receptor EP₁.
- 65

11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, en el que la enfermedad que es susceptible de prevención y/o tratamiento por el antagonista del receptor EP₁ es algia, pirexia (inducción de fiebre), polaquiuria (micción frecuente), acraturesis (incontinencia urinaria), síndrome de enfermedad del tracto urinario inferior o cáncer.
- 5 12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, un éster alquílico del mismo o una sal no tóxica del mismo como ingrediente activo.
13. Una composición farmacéutica que comprende ácido 3-metil-4-[6-[N-isobutil-N-(2-tiazolilsulfonil)amino]indan-5-iloximetil]benzoico, un éster alquílico del mismo o una sal no tóxica del mismo como ingrediente activo.