

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 103**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/76** (2006.01)  
**C07D 239/10** (2006.01)  
**C07D 263/22** (2006.01)  
**C07D 265/32** (2006.01)  
**C07D 207/267** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08716565 .0**  
96 Fecha de presentación: **15.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2142504**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2010**

54 Título: **ÁCIDOS DICARBOXILICOS SUSTITUIDOS CON LACTAMA Y SU USO.**

30 Prioridad:  
**29.03.2007 DE 102007015034**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.02.2012**

73 Titular/es:  
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:  
**HAHN, Michael;  
BECKER, Eva-Maria;  
KNORR, Andreas;  
SCHNEIDER, Dirk;  
STASCH, Johannes-Peter;  
SCHLEMMER, Karl-Heinz;  
WUNDER, Frank y  
LANG, Dieter**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 103 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Ácidos dicarboxílicos sustituidos con lactama y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de ácido dicarboxílico sustituidos con lactama, a procedimientos para su preparación así como a su uso para la producción de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en las células de mamífero es el guanilato ciclasa (cGMP). Junto con monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/cGMP. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de cGMP a partir de guanilato trifosfato (GTP). Los representantes conocidos hasta el momento de esta familia pueden dividirse en dos grupos tanto según características estructurales como según el tipo de ligandos: las guanilato ciclasas particuladas, estimulables por péptidos natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles, estimulables por NO. Las guanilato ciclasas solubles están compuestas por dos subunidades y contienen con toda probabilidad un grupo hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Esto tiene un significado central para el mecanismo de activación. NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así aumentar claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones libres de grupo hemo no pueden estimularse mediante NO. También el monóxido de carbono (CO) puede atacar al átomo central de hierro del grupo hemo, siendo la estimulación mediante CO claramente menor que la estimulación mediante NO.

Mediante la formación de cGMP y la regulación resultante de ello de fosfodiesterasas, canales de iones y proteínas cinasa, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en distintos procesos fisiológicos, especialmente en la relajación y proliferación de las células del músculo liso, de la agregación y adhesión plaquetarias y de la transmisión de señales neuronales, así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones fisiopatológicas puede suprimirse el sistema NO/cGMP, lo que puede conducir por ejemplo a hipertensión arterial, a una activación plaquetaria, a una proliferación celular aumentada, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO que va dirigida a influir sobre la ruta de señales de cGMP en organismos para las enfermedades de este tipo es un planteamiento prometedor debido a la elevada eficacia que cabe esperar y a los escasos efectos secundarios.

Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se usaban hasta ahora exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en el NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante ataque al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia forma parte de las desventajas decisivas de este modo de tratamiento.

En los últimos años se han descrito algunas sustancias que estimulan directamente la guanilato ciclasa soluble, es decir sin liberación previa de NO, tal como por ejemplo 3-(5'-hidroximetil-2'-furyl)-1-bencilindazol [YC-1, Wu y col., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch y col., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681], Fettsäuren [Goldberg y col., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279], hexafluorofosfato de difenilyodonio [Pettibone y col., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307], isoliquiritigenina [Yu y col., Br. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587], así como distintos derivados de pirazol sustituidos (documento WO 98/16223, documento WO 98/16507 y documento WO 98/23619).

Los estimuladores de la guanilato ciclasa solubles descritos anteriormente estimulan la enzima o bien directamente a través del grupo hemo (monóxido de carbono, monóxido de nitrógeno o hexafluorofosfato de difenilyodonio) mediante interacción con el centro de hierro del grupo hemo y una modificación de la conformación que resulta de ello, que conduce al aumento de la actividad enzimática [Gerzer y col., FEBS Lett. 132 (1981), 71] o a través de un mecanismo dependiente del grupo hemo, que es independiente de NO, pero que conduce a una potenciación del efecto estimulante de NO o CO [por ejemplo YC-1, Hoenicka y col., J. Mol. Med. 77 (1999) 14; o los derivados de pirazol descritos en los documentos WO 98/16223, WO 98/16507 y WO 98/23619].

El efecto estimulante defendido en la bibliografía de isoliquiritigenina y de ácidos grasos, tales como por ejemplo de ácido araquidónico, prostaglandina-endoperóxidos y ácido graso-hidroperóxidos no pudo confirmarse sobre la guanilato ciclasa soluble [véase por ejemplo Hoenicka y col., J. Mol. Med. 77 (1999), 14].

Si se elimina el grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, la enzima muestra aún una actividad basal catalíticamente detectable, es decir se sigue formando cGMP. La actividad basal catalítica restante de la enzima libre de grupo hemo no puede estimularse mediante ninguno de los estimuladores conocidos mencionados anteriormente.

Se ha descrito una estimulación de guanilato ciclasa soluble libre de grupo hemo mediante protoporfirina IX [Ignarro y col., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35]. No obstante, la protoporfirina IX puede considerarse un mímico del aducto NO-hemo, por lo que la adición de protoporfirina IX a la guanilato ciclasa soluble debería conducir a la formación de una estructura de la enzima correspondiente a una guanilato ciclasa soluble que contiene grupo hemo estimulada por NO. Esto se evidencia también por el hecho de que se aumenta el efecto estimulante de la protoporfirina IX mediante el estimulador YC-1 independiente de NO, pero dependiente del grupo hemo, descrito anteriormente

[Mülsch y col., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47].

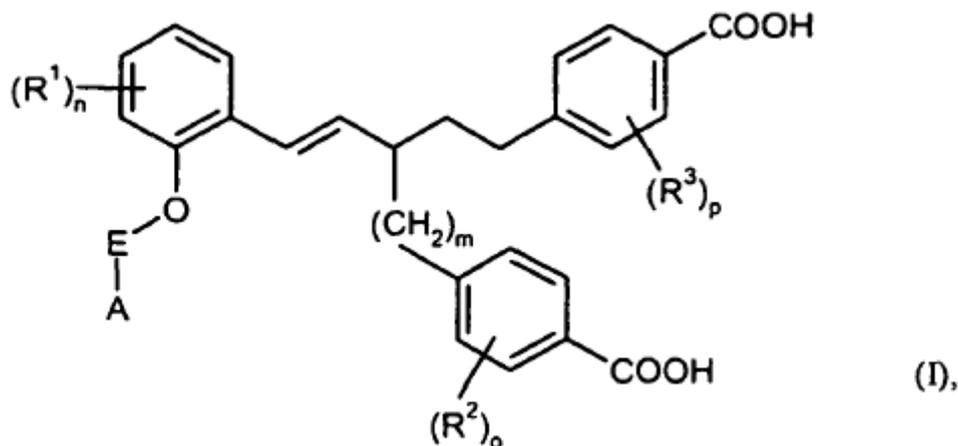
Al contrario que los estimuladores descritos anteriormente de la guanilato ciclasa soluble, los compuestos de la presente invención pueden activar la forma de la guanilato ciclasa tanto que contiene grupo hemo como la forma libre de grupo hemo. Es decir, en el caso de estos nuevos activadores, la estimulación de la enzima transcurre a través de una ruta independiente del grupo hemo, lo que también se evidencia porque los nuevos activadores por un lado no muestran ningún efecto sinérgico con No en la enzima que contiene grupo hemo y, por otro lado, no puede bloquearse el efecto de estos activadores novedosos mediante el inhibidor dependiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3-a)-quinoxalin-1-ona (ODQ) [Schmidt y col., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552; Stasch y col., Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

En el documento EP 0 341 551-A1 se dan a conocer derivados de ácido alquénico como antagonistas de leucotrienos para el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio y respiratorio. En los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510 se describen derivados de ácido dicarboxílico o de ácido aminodicarboxílico como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. No obstante, se mostró que estos compuestos presentan desventajas en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, tal como especialmente una baja biodisponibilidad y/o solamente una corta duración de la acción tras la administración oral.

Por tanto, era objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que actuaran como activadores de la guanilato ciclasa soluble, pero que no presentaran las desventajas expuestas anteriormente de los compuestos del estado de la técnica.

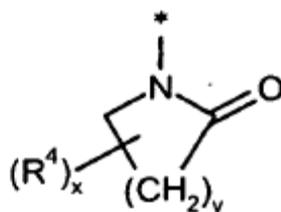
Este objetivo se consigue mediante los compuestos descritos en la presente invención. Estos compuestos se caracterizan estructuralmente, en comparación con los compuestos del estado de la técnica, por una estructura de núcleo de ácido 3-(carboxibencil)- o 3-(carboxifenil)-5-fenilpent-4-en-1-il-benzoico en junto con una cadena lateral de lactama o similar a lactama.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

A representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el sitio de unión con el grupo E,

R<sup>4</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

x significa el número 0, 1 ó 2, en el que, en el caso de que el sustituyente R<sup>4</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o diferentes, e

y significa el número 2, 3 ó 4, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede intercambiarse por -O- o >N-R<sup>4A</sup>, en el que R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,  
 E representa alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquiniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), que pueden estar sustituidos en cada caso una o varias veces con flúor,  
 5 m representa el número 1 ó 2,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente entre sí representan un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometoxilo, ciano y nitro, y  
 n, o y p independientemente entre sí en cada caso representan el número 0, 1 ó 2, en los que, para el caso de que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> aparezcan varias veces, sus significados en cada caso pueden ser  
 10 iguales o diferentes,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación, no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los componentes estereoisómeros individuales.

Siempre que los compuestos según la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales en el contexto de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero también están incluidas sales, que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etil-diisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos en el contexto de la invención se designan aquellas formas de los compuestos según la invención, que forman un complejo con moléculas de disolvente en estado sólido o líquido mediante coordinación. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que se realiza la coordinación con agua. Como solvatos en el contexto de la presente invención se prefieren hidratos.

Además la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser en sí biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos según la invención (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente).

En el contexto de la presente invención los sustituyentes tienen el siguiente significado, siempre que no se especifique lo contrario:

Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodiilo representan en el contexto de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 6 ó 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcanodiilo de cadena lineal con 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: etano-1,2-diilo (1,2-etileno), etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo (1,4-butileno), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo, pentano-1,5-diilo (1,5-pentileno),

pentano-2,4-diílo, 3-metilpentano-2,4-diílo y hexano-1,6-diílo (1,6-hexileno).

Alquenodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquenodiílo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) representan en el contexto de la invención un resto alquileo divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 6 ó 2 a 4 átomos de carbono y hasta 2 dobles enlaces. Se prefiere un resto alquenodiílo de cadena lineal con 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: eteno-1,1-diílo, eteno-1,2-diílo, propeno-1,1-diílo, propeno-1,2-diílo, propeno-1,3-diílo, but-1-eno-1,4-diílo, but-1-eno-1,3-diílo, but-2-eno-1,4-diílo, buta-1,3-dieno-1,4-diílo, pent-2-eno-1,5-diílo, hex-3-eno-1,6-diílo y hexa-2,4-dieno-1,6-diílo

Alquinodiílo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y alquinodiílo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) representan en el contexto de la invención un resto alquínico divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 6 ó 2 a 4 átomos de carbono y hasta 2 triples enlaces. Se prefiere un resto alquinodiílo de cadena lineal con 2 a 4 átomos de carbono y un triple enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: etino-1,2-diílo, propino-1,3-diílo, but-1-ino-1,4-diílo, but-1-ino-1,3-diílo, but-2-ino-1,4-diílo, pent-2-ino-1,5-diílo, pent-2-ino-1,4-diílo y hex-3-ino-1,6-diílo.

Alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

Alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está unido a través de un grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

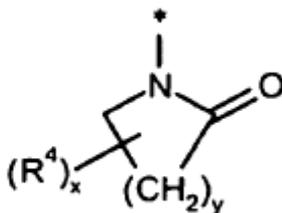
Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro, flúor o bromo, de manera especialmente preferente flúor o cloro.

Cuando los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, siempre que no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención rige que para todos los restos que aparezcan varias veces, su significado es independiente unos de otros. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

Cuando un resto en los compuestos según la invención puede estar sustituido varias veces con flúor, entonces éste incluye en el contexto de la presente invención una perfluoro-sustitución.

En el contexto de la presente invención se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que

A representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el sitio de unión con el grupo E,

R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,

x significa el número 0, 1 ó 2, en el que, en el caso de que el sustituyente R<sup>4</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o diferentes, e

y significa el número 2 ó 3, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede intercambiarse por -O- o >N-R<sup>4A</sup>, en el que R<sup>4A</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,

E representa alcanodiílo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquenodiílo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

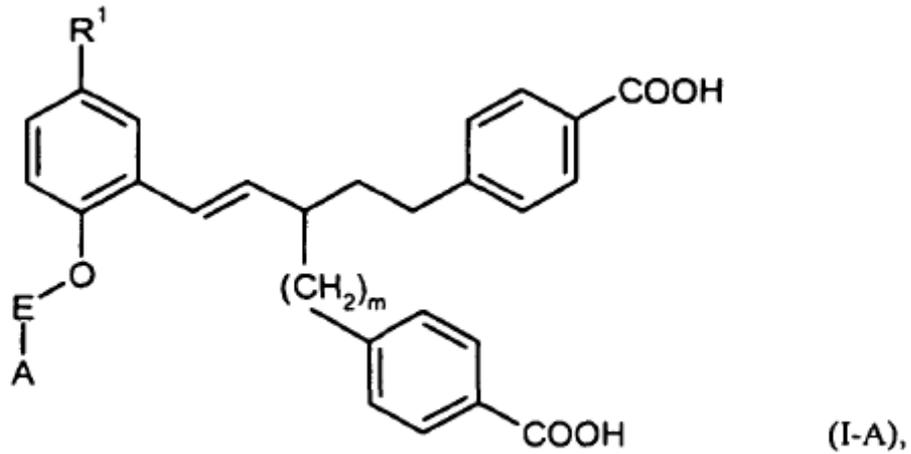
m representa el número 1 ó 2,

R<sup>1</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en cada caso representan flúor, y

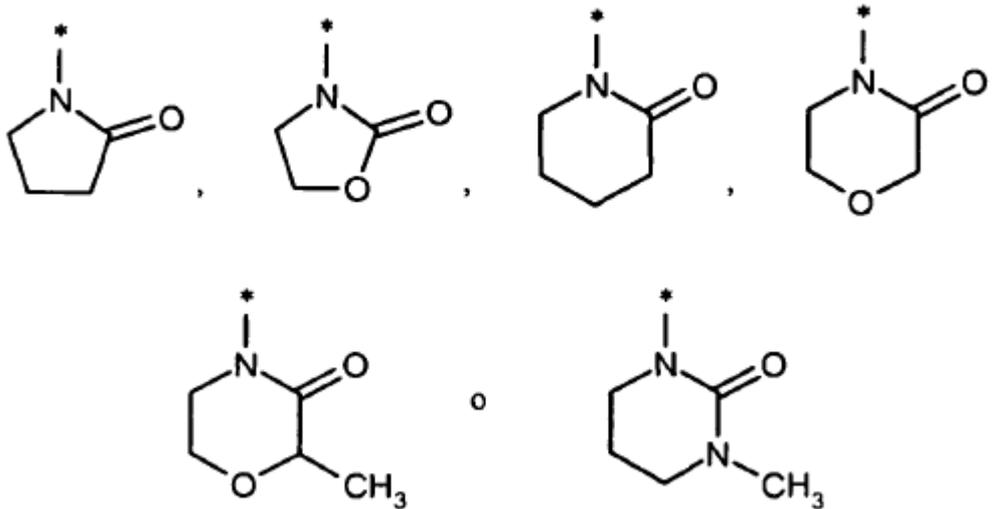
n, o y p independientemente entre sí en cada caso representan el número 0 ó 1, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I-A)



5 en la que

A representa un grupo de fórmula



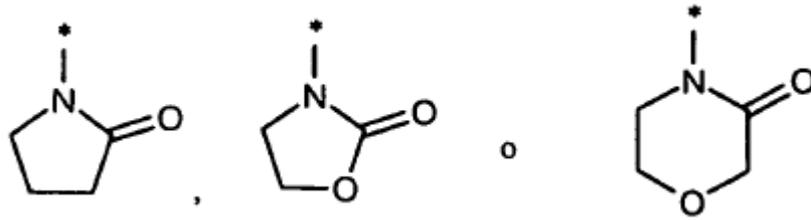
en las que

- 10 \* significa el sitio de unión con el grupo E,  
 E representa 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno o 1,5-pentileno,  
 m representa el número 1 ó 2, y  
 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula (I-A) en la que

- 15 A representa un grupo de fórmula



en la que

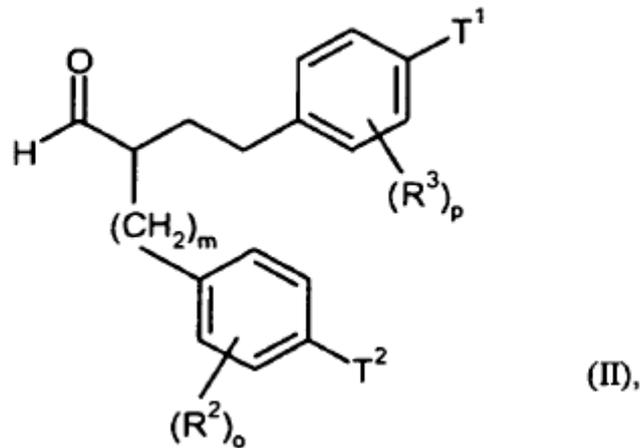
\* significa el sitio de unión con el grupo E,  
 E representa 1,2-etileno, 1,3-propileno o 1,4-butileno,  
 m representa el número 1 ó 2, y  
 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en detalle en las combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de restos se sustituyen de manera aleatoria independientemente de las combinaciones indicadas respectivas de los restos también por definiciones de restos de otras combinaciones.

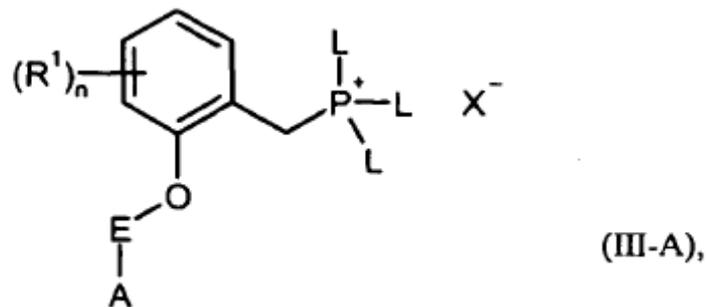
Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los campos preferidos mencionados anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula (I), caracterizado porque compuestos de fórmula (II)



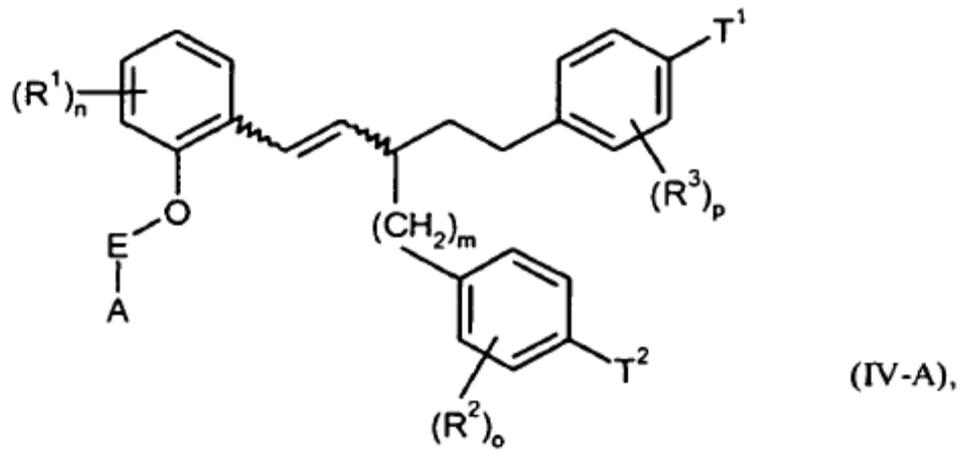
en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, o y p en cada caso tienen los significados indicados anteriormente y T<sup>1</sup> y T<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o bien

[A] se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III-A)



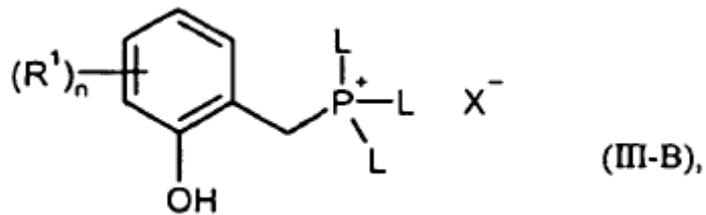
en la que A, E, R<sup>1</sup> y n en cada caso tienen los significados indicados anteriormente y

L representa fenilo u o-, m- o p-tolilo y  
 X representa halogenuro o tosilato,  
 para dar compuestos de fórmula (IV-A)

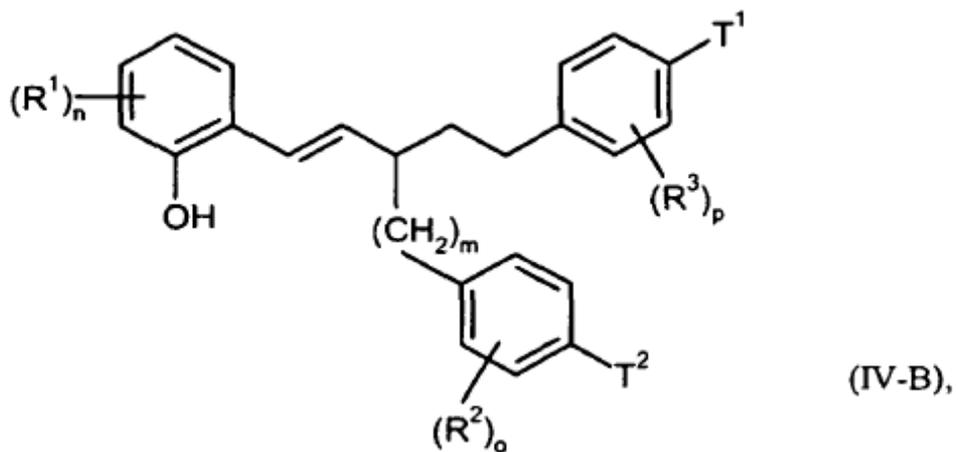


5 en la que A, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n, o, p, T<sup>1</sup> y T<sup>2</sup> en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, o bien

[B] se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III-B)



10 en la que R<sup>1</sup>, n, L y X en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, en primer lugar para dar compuestos de fórmula (IV-B)



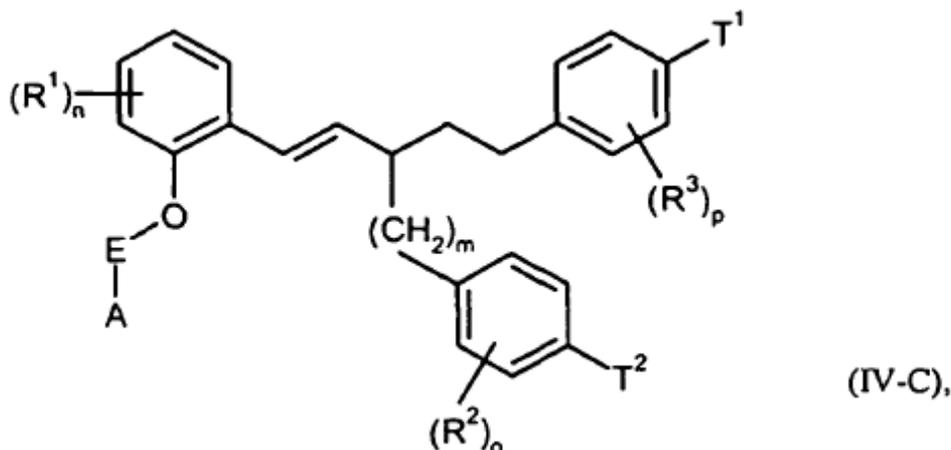
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n, o, p, T<sup>1</sup> y T<sup>2</sup> en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y a continuación se alquilan éstos en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)

15 A-E-Q

(V)

en la que A y E tienen los significados indicados anteriormente y

Q representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, tosilato o mesilato, para dar compuestos de fórmula (IV-C)



5 en la que A, E,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , m, n, o, p,  $T^1$  y  $T^2$  en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,

y se convierten entonces los compuestos resultantes de fórmula (IV-A) o (IV-C) mediante hidrólisis de los grupos éster  $T^1$  y  $T^2$  en los ácidos dicarboxílicos de fórmula (I)

10 y los compuestos de fórmula (I) se separan eventualmente según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o eventualmente se hacen reaccionar con los (i) disolventes correspondientes y/o (ii) bases o ácidos para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (III-A)  $\rightarrow$  (IV-A) y (II) + (III-B)  $\rightarrow$  (IV-B) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa tetrahydrofurano mezclado con hexano.

15 Como bases para estas etapas de procedimiento son adecuadas las bases habituales para una reacción de Wittig. A éstas pertenecen especialmente bases fuertes tales como n-, sec- o terc-butillitio, diisopropilamida de litio (LDA) o bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio. Se prefiere n-butillitio.

Las reacciones (II) + (III-A)  $\rightarrow$  (IV-A) y (II) + (III-B)  $\rightarrow$  (IV-B) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de -78 °C a +20 °C, preferentemente a de -20 °C a +10 °C.

20 Opcionalmente, mezclas *cis/trans* del compuesto (IV-A) que aparecen durante la reacción (II) + (III-A)  $\rightarrow$  (IV-A) pueden separarse del compuesto (I) en esta etapa o en la etapa siguiente, según procedimientos habituales, por ejemplo mediante cromatografía. La reacción (II) + (III-B)  $\rightarrow$  (IV-B) transcurre por regla general de manera transselectiva.

25 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IV-B) + (V)  $\rightarrow$  (IV-C) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU) o N-metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan acetonitrilo, dimetilformamida, dioxano o tolueno.

30 Bases adecuadas para esta etapa de procedimiento son especialmente carbonato de sodio, de potasio o de cesio, hidruro de sodio o potasio, diisopropilamida de litio o n-butillitio. Preferentemente se usa carbonato de potasio o de cesio o hidruro de sodio.

La reacción (IV-B) + (V)  $\rightarrow$  (IV-C) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +50 °C a +120 °C.

35 La hidrólisis de los grupos éster  $T^1$  y  $T^2$  en las etapas de procedimiento (IV-A)  $\rightarrow$  (I) y (IV-C)  $\rightarrow$  (I) se realiza según procedimientos habituales, tratando los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiéndose, en el caso de estas últimas las sales generadas en primer lugar mediante tratamiento con ácido, en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de los ésteres terc-butílicos, la escisión del éster se realiza preferentemente con ácidos.

En el caso de grupos  $T^1$  y  $T^2$  diferentes, la hidrólisis puede llevarse a cabo eventualmente de manera simultánea en una reacción en un solo recipiente o en dos etapas de reacción separadas.

5 Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para una escisión del éster. A éstos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n- butanol o terc-butanol, o éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetil éter, u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis del éster básica se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético se usa preferentemente diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno se usa preferentemente tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano o agua.

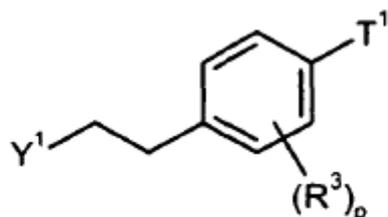
10 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A éstas pertenecen preferentemente hidróxidos de alcalinos o de alcalinotérreos tales como por ejemplo hidróxido de sodio, de litio, de potasio o de bario, o carbonatos de alcalinos o de alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, de potasio o de calcio. Se prefieren especialmente preferente hidróxido de sodio, de potasio o de litio.

15 Como ácidos son adecuados para la escisión del éster en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas eventualmente con la adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres terc-butílicos y ácido clorhídrico en el caso de los ésteres metílicos.

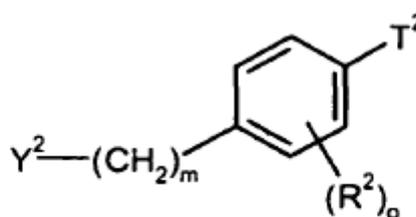
20 La escisión del éster se realiza en general en un intervalo de temperatura desde 0 °C hasta +100 °C, preferentemente a de +20 °C a +60 °C.

Las reacciones mencionadas pueden llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo desde 50 kPa a 500 kPa). En general, se trabaja en cada caso a presión normal.

25 Los aldehídos de fórmula (II) pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía por ejemplo a través de una alquilación en dos veces de ésteres dialílicos de ácido masónico con compuestos de fórmulas (VI) y (VII)



(VI)

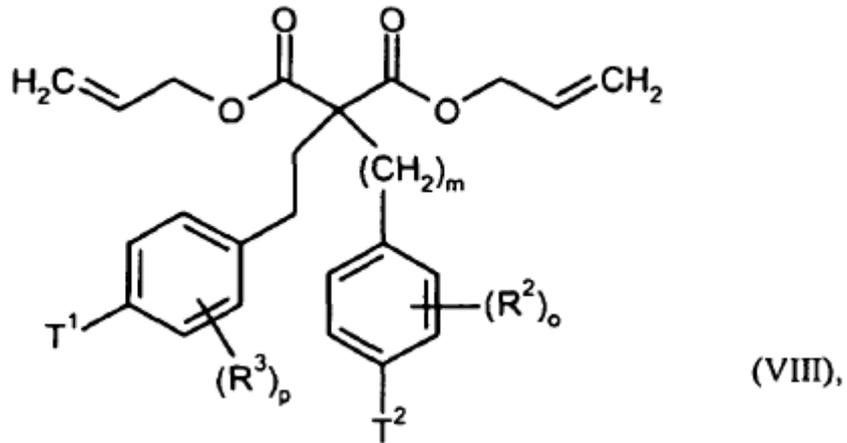


(VII)

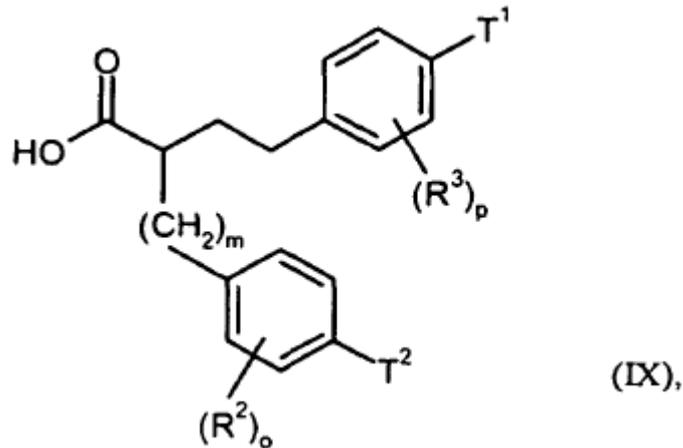
en las que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $T^1$  y  $T^2$  en cada caso tienen los significados indicados anteriormente e

$Y^1$  y  $Y^2$  son iguales o diferentes y representan un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, mesilato o tosilato,

30 para dar compuestos de fórmula (VIII)

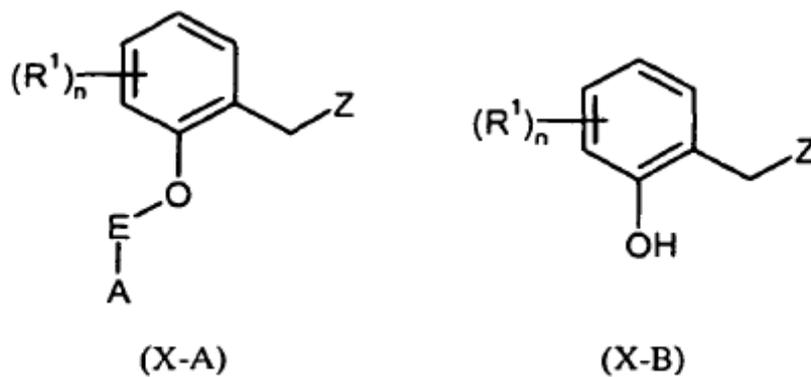


en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $T^1$  y  $T^2$  en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, posterior escisión del éster para dar compuestos de fórmula (IX)



- 5 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $T^1$  y  $T^2$  en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y siguiente reducción de grupo ácido carboxílico (véanse también los siguientes esquemas de reacción 1 y 3).

Los compuestos de fórmulas (III-A) y (III-B) pueden obtenerse según procedimientos conocidos en la bibliografía mediante la reacción de compuestos de fórmula (X-A) o (X-B)



- 10 en las que  $A$ ,  $E$ ,  $R^1$  y  $n$  en cada caso tienen los significados indicados anteriormente y  $Z$  representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno o tosilato, o representa hidroxilo,

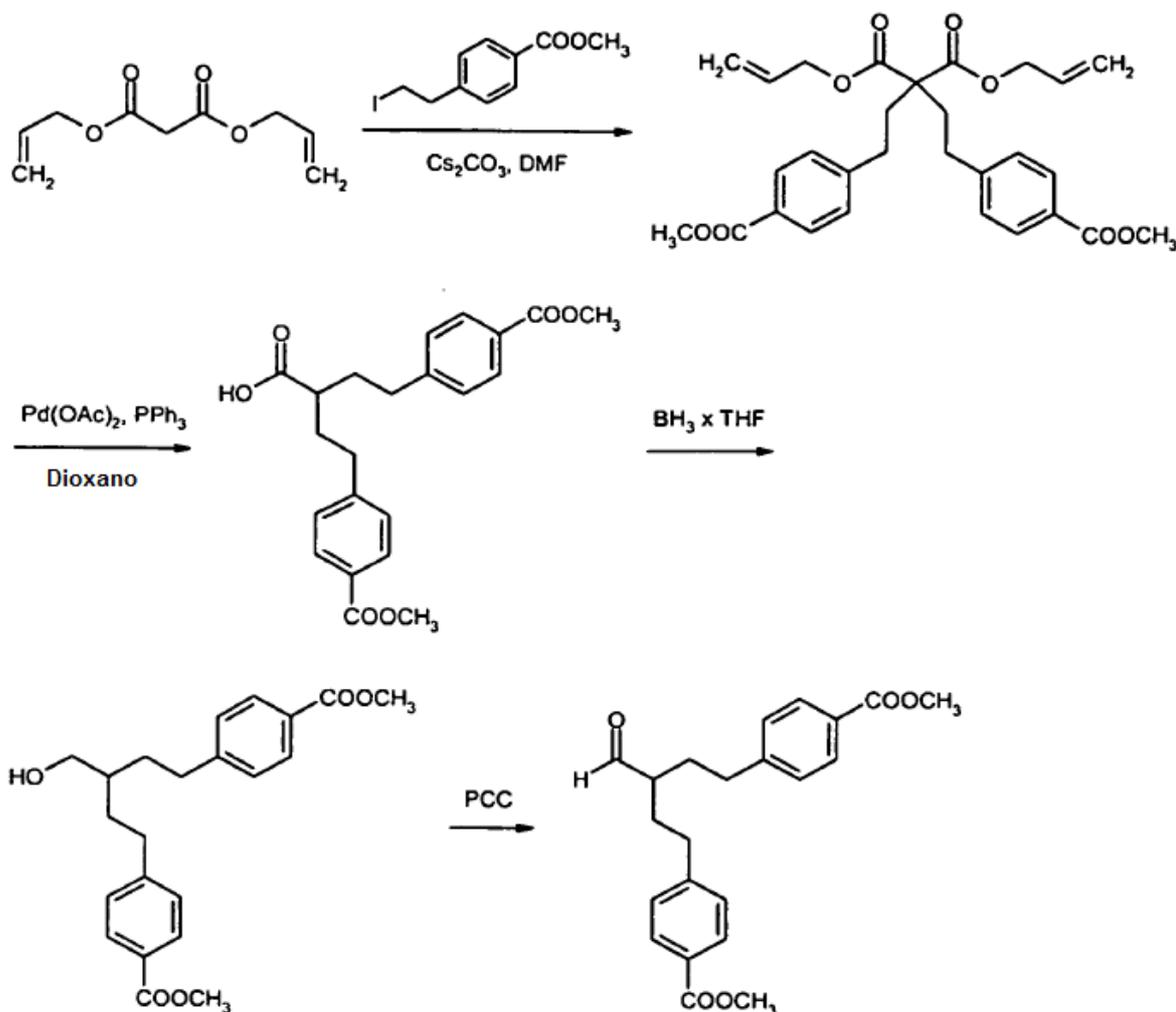
con por ejemplo trifenilfosfina o (en el caso de Z = OH) bromhidrato de trifenilfosfina (véase también el siguiente esquema de reacción 5).

5 Los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII), (X-A) y (X-B) están comercialmente disponibles, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (X-A) pueden obtenerse por ejemplo de manera análoga a la etapa de procedimiento (IV-B) + (V) → (IV-C) mediante alquilación de compuestos de fórmula (XB), en la que Z representa hidroxilo, con un compuesto de fórmula (V) (véase el esquema de reacción 5).

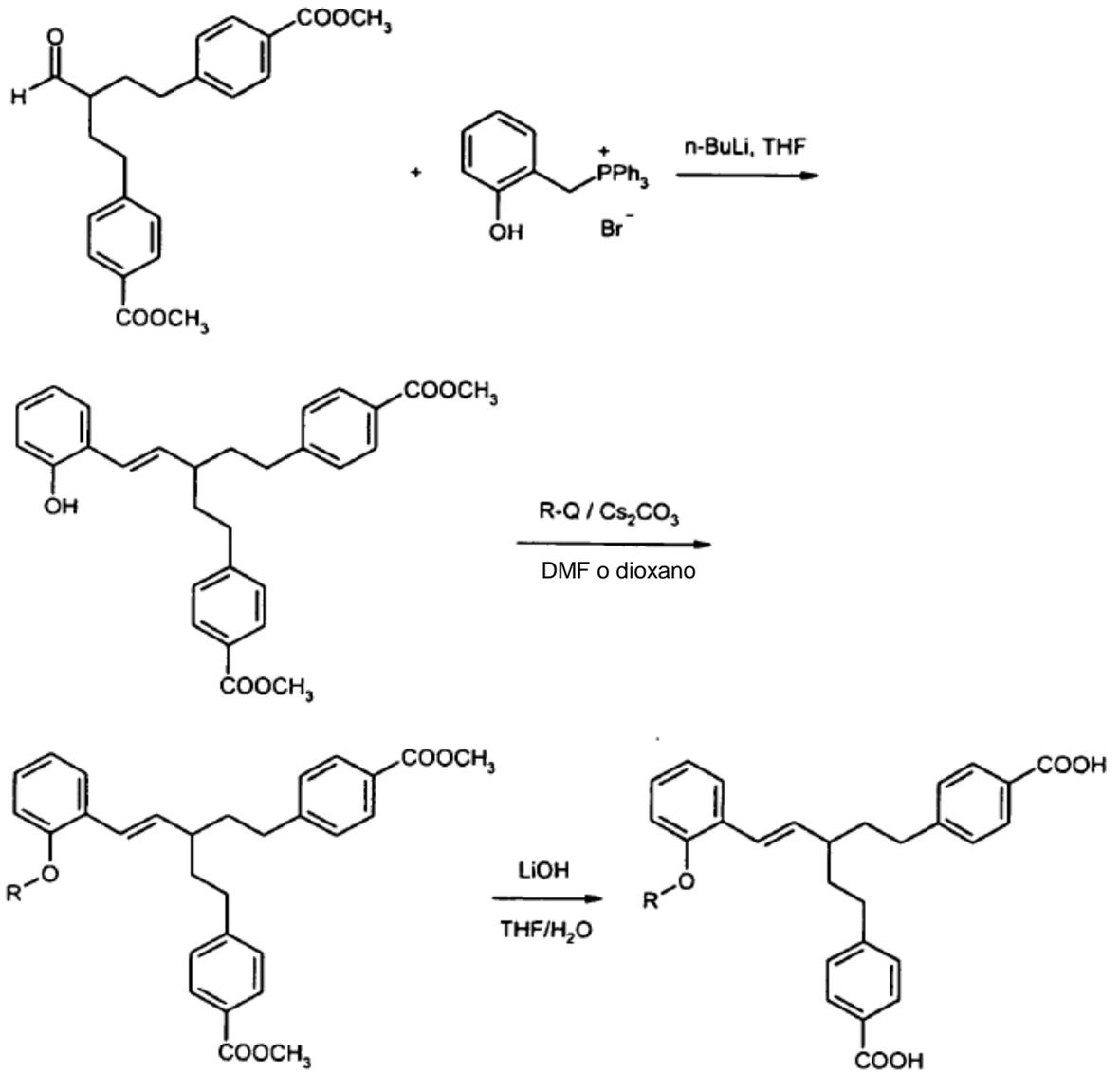
10 Una separación de los compuestos según la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes eventualmente, según conveniencia, puede realizarse ya en la etapa de los compuestos (IV-A), (IV-B), (IV-C) o (IX), que entonces se hacen reaccionar adicionalmente de forma separada de manera correspondiente a la secuencia de procedimientos descrita previamente. Una separación de este tipo de los estereoisómeros puede llevarse a cabo según procedimientos habituales, conocidos por el experto; preferentemente se usan procedimientos cromatográficos o una separación a través de sales diastereoméricas.

15 La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

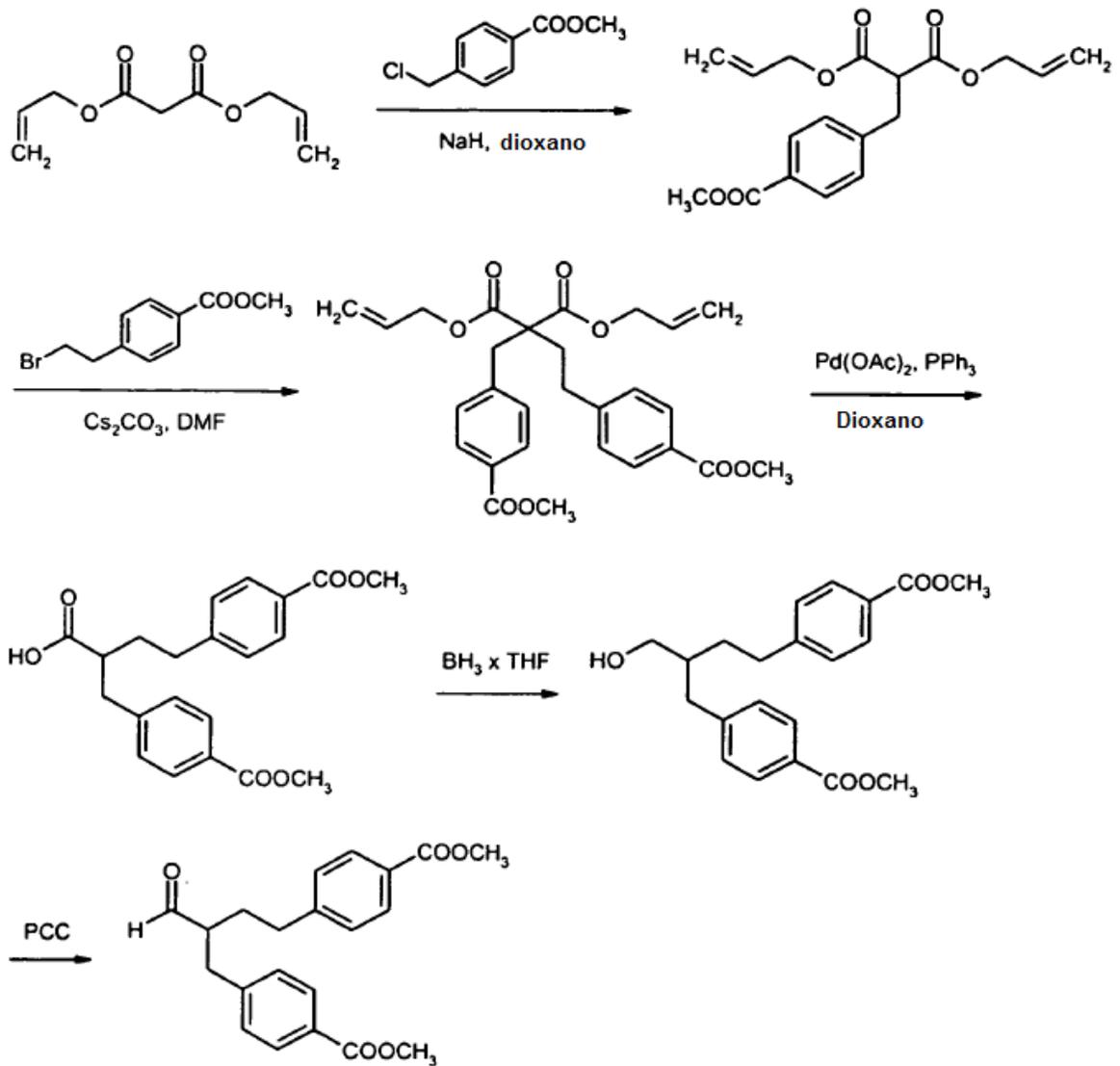
**Esquema 1**



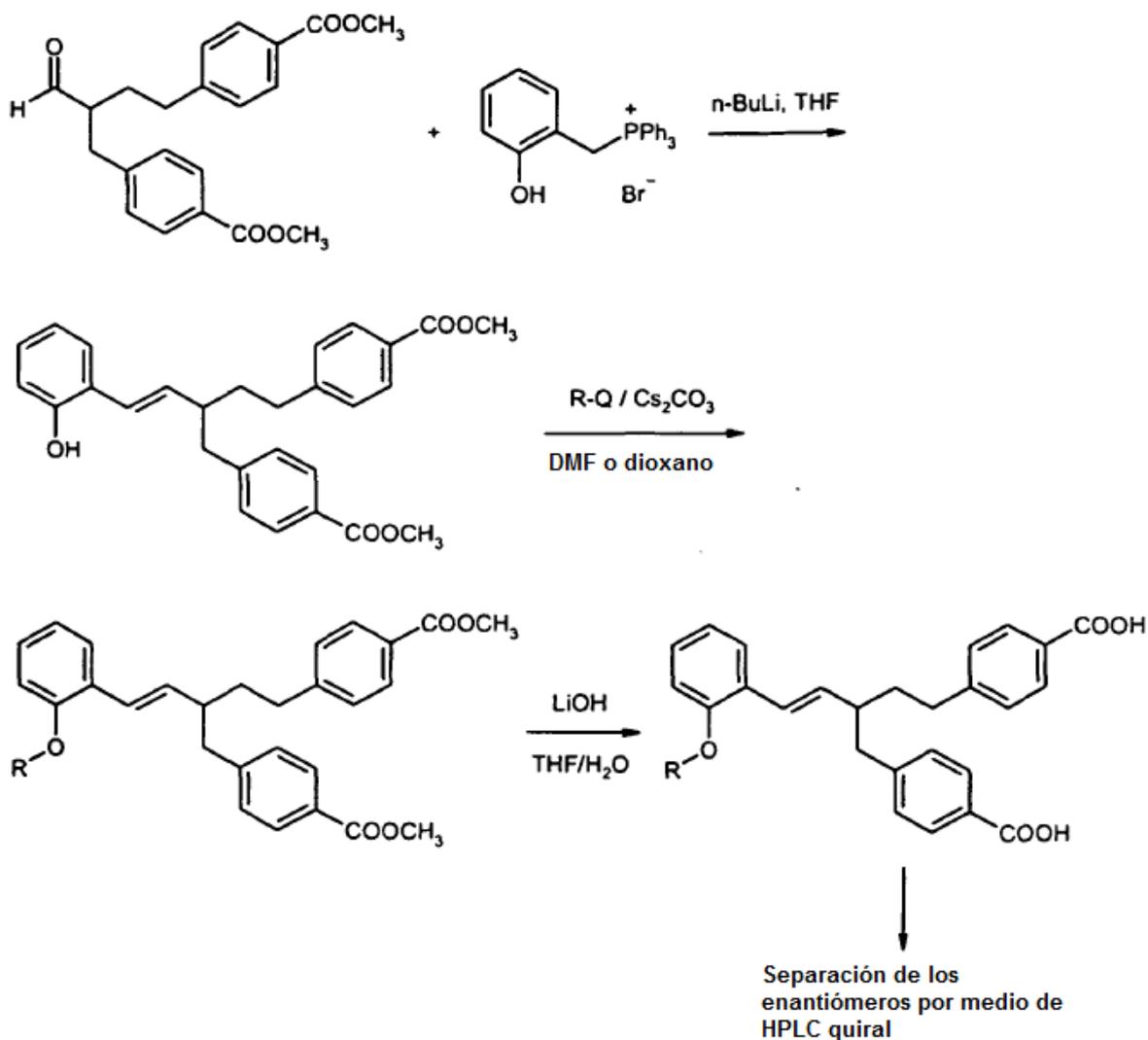
Esquema 2



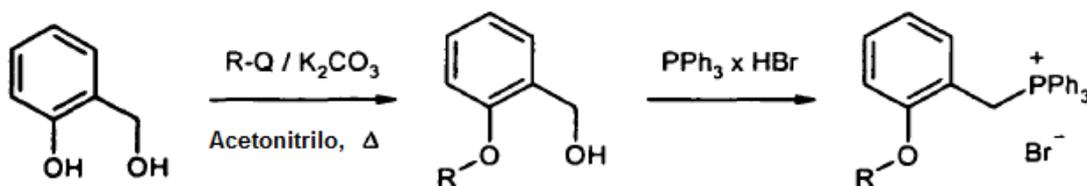
## Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



[Abreviaturas: Ac = acetilo;  $\text{BH}_3 \times \text{THF}$  = complejo de borano-tetrahidrofurano; Bu = butilo; DMF = dimetilformamida; PCC = clorocromato de piridinio; Ph = fenilo; Q = grupo saliente, por ejemplo halógeno; THF = tetrahidrofurano].

5 Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

Como característica especial y sorprendente, los compuestos de la presente invención presentan propiedades farmacocinéticas ventajosas tales como por ejemplo una elevada biodisponibilidad y/o una duración de la acción prolongada tras la administración oral.

10 Los compuestos según la invención conducen a una relajación de los vasos, a una inhibición de la agregación de trombocitos y a una hipotensión así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados a través de una activación directa de la guanilato ciclasa soluble y un aumento de cGMP intracelular.

Por tanto, los compuestos según la invención pueden usarse en fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como por ejemplo para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardiaca, angina de pecho estable e inestable, hipertonía pulmonar, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, derrame cerebral, ataques transitorios e isquémicos, trastornos circulatorios periféricos, para evitar reestenosis tales como tras terapias trombolíticas, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (ACTP) y bypass así como para el tratamiento de arteriosclerosis, enfermedades asmáticas, enfermedades de sistema genitourinario tales como por ejemplo hipertrofia de próstata, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia, se osteoporosis, glaucoma y gastroparesia.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para el tratamiento de fenómenos de Raynaud primarios y secundarios, de alteraciones de la microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis así como de enfermedades reumáticas.

Los compuestos según la invención son adecuados también para el tratamiento de síndromes de dificultad respiratoria y enfermedades pulmonar obstructivas crónicas (EPOC), de insuficiencia renal aguda y crónica así como para el fomento de la cicatrización.

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central, que se caracterizan por alteraciones del sistema NO/cGMP. Especialmente son adecuados para mejorar la aprehensión, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memoria tras trastornos cognitivos, tal como aparecen especialmente en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "deterioro cognitivo leve", trastornos de memoria y de aprendizaje asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia, que aparece tras ataques isquémicos ("demencia tras accidente cerebrovascular"), traumatismo craneoencefálico postraumático, trastornos de concentración generales, trastornos de concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración del tálamo, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia en el VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de pánico, de tensión y de depresión, disfunciones sexuales relacionadas con el sistema nervioso central y trastornos del sueño así como para la regulación de trastornos patológicos de la toma de alimentos, estimulantes y sustancias adictivas.

Además los compuestos según la invención son adecuados también para la regulación de hemorragia cerebral y representan agentes eficaces para combatir las migrañas. También son adecuados para la profilaxis y para combatir las consecuencias de infartos cerebrales (apoplejía cerebral) tales como apoplejía, isquemias cerebrales y del traumatismo craneoencefálico. Asimismo los compuestos según la invención pueden usarse para combatir estados de dolor.

Además, los compuestos según la invención tienen efecto antiinflamatorio y pueden usarse por tanto como agentes antiinflamatorios.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la producción de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden usarse solos o según sea necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas previamente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, isosorbida mononitrato, isosorbida dinitrato, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (cGMP), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- estimuladores de la guanilato ciclasa independientes de NO pero dependientes del grupo hemo, tales como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;

- principios activos que disminuyen la presión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de la endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
- 5 • los principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores
- 10 poliméricos de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

Por agentes de acción antirombótica se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

15 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o Clexane.

20 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BAY 59-7939, DU-176b, fidexaban, razaxaban, rondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

25 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

30 Por agentes que reducen la presión arterial se entienden preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de los diuréticos.

35 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptores alfa-1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.

40 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

45 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la angiotensina An, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol o trandoprilol.

50 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-

800.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.

- 5 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida.

Por los agentes que modifican el metabolismo lipídico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterolina tales como inhibidores de HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, 10 inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterolina, adsorbedores poliméricos de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de las lipoproteína (a).

15 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna contra CETP (Avant).

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores tiroideos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

20 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

25 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

30 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT- 130.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

35 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

40 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterolina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

45 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un adsorbedor polimérico de ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestGel o colestimida.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

50 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabene cálcico (IQ-1027) o ácido nicotínico.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención,

habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

5 Los compuestos según la invención pueden actuar de manera sistémica y/o local. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía dérmica, por vía transdérmica, por vía conjuntiva, por vía ótica o como implante o endoprótesis.

Para estos modos de administración los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

10 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica, que desprenden los compuestos según la invención rápidamente y/o modificados, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

15 La administración parenteral puede producirse sin pasar por una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intracardiaca, por vía intraespinal o por vía intralumbar) o incluyendo una reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras preparaciones para inyección y para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

20 Para los otros modos de administración son adecuados por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos de aplicación lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos de dispersión, implantes o endoprótesis.

Se prefieren la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral y la administración intravenosa.

30 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración expuestas. Esto puede producirse de manera en sí conocida mediante el mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectación (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

35 En general ha resultado ser ventajoso, administrar, en el caso de la administración parenteral, desde aproximadamente 0,001 hasta 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces. En el caso de la administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

40 A pesar de ello eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, modo de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y punto de tiempo o intervalo en los que se realiza la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente para arreglarse con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe sobrepasarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable dividir éstas en varias monodosis a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

45 Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen.

## A. Ejemplos

### Abreviaturas:

abs. Absoluto  
ac. acuoso

	Ej.	ejemplo
	IQ	ionización química (en EM)
	CCF	cromatografía de capa fina
	DCI	ionización química directa (en EM)
5	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	ee	exceso enantiomérico
	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
10	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	CG	cromatografía de gases
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión, de alta resolución
15	CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos
	min	minuto(s)
	EM	espectroscopía de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	R <sub>f</sub>	índice de retención (en CCF)
20	TA	temperatura ambiente
	R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectroscopía ultravioleta
	v/v	relación volumen con respecto a volumen (de una solución)

## 25 **Procedimientos de CL/EM:**

### Procedimiento 1 (CL-EM)

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

### Procedimiento 2 (CL-EM)

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

### Procedimiento 3 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

### Procedimiento 4 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 208-400 nm.

### Procedimiento 5 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3 $\mu$  20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 100 % de A  $\rightarrow$  0,2 min 100 % de A  $\rightarrow$  2,9 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,1 min 10 % de A  $\rightarrow$  5,5 min 10 % de A; Horno: 50 °C; Flujo: 0,8 ml/min; Detección UV: 210 nm.

### Procedimiento 6 (CL-EM)

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; Eluyente A: agua + 500  $\mu$ l de ácido fórmico al 50 % / l, Eluyente B:

## ES 2 374 103 T3

acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50 % / 1; Gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; Flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; Horno: 35 °C; Detección UV: 210 nm.

### Procedimiento 7 (CL-EM)

- 5 Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Phenomenex Gemini 3P 30 mm x 3,00 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

### Procedimiento 8 (CL-EM)

- 10 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; Flujo: 2 ml/min; Horno: 40 °C; Detección UV: 208-400 nm.

### Procedimiento 9 (CL-EM)

- 15 Tipo de aparato EM: Waters ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; Flujo: 2 ml/min; Horno: 40 °C; Detección UV: 210 nm.

### Procedimiento 10 (CL-EM)

- 20 Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; Flujo: 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

### Procedimiento 11 (CL-EM)

- 25 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; Columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 mm x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; Flujo: 0,33 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

### **Procedimientos de CG/EM:**

#### Procedimiento 1 (CG-EM)

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; Columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; Flujo constante con helio: 0,88 ml/min; Horno: 60 °C; Entrada: 250 °C; Gradiente: 60 °C (durante 0,30 min), 50 °C/min → 120 °C, 16 °C/min → 250 °C, 30 °C/min → 300 °C (durante 1,7 min).

#### Procedimiento 2 (CG-EM)

- 35 Instrumento: Micromass GCT, GC6890; Columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; Flujo constante con helio: 0,88 ml/min; Horno: 60 °C; Entrada: 250 °C; Gradiente: 60 °C (durante 0,30 min), 50 °C/min → 120 °C, 16 °C/min → 250 °C, 30 °C/min → 300 °C (durante 8,7).

### **Procedimientos de HPLC:**

#### Procedimiento 1 (HPLC)

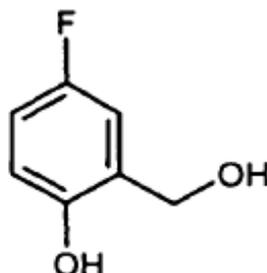
- 40 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; Columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; Eluyente A: 5 ml de HClO<sub>4</sub> (al 70 %) / 1 agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 9 min 90 % de B → 9,2 min 2 % de B → 10 min 2 % de B; Flujo: 0,75 ml/min; Temperatura de la columna: 30 °C; Detección UV: 210 nm.

#### Procedimiento 2 (HPLC)

- 45 Instrumento: HP 1100 con Detección DAD; Columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; Eluyente A: 5 ml de HClO<sub>4</sub> (al 70 %) / agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 15 min 90 % de B → 15,2 min 2 % de B → 16 min 2 % B; Flujo: 0,75 ml/min; Temperatura de la columna: 30 °C; Detección UV: 210 nm.

**Compuestos de partida y productos intermedios:****Ejemplo 1A**

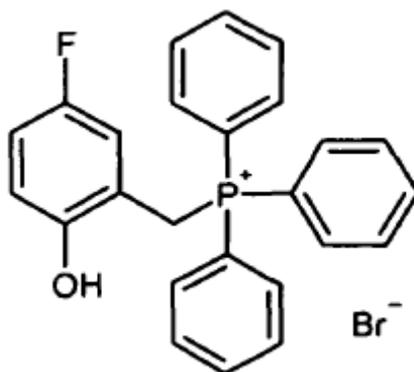
4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenol



- 5 Con exclusión de oxígeno se colocan previamente 27,1 g (159,28 mmol) de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico en 500 ml de THF seco y se enfría hasta 0 °C. A continuación se añade gota a gota lentamente con enfriamiento 238 ml (238 mmol) de una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF y se agita durante 1 hora a 0 °C y después durante la noche a TA. Tras completarse la reacción se mezcla la mezcla madre con solución saturada de cloruro de amonio y se lleva a diclorometano. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se elimina el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica sobre gel de sílice mediante cromatografía (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se aíslan 18,0 g (126,6 mmol, 79 % d. t.) de un sólido incoloro.
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,32 (1H, s), 7,06-7,03 (1H, m), 6,86-6,81 (1H, m), 6,74-6,71 (1H, m), 5,09 (1H, t), 4,45 (2H, d).

**Ejemplo 2A**

Bromuro de (5-fluoro-2-hidroxibencil)(trifenil)fosfonio

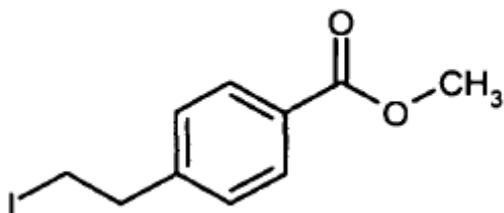


- 18,6 g (130,87 mmol) de 4-fluoro-2-(hidroximetil)fenol y 42,67 g (124,32 mmol) de bromuro de trifenilfosfonio se agitan en 186 ml de acetonitrilo durante 3 h a reflujo. Tras el enfriamiento se separa el residuo generado mediante succión y se seca. Se obtienen 58 g (124 mmol, 100 % d. t.) del compuesto del título.
- 20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,82 (1H, s), 7,95-7,84 (3H, m), 7,79-7,62 (12H, m), 7,02-6,91 (1H, m), 6,75-6,67 (1H, m), 6,66-6,58 (1H, m), 4,90 (2H, d).

**Ejemplo 3A**

Éster metílico del ácido 4-(2-yodoetil)benzoico

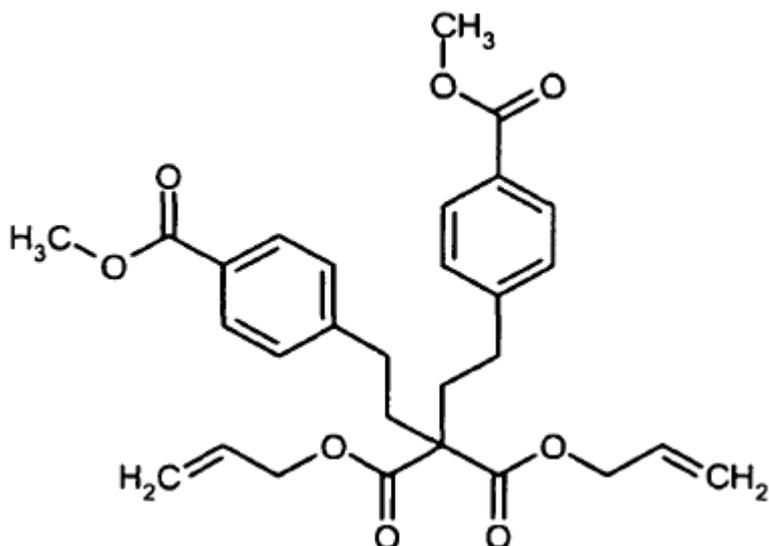


5 Se suspenden 70 g (352,4 mmol) de éster metílico del ácido 4-(2-cloroetil)benzoico [Nº de reg. de CAS. 65787-72-6] y 146,2 g (880,9 mmol) de yoduro de potasio en 800 ml de acetonitrilo y se agita durante tres días a reflujo. Tras completarse la conversión se enfría la solución de reacción, se filtra y el filtrado se concentra a vacío hasta sequedad. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/éster etílico del ácido acético 30:1 → 20:1). Se obtienen 101 g (348,3 mmol, 98,8 % d. t.) de un aceite amarillento.

CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 2,66$  min;  $m/z = 291$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4A

10 Éster dialílico del ácido bis{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}-malónico

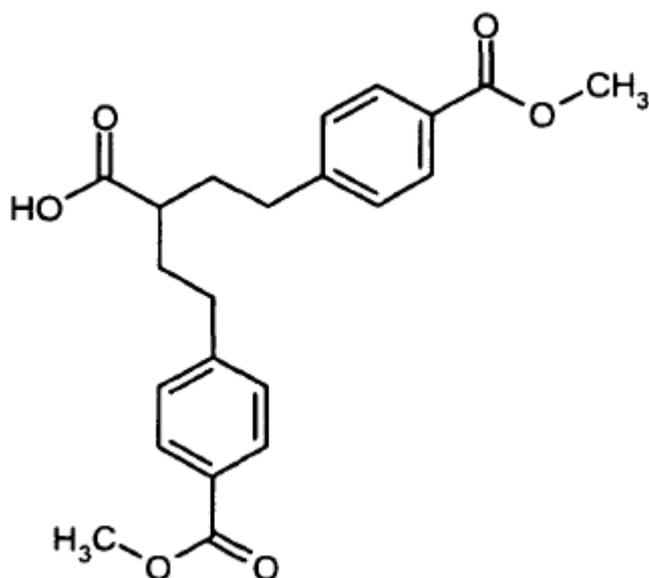


15 Una solución de 10 g (54,3 mmol) de éster dialílico del ácido malónico y 47,25 g (80 % de pureza, 130,3 mmol) de éster metílico del ácido 4-(2-yodoetil)benzoico en 100 ml de DMF se mezcla a temperatura ambiente con 61,9 g (190,02 mmol) de carbonato de cesio y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras completarse la conversión se concentra la solución de reacción hasta sequedad y se lleva el residuo a 100 ml de agua y 100 ml de dietil éter. La fase acuosa se extrae cinco veces con dietil éter y se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/éster etílico del ácido acético 10:1 → 5:1). Se obtienen 22,64 g (44,52 mmol, 82 % d. t.) de un aceite amarillento.

20 CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 3,14$  min;  $m/z = 509$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5A

Ácido 4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-2-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}butanoico



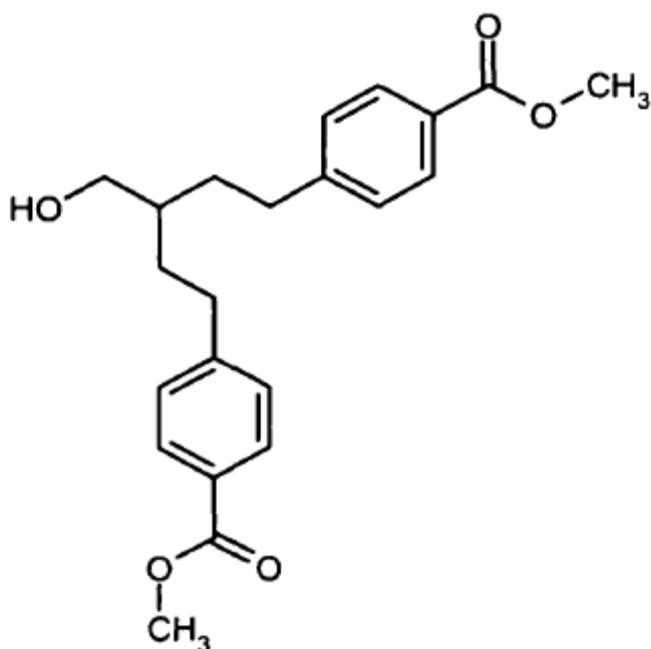
Una solución de 22,64 g (44,52 mmol) de éster dialílico del ácido bis(2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil)-malónico, 0,82 g (3,12 mmol) de trifenilfosfina y 200 mg de acetato de paladio en 250 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una solución de 20,48 ml (146,9 mmol) de trietilamina y 4,2 ml (111,29 mmol) de ácido fórmico en 50 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación durante la noche a 100 °C. Tras completarse la conversión se enfría la solución de reacción y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se lleva a agua y éster etílico del ácido acético. La fase acuosa se extrae tres veces con éster etílico del ácido acético, se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtienen 10,4 g (27,1 mmol, 61 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,30 (1H, s), 7,86 (4H, d), 7,31 (4H, d), 3,84 (6H, s), 2,72-2,56 (4H, m), 2,29-2,18 (1H, m), 1,92-1,69 (4H, m).

CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 2,55$  min;  $m/z = 385$  (M+H) $^+$ .

#### 15 **Ejemplo 6A**

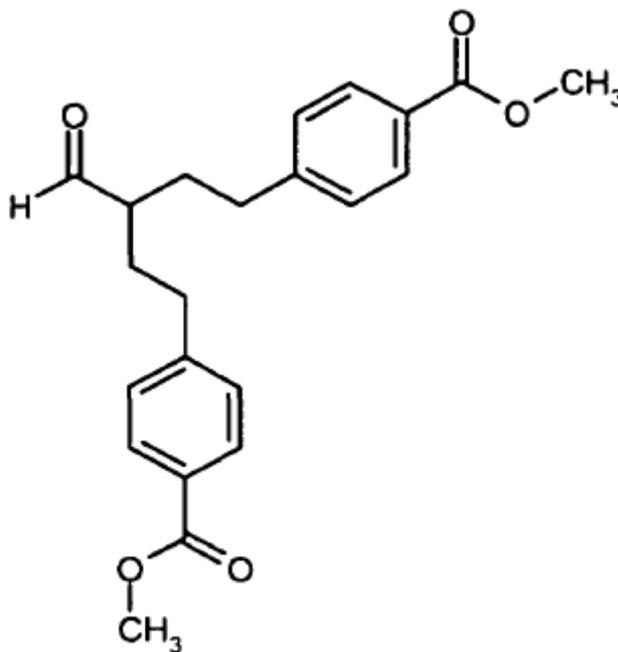
4,4'-[3-(Hidroximetil)pentano-1,5-diil]dibenzoato de dimetilo



- 5 A una solución de 10,4 g (27,1 mmol) de ácido 4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-2-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}butanoico en 260 ml de THF se le añaden gota a gota 54,1 ml (54,1 mmol) de una solución 1 M de complejo de borano-THF a -10 °C. A continuación se calienta la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agita posteriormente durante 4 h a esta temperatura. Tras completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con solución saturada de cloruro de amonio, se diluye con agua y éster etílico del ácido acético y se extrae la fase acuosa dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se liberan del disolvente a vacío. Se obtienen 8,73 g (23,56 mmol, 87 % d. t.) de un aceite incoloro. CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 2,62$  min;  $m/z = 371$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 7A

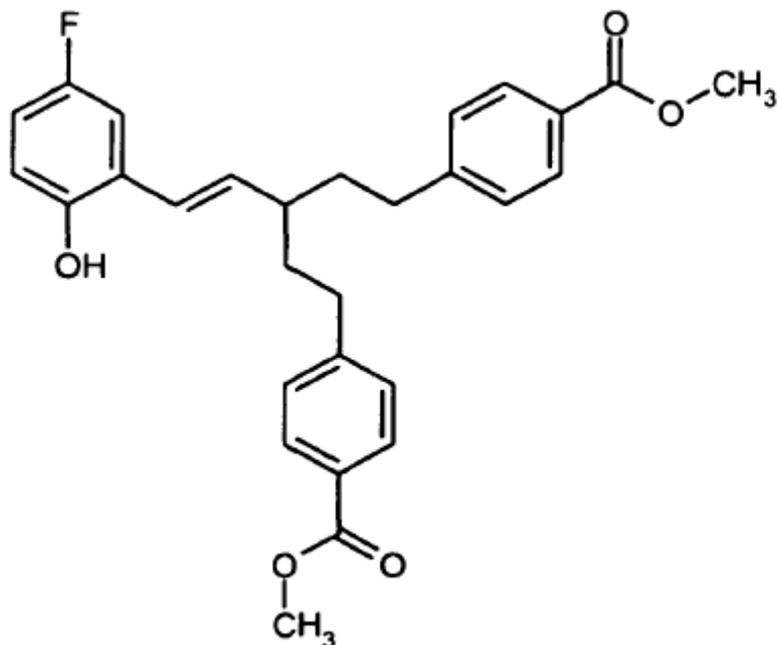
- 10 4,4'-(3-Formilpentan-1,5-diil)dibenzoato de dimetilo



- 15 Una solución de 8,73 g (23,6 mmol) de 4,4'-(3-(hidroximetil)pentano-1,5-diil)dibenzoato de dimetilo en 280 ml de diclorometano se mezcla con 6,1 g (28,3 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse la conversión se añaden aproximadamente 10 g de gel de sílice y se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtienen 7,08 g (19,22 mmol, 81,5 % d. t.) de un aceite incoloro. CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 2,61$  min;  $m/z = 369$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 8A

- 20 Éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}pent-4-en-1-il]-benzoico

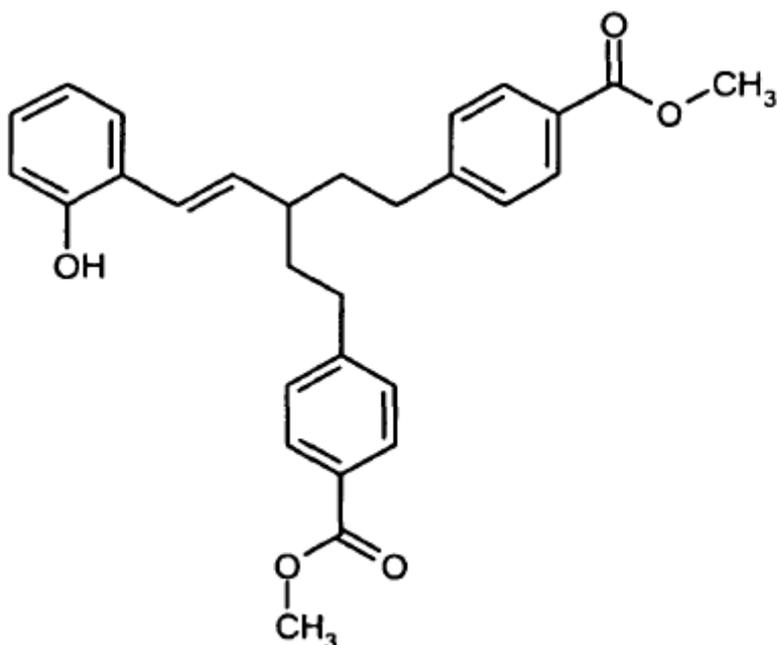


5 A una solución de 1479 mg (3,2 mmol) de bromuro de (5-fluoro-2-hidroxibencil)(trifenil)fosfonio en 40 ml de THF se le añaden gota a gota lentamente a 0 °C 2,95 ml (7,39 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante 45 min a esta temperatura. A continuación se dosifican lentamente a 0 °C 1080 mg (2,64 mmol) de 4,4'-(3-formilpentan-1,5-diil)dibenzoato de dimetilo en 10 ml de THF. La solución de reacción se agita posteriormente durante 5 h a 0 °C, después se mezcla con solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con agua y éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces más con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se elimina el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante

10 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtienen 529 mg (1,11 mmol, 42 % d. t.) de un aceite incoloro.  
CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 3,01$  min;  $m/z = 477$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 9A**

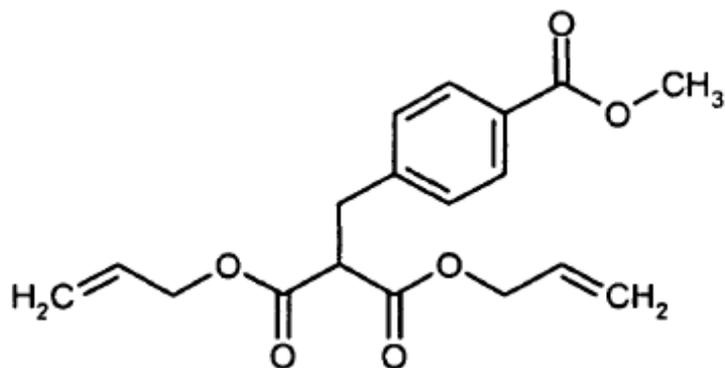
Éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}pent-4-en-1-il]benzoico



5 A una solución de 1422 mg (3,2 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)(trifenil)fosfonio en 40 ml de THF se añaden gota a gota lentamente a 0 °C 2,95 ml (7,39 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante 45 min a esta temperatura. A continuación se dosifican lentamente a 0 °C 1080 mg (2,64 mmol) de 4,4'-(3-formilpentan-1,5-diil)dibenzoato de dimetilo en 10 ml de THF. La solución de  
 10 reacción se agita posteriormente durante 5 h a 0 °C, después se mezcla con solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con agua y éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces más con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se elimina el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtienen 169 mg (0,37 mmol, 14 % d. t.) de un aceite incoloro.  
 CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 3,02$  min;  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10A

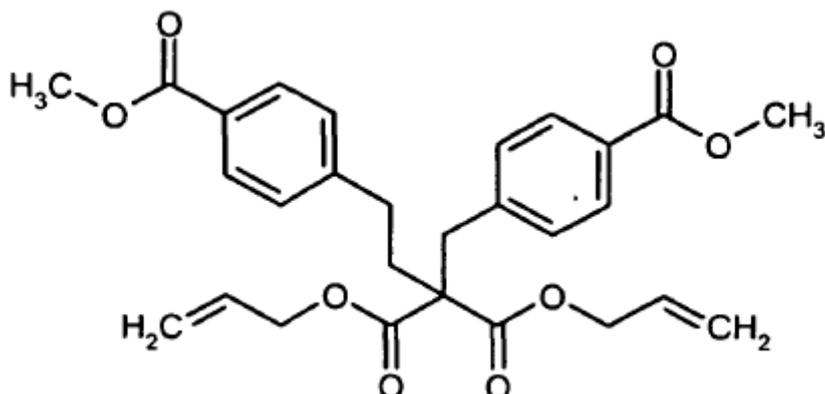
Éster dialílico del ácido 2-(4-metoxicarbonilbencil)malónico



15 Una solución de 56,7 g (0,3 mol) de éster dialílico del ácido malónico en 375 ml de dioxano y 75 ml de THF se mezcla a 0 °C en porciones con 14,42 g (0,36 mol) hidruro de sodio (precaución: desprendimiento de hidrógeno). Tras calentar hasta temperatura ambiente se agita la mezcla madre durante 1 h a 40 °C. A continuación se añaden gota a gota lentamente 111,88 g (0,6 mol) de éster metílico del ácido 4-clorometil-benzoico, disueltos en 375 ml de dioxano, a 40 °C y se agita la solución de reacción después durante la noche a 110 °C (temperatura del baño). Tras  
 20 enfriar hasta temperatura ambiente se agrega la mezcla de reacción sobre 1200 ml de agua. A este respecto ha de tenerse cuidado de que el valor de pH sea <7 (eventualmente se dosifican algunos ml de ácido clorhídrico 1 M hasta aproximadamente pH 2). La mezcla madre se extrae después tres veces con éster etílico del ácido acético, se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante  
 25 cromatografía ultrarrápida en 3 kg de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtienen 85,4 g (0,26 mol, 85 % d. t.) de un sólido incoloro.  
 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 7,96 (2H, d), 7,29 (2H, d), 5,91-5,74 (2H, m), 5,32-5,17 (4H, m), 4,59 (4H, d), 3,93 (3H, s), 3,74 (1H, t), 3,31 (2H, d). EM (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z = 349$  (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 11A

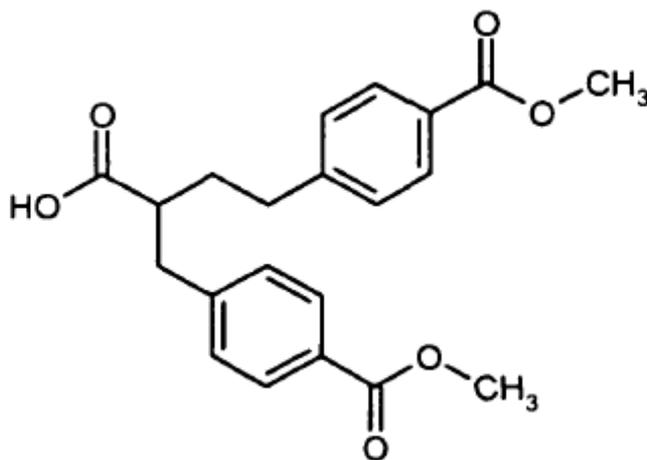
30 Éster dialílico del ácido 2-[4-(metoxicarbonil)bencil]-2-[2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]-malónico



- Una solución de 42,61 g (128 mmol) de éster dialílico del ácido 2-(4-metoxicarbonilbencil)-malónico en 450 ml de DMF se mezcla a temperatura ambiente con 62,66 g (192 mmol) de carbonato de cesio así como 46,75 g (154 mmol) de éster metílico del ácido 4-(2-brometil)-benzoico [Nº de reg. de CAS. 136333-97-6]. La mezcla madre se agita después a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse la conversión se concentra la solución de reacción hasta sequedad, se lleva el residuo a agua y se extrae tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavan a continuación con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 13:1). Se obtienen 41,35 g (83,6 mmol, 65 % d. t.) de un sólido incoloro.
- CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 2,92$  min;  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12A**

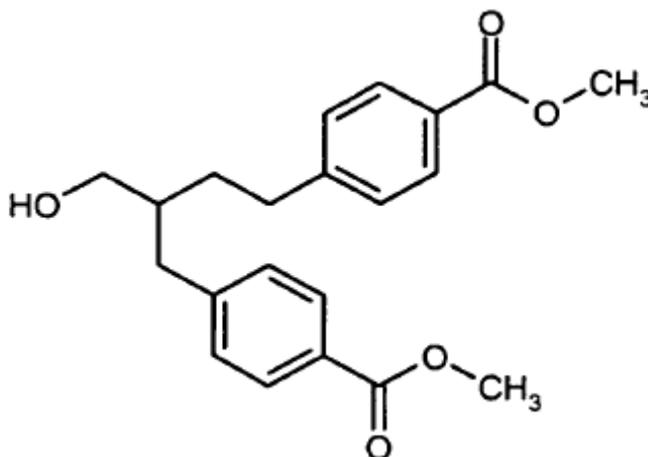
Ácido 2-[4-(metoxicarbonil)bencil]-4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-butanoico



- Una solución de 40 g (80,9 mmol) de éster dialílico del ácido 2-[4-(metoxicarbonil)bencil]-2-[2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]-malónico, 1,49 g (5,67 mmol) de trifetilfosfina y 363 mg de acetato de paladio en 500 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una solución de 37,2 ml (267 mmol) de trietilamina y 7,6 ml (202 mmol) de ácido fórmico en 100 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación durante la noche a 110 °C. Tras completarse la conversión se enfría la solución de reacción y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtienen 20,98 g (56,6 mmol, 70 % d. t.) de un sólido incoloro.
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 12,32 (1H, s), 7,91-7,82 (4H, m), 7,37-7,27 (4H, m), 3,83 (6H, s), 2,99-2,81 (2H, m), 2,77-2,56 (3H, m), 1,92-1,67 (2H, m).
- CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 2,45$  min;  $m/z = 371$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13A**

- 4,4'-[2-(hidroximetil)butan-1,4-diil]dibenzoato de dimetilo

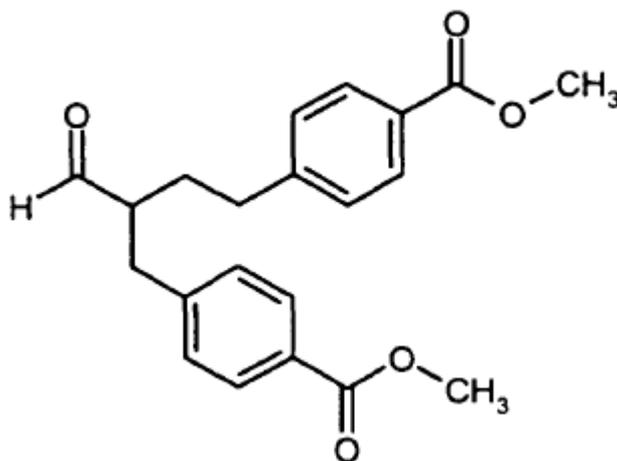


A una solución de 20,9 g (56,4 mmol) de ácido 2-[4-(metoxicarbonil)bencil]-4-[4-(metoxicarbonil)fenil]butanoico en 600 ml de THF se le añaden gota a gota 112,8 ml (112,8 mmol) de una solución 1 M de complejo de borano-THF a -10 °C. A continuación se calienta la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agita posteriormente durante 4 h a esta temperatura. Tras completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con solución saturada de cloruro de amonio, se diluye con agua y éster etílico del ácido acético, se separan las fases y se extrae posteriormente la fase acuosa dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y tras la filtración se liberan del disolvente a vacío. Se obtienen 20,11 g (94 % de pureza, 100 % d. t.) de un sólido incoloro.

CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 2,27$  min;  $m/z = 357$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 14A

4,4'-(2-Formilbutan-1,4-diil)dibenzoato de dimetilo

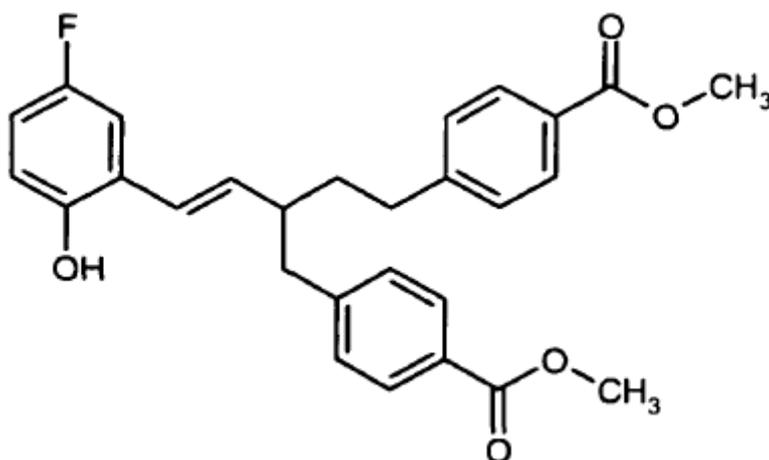


Una solución de 18,02 g (50,5 mmol) de 4,4'-[2-(hidroximetil)butan-1,4-diil]dibenzoato de dimetilo en 350 ml de diclorometano se mezcla con 13,07 g (60,6 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la conversión se añaden aproximadamente 60 g de gel de sílice y se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5:1 → 4:1). Se obtienen 14,73 g (41,46 mmol, 82 % d. t.) de un aceite incoloro.

CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 2,61$  min;  $m/z = 355$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 15A

Éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il]benzoico



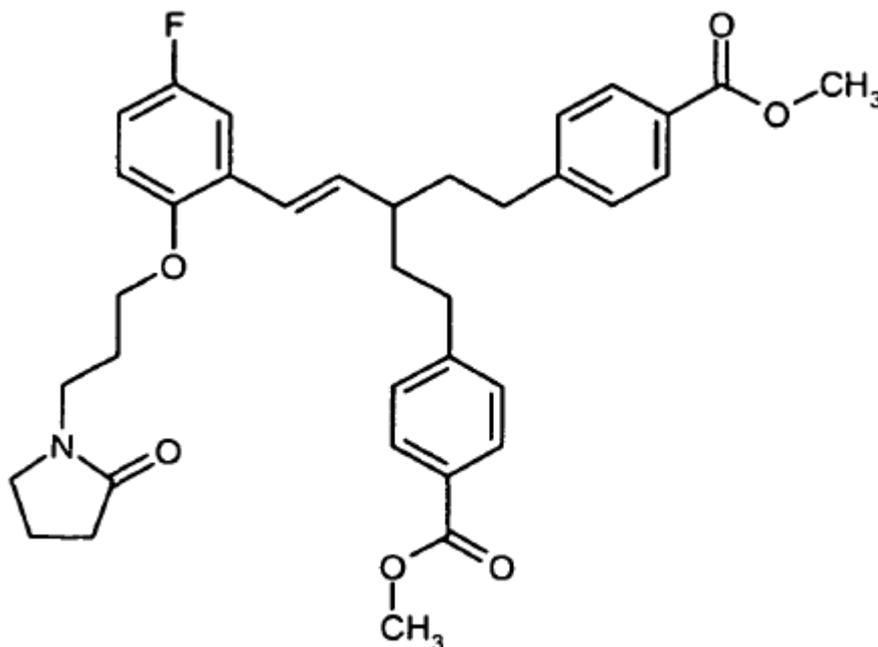
A una solución de 10,84 g (23,2 mmol) de bromuro de (5-fluoro-2-hidroxibencil)(trifenil)fosfonio en 150 ml de THF se le añaden gota a gota lentamente a 0 °C 21,65 ml (54,12 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano y se agita posteriormente la mezcla 45 min a esta temperatura. A continuación se dosifican lentamente a esta

25

- 5 temperatura 6,85 g (19,33 mmol) de 4,4'-(2-formilbutan-1,4-diil)dibenzoato de dimetilo en 100 ml de THF. La solución de reacción se agita posteriormente durante 3 h a 0 °C, a continuación se mezcla con solución saturada de cloruro de amonio, se diluye con agua y éster etílico del ácido acético, se separa la fase orgánica y se extrae posteriormente la fase acuosa dos veces más con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se elimina el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtienen 8,21 g (17,75 mmol, 76 % d. t.) de un aceite amarillento.  
CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 3,14$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16A**

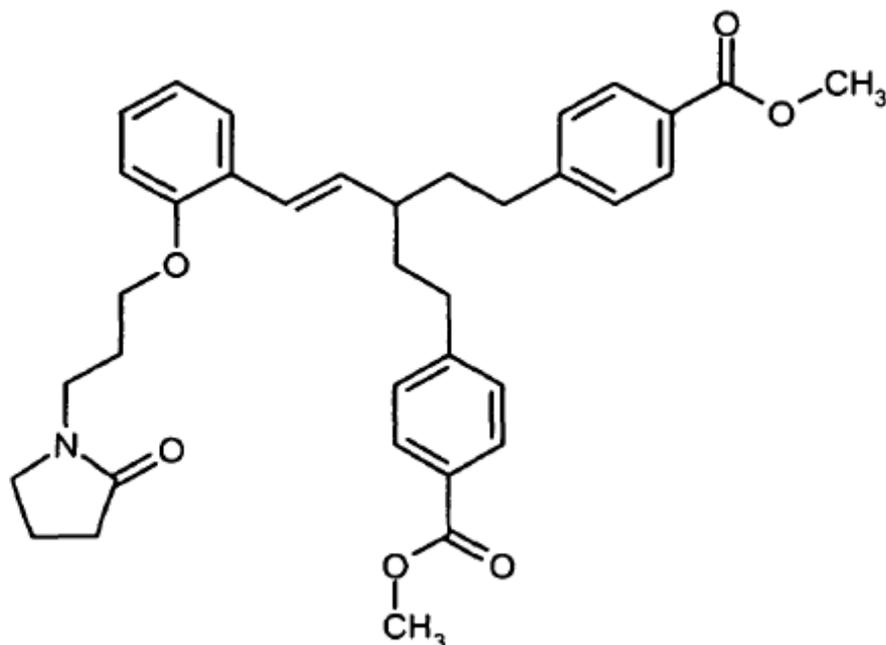
- 10 Éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-(5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}]pent-4-en-1-il]benzoico



- 15 Una solución de 215 mg (0,45 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}]pent-4-en-1-il]benzoico en 5 ml de DMF seca se mezcla con 146 mg (0,91 mmol) de 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona [Nº de reg. de CAS. 91152-30-6] así como 295 mg (0,91 mmol) de carbonato de cesio anhidro y después se agita durante 12 h a 60 °C. A continuación se filtra la mezcla madre y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 165 mg (pureza del 93 %, 0,25 mmol, 56 % d. t.) de un aceite incoloro.
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 7,85 (4H, d), 7,32 (5H, d), 7,06-6,93 (2H, m), 6,59 (1H, d), 6,27-6,15 (1H, m), 3,97 (2H, t), 3,82 (6H, s), 3,39-3,32 (4H, m), 2,75-2,55 (4H, m), 2,22-2,08 (3H, m), 1,98-1,62 (8H, m).  
CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 3,15$  min;  $m/z = 602$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17A**

Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}-5-{2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-pent-4-en-1-il]benzoico



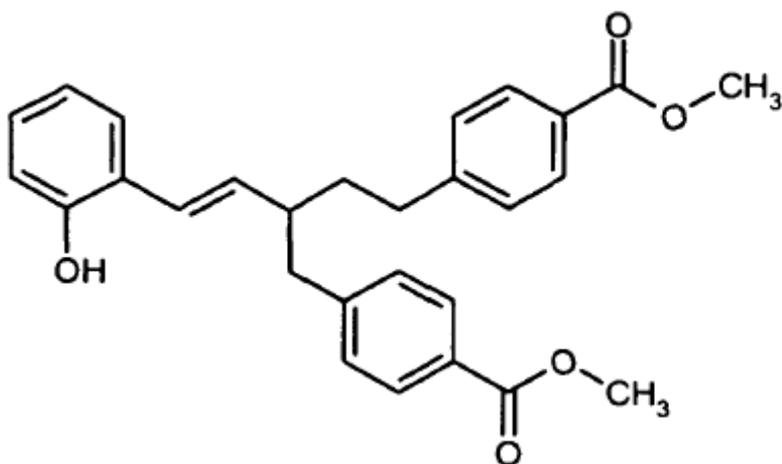
Una solución de 169 mg (0,37 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)-fenil]etil}pent-4-en-1-il]benzoico en 2,5 ml de DMF seca se mezcla con 119 mg (0,74 mmol) de 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona [Nº de reg. de CAS. 91152-30-6] así como 240 mg (0,74 mmol) de carbonato de cesio anhidro y después se agita durante 12 h a 60 °C. A continuación se filtra la mezcla madre y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 169 mg (pureza del 94 %, 0,27 mmol, 74 % d. t.) de un aceite incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,85 (4H, d), 7,48 (1H, d), 7,32 (4H, d), 7,20 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,62 (1H, d), 6,18-6,06 (1H, m), 3,99 (2H, t), 3,84 (6H, s), 3,36 (2H, t), 3,29 (2H, t), 2,76-2,55 (4H, m), 2,21-2,07 (3H, m), 1,99-1,74 (6H, m), 1,74-1,61 (2H, m).

CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t$  = 3,28 min;  $m/z$  = 584 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 18A

4-[(4E)-5-(2-Hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)encil]pent-4-en-1-il]benzoico éster metílico del ácido (*Racemato*)



A una solución de 10,42 g (23,2 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)(trifenil)fosfonio en 150 ml de THF anhidro se le agregan lentamente a 0 °C 21,65 ml (54,1 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 6,85 g (19,3 mmol) de 4,4'-(2-formilbutan-1,4-diil)dibenzoato de dimetilo, disueltos en 50 ml de THF, y se agita posteriormente la mezcla durante 3 h. A continuación se mezcla la solución de reacción con un poco de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo se lleva a éster etílico del ácido acético, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el disolvente hasta sequedad y se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtienen 7,54 g (16,96 mmol, 73 % d. t.)

de un sólido incoloro.

CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 3,15$  min;  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Se separan adicionalmente 7,24 g (16,3 mmol) de del éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)encil]pent-4-en-1-il)benzoico así obtenido por medio de HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso 3,29 g o 3,03 g enantioméricamente puros de los dos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 19A y 20A).

### **Ejemplo 19A**

Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)encil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Enantiómero 1*)

Procedimiento de separación de enantiómeros:

- 10 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Eluyente: isohexano/isopropanol 65:35 (v/v); Flujo: 15 ml/min; Detección UV: 220 nm; Temperatura: 30 °C.  $R_t$  9,07 min; Pureza >99 %; >99 % de ee  
Rendimiento: 3,29 g  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 9,44 (1H, s), 7,85 (4H, t), 7,31 (5H, d), 7,01 (1H, t), 6,78 (1H, d), 6,74 (1H, t), 6,46 (1H, d), 6,12-6,02 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,92-2,82 (1H, m), 2,81-2,68 (2H, m), 2,68-2,56 (1H, m),  
15 2,55-2,44 (1H, m), 1,84-1,73 (1H, m), 1,73-1,61 (1H, m).

CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 2,88$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 20A**

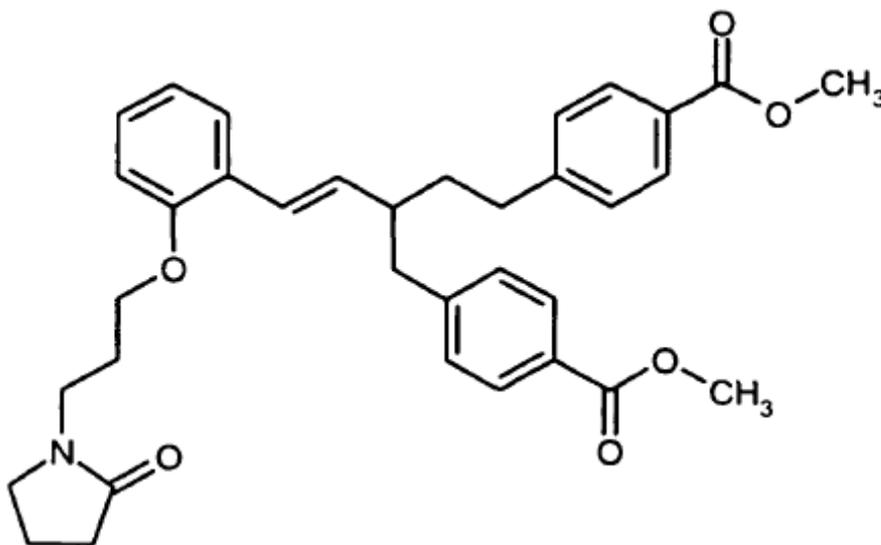
Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)encil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Enantiómero 2*)

Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el ejemplo 19A.

- 20  $R_t$  10,29 min; Pureza >99 %; >99 % de ee  
Rendimiento: 3,03 g  
RMN de <sup>1</sup>H y CL-EM: véase el ejemplo 19A.

### **Ejemplo 21A**

- 25 Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)encil]-5-[2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil]pent-4-en-1-il]benzoico (*Enantiómero 1*)

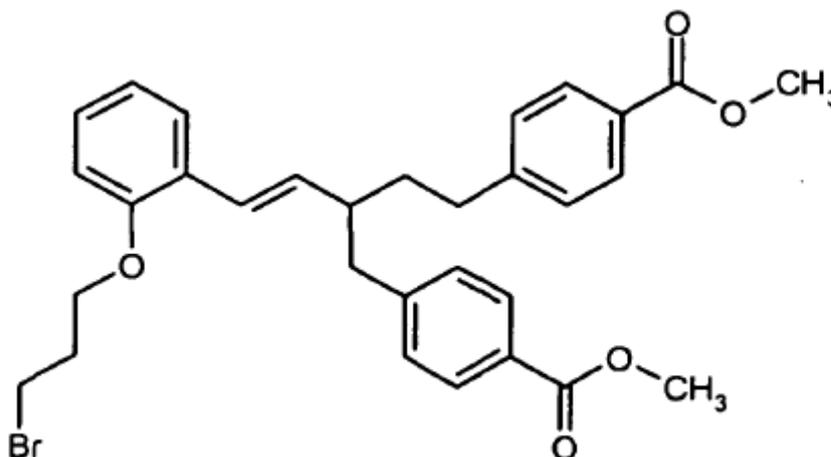


- 30 Una solución de 3,2 g (7,2 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)encil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Enantiómero 1*, Ejemplo 19A) en 50 ml de dioxano seco se mezcla con 2,33 g (14,4 mmol) de 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona [Nº de reg. de CAS. 91152-30-6] así como 4,69 g (14,4 mmol) de carbonato de cesio anhidro y después se agita durante 12 h a 60 °C. A continuación se filtra la mezcla madre y se concentra el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1 → 2:1 → 1:1). Se obtienen 2,98 g (5,23 mmol, 72 % d. t.) de un aceite incoloro.

CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 3,03$  min;  $m/z = 570$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22A**

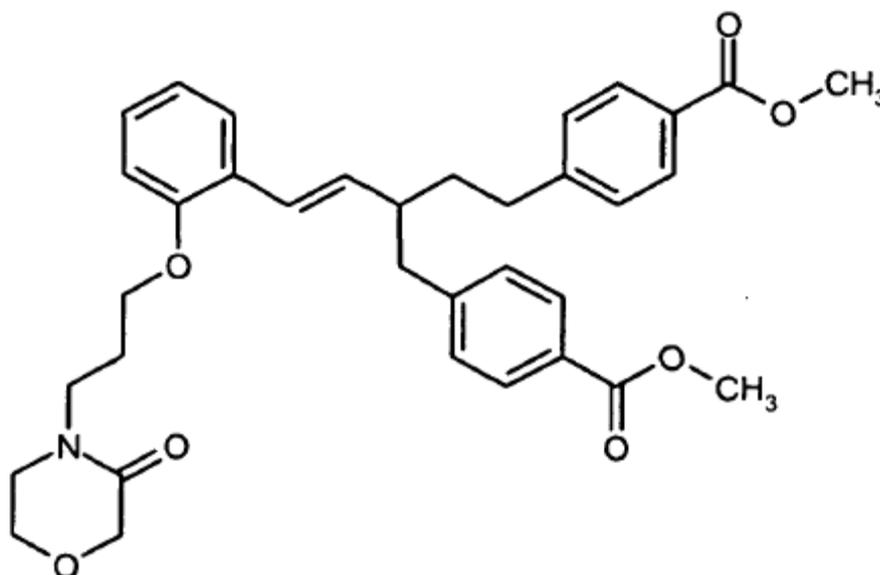
Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-[2-(3-bromopropoxi)fenil]-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Enantiómero 1*)



- 5 Una solución de 1,24 g (2,79 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Enantiómero 1*, Ejemplo 19A) en 23 ml de tolueno seco se mezcla con 1,69 g (8,37 mmol) de 1,3-dibromopropano, 180 mg (0,56 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio así como 3,85 g (27,9 mmol) de carbonato de potasio anhidro y después se agita durante 24 h a 110 °C. Después se añaden de nuevo 1,69 g (8,37 mmol) de 1,3-dibromopropano y se agita la mezcla durante 24 h más a 110 °C. A continuación se filtra la mezcla madre sobre tierra de diatomeas y se concentra el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se aíslan 0,650 g (1,15 mmol, 41,2 % d. t.) de un aceite incoloro.
- 10 CL-EM (Procedimiento 9):  $R_t = 4,75$  min;  $m/z = 565$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23A**

- 15 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-[2-[3-(3-oxomorfolin-il)propoxi]fenil]pent-4-en-1-il]benzoico éster metílico del ácido (*Enantiómero 1*)



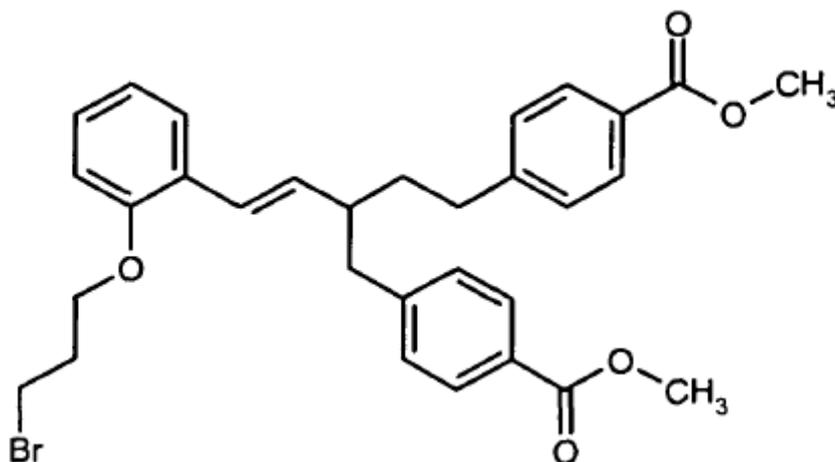
- 20 Una solución de 0,175 g (1,73 mmol) de morfolin-3-ona [Nº de reg. de CAS. 109-11-5] se coloca previamente en 6 ml de DMF seca y se mezcla con 71 mg (1,78 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina). Se agita durante 45 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfría después hasta 0 °C y se añade una solución de 0,28 g (0,495 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-[2-(3-bromopropoxi)fenil]-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico (Ejemplo 22A) en 3 ml de DMF seca. Se agita posteriormente durante

1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte después con cuidado en 50 ml de solución al 10 % de cloruro de amonio helada. Se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 0,29 g (0,495 mmol, 100 % d. t.) de un aceite incoloro, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

5 CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t = 3,15$  min;  $m/z = 586$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 24A**

Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-[2-(3-bromopropoxi)fenil]-3-[4-(metoxicarbonil)encil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Racemato*)

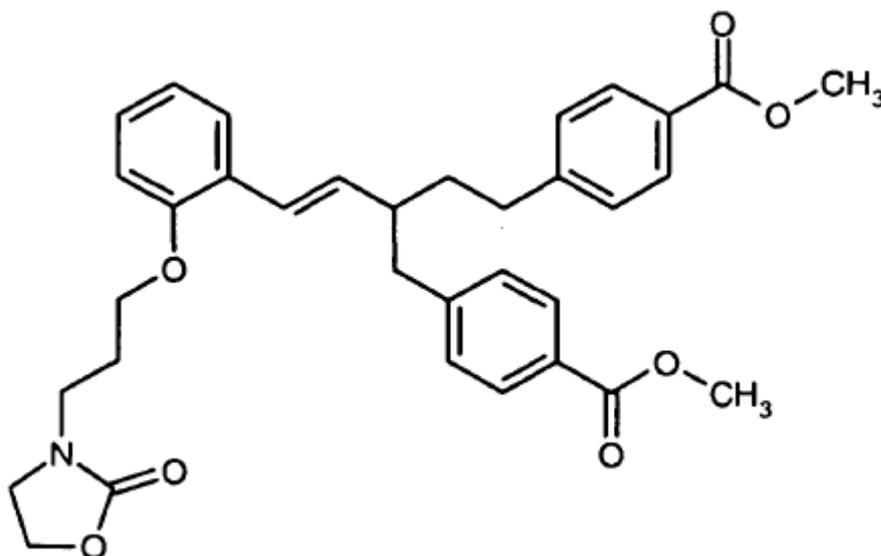


10 Una solución de 0,2 g (0,45 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)encil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Racemato*, Ejemplo 18A) en 4 ml de tolueno seco se mezcla con 0,27 g (1,35 mmol) de 1,3-dibromopropano, 29 mg (0,089 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio así como 0,62 g (4,5 mmol) de carbonato de potasio anhidro y después se agita durante 24 h a 110 °C. Después se añaden de nuevo 0,27 g (1,35 mmol) de 1,3-dibromopropano y se agita la mezcla durante 24 h más a 110 °C. A continuación se filtra la mezcla madre sobre tierra de diatomeas y se concentra el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se obtienen 0,155 g (0,274 mmol, 60,9 % d. t.) de un aceite incoloro.

15 CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 5,64$  min;  $m/z = 565$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 25A**

20 Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)encil]-5-{2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (*Racemato*)



Una solución de 0,124 g (1,42 mmol) de 1,3-oxazolidin-2-ona se coloca previamente en 3,5 ml de DMF seca y se mezcla con 58,6 mg (1,46 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite de parafina). Se agita durante 45 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfría después hasta 0 °C y se añade una solución de 230 mg (0,407 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-[2-(3-bromopropoxi)fenil]-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 24A) en 3 ml de DMF seca. Se agita posteriormente durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte después con cuidado en 50 ml de solución al 10 % de cloruro de amonio helada. Se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 0,13 g (0,227 mmol, 55,9 % d. t.) de un aceite incoloro. CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 2,94$  min;  $m/z = 572$  (M+H)<sup>+</sup>.

Se separan adicionalmente 130 mg (0,227 mmol) del éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-{2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico racémico así obtenido a través HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen de manera enantioméricamente pura en cada caso 35 mg de los dos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 26A y 27A).

#### **Ejemplo 26A**

Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-{2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (*Enantiómero 1*)

#### Procedimiento de separación de enantiómeros:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Eluyente: isohexano (con un 1 % de agua y un 0,2 % de ácido acético) / isopropanol 70:30 (v/v); Flujo: 15 ml/min; Detección UV: 220 nm; Temperatura: 25 °C.  $R_t$  7,31 min; Pureza del 98 %; >98,5 % de ee  
Rendimiento: 35 mg.

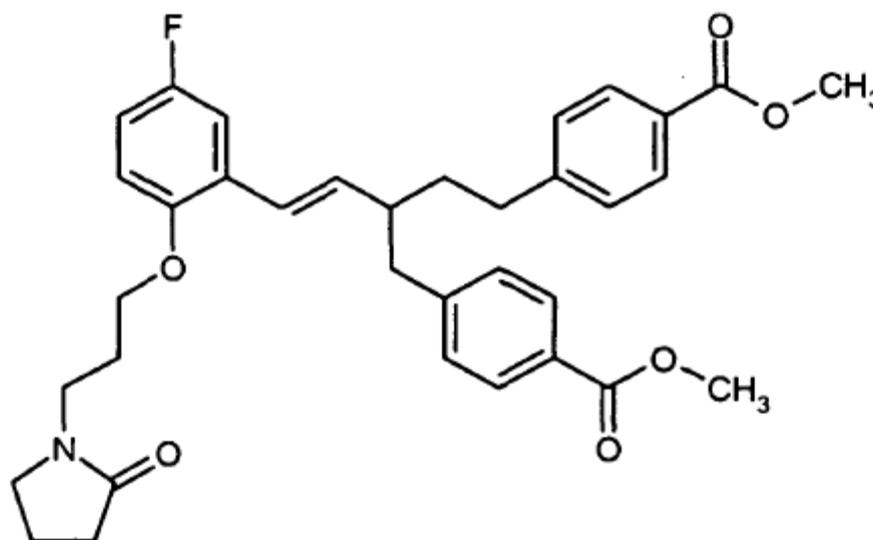
#### **Ejemplo 27A**

Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-{2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (*Enantiómero 2*)

Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el ejemplo 26A.  
 $R_t$  8,29 min; Pureza del 98 %; >98,5 % de ee  
Rendimiento: 35 mg.

#### **Ejemplo 28A**

Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-pent-4-en-1-il]benzoico (*Racemato*)



Una solución de 0,3 g (0,52 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il]benzoico (racemato) en 10 ml de dioxano seco/isopropanol (2:1 v/v) se mezcla con 0,10 g (0,622 mmol) de 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona [N° de reg. de CAS. 91152-30-6] así como 0,338 g (1,04 mmol) de carbonato de cesio anhidro y después se agita durante 18 h a 60 °C. A continuación se filtra la mezcla madre y se concentra el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa.

Se obtienen 0,13 g (0,22 mmol, 42,7 % d. t.) de un aceite incoloro.

- 5 Se separan adicionalmente 60 mg (0,102 mmol) del éster metílico del ácido 4-((4E)-5-{5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico racémico así obtenido a través de HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 12,0 mg o 10,0 mg de los dos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 29A y 30A).

#### **Ejemplo 29A**

Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-{5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Enantiómero 1*)

Procedimiento de separación de enantiómeros:

- 10 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Eluyente: isohexano/isopropanol 55:45 (v/v); Flujo: 15 ml/min; Detección UV: 220 nm; Temperatura: 35 °C.  
R<sub>t</sub> 10,31 min; Pureza >98 %; >98,0 % de ee  
Rendimiento: 12 mg.

#### **Ejemplo 30A**

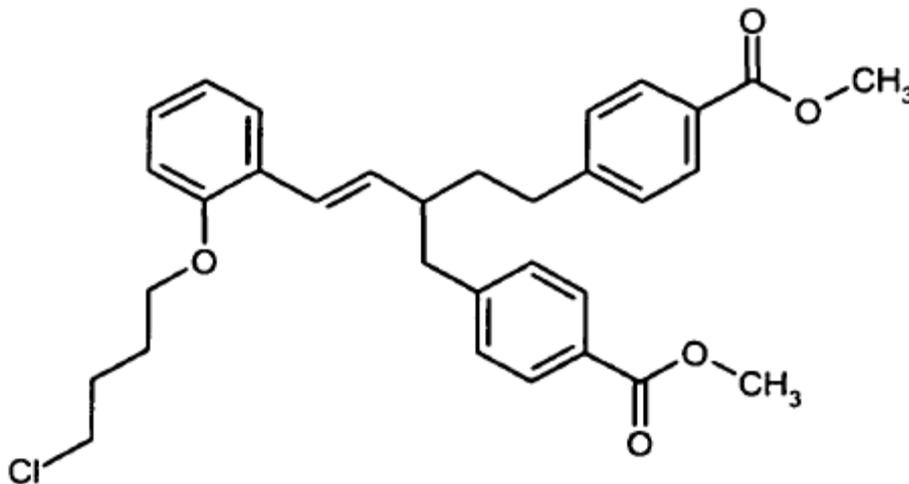
- 15 Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-{5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Enantiómero 2*)

Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el ejemplo 29A.

R<sub>t</sub> 10,93 min; Pureza >98 %; >98,0 % de ee  
Rendimiento: 10 mg.

#### **Ejemplo 31A**

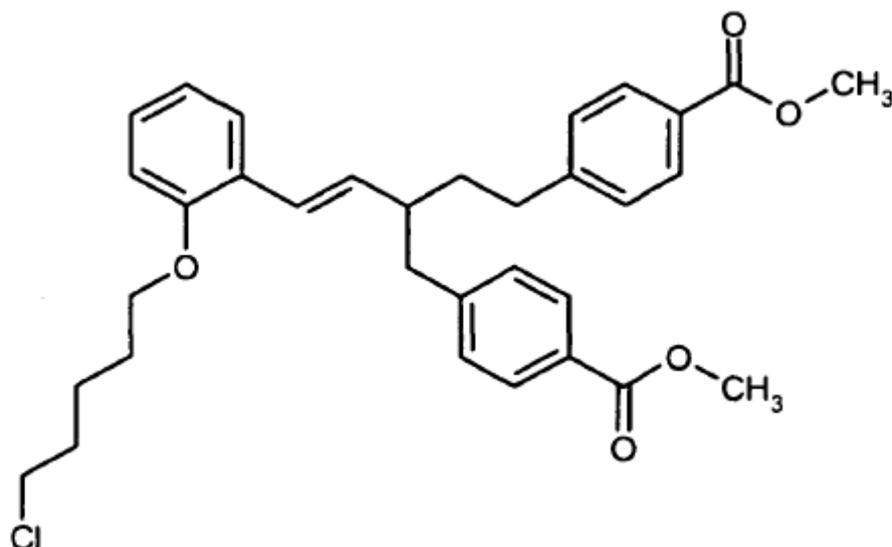
Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-[2-(4-clorobutoxi)fenil]-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Racemato*)



- 25 Una solución de 1,0 g (2,25 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Racemato*; Ejemplo 18A) en 15 ml de tolueno seco se mezcla con 1,54 g (9,0 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano [Nº de reg. de CAS. 6940-78-9] así como 7,33 g (22,5 mmol) de carbonato de cesio anhidro y después se agita durante 18 h a 60 °C. A continuación se filtra la mezcla madre y se concentra el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido se lleva a éster etílico del ácido acético, se lava dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. A continuación se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice purifica (eluyente: diclorometano). Se aíslan 0,850 g (1,59 mmol, 70,6 % d. t.) de un aceite incoloro.  
30 CL-EM (Procedimiento 1): R<sub>t</sub> = 3,37 min; m/z = 535 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 32A**

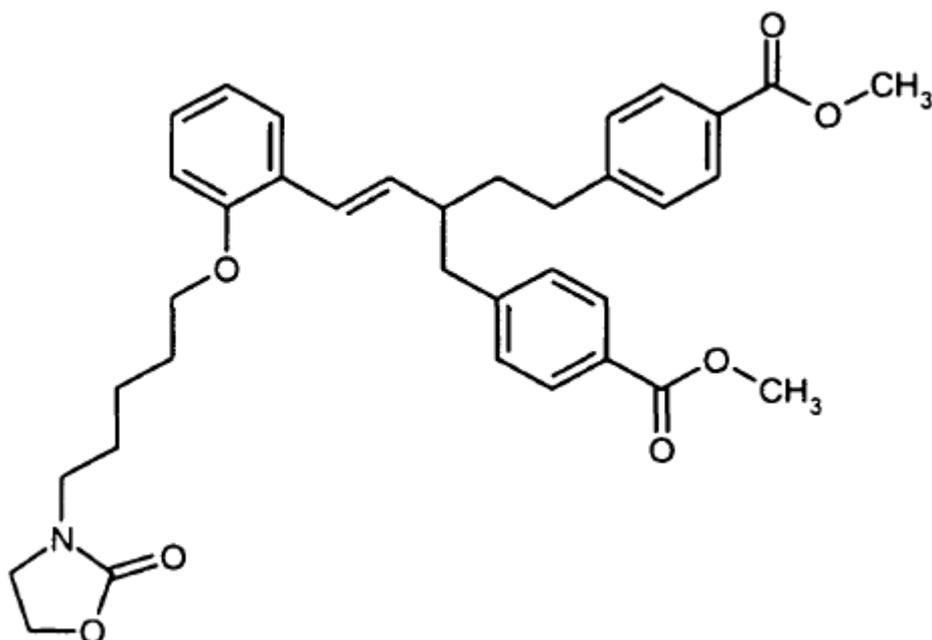
- 35 Éster metílico del ácido 4-((4E)-5-{2-[(5-cloropentil)oxi]fenil}-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico (*Racemato*)



- Una solución de 1,1 g (2,47 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)benzil]-pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato; Ejemplo 18A) en 16,5 ml de tolueno seco se mezcla con 1,84 g (9,9 mmol) de 1-bromo-5-cloropentano [Nº de reg. de CAS. 586-78-7] así como 6,45 g (19,8 mmol) de carbonato de cesio anhidro y después se agita durante 18 h a 60 °C. A continuación se filtra la mezcla madre y se concentra el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido se lleva a éster etílico del ácido acético, se lava dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. A continuación se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se aíslan 1,00 g (1,82 mmol, 73,6 % d. t.) de un aceite incoloro.
- CL-EM (Procedimiento 10):  $R_t = 3,08$  min;  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 33A**

Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)benzil]-5-(2-[(5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)pentil]oxi)fenil]-pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato)

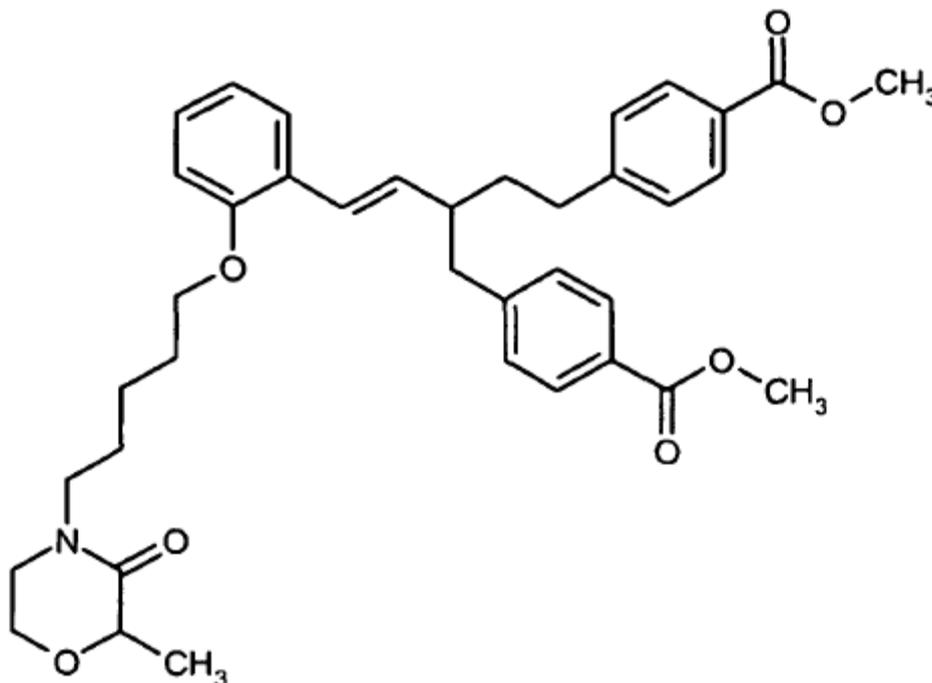


- Una solución de 16,7 mg (0,19 mmol) de 2-oxazolidinona [Nº de reg. de CAS. 497-25-6] se coloca previamente en 1,0 ml de DMF seca y se mezcla con 7,9 mg (0,196 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina). Se agita durante 45 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfría después hasta 0 °C y se añade una solución de 30 mg (0,055 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-[2-[(5-cloropentil)oxi]fenil]-3-[4-

(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato; Ejemplo 32A) en 0,5 ml de DMF seca. Se agita posteriormente durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte después con cuidado en 5 ml de solución al 10 % de cloruro de amonio helada. Se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 25 mg (0,042 mmol, 76 % d. t.) de un aceite incoloro, que se hace reaccionar sin purificación adicional.  
 5 CL-EM (Procedimiento 11):  $R_t = 1,62$  min;  $m/z = 600$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 34A**

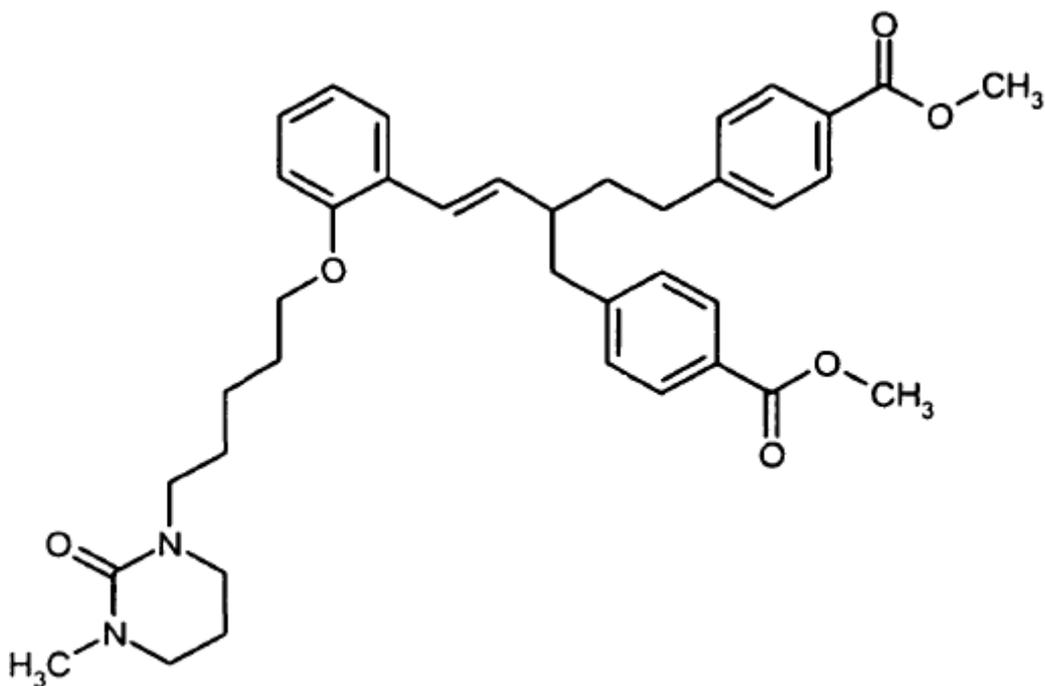
Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-(2-[[5-(2-metil-3-oxomorfolin-4-il)pentil]oxi]-fenil)pent-4-en-1-il]benzoico (*Mezcla de diastereómeros*)



10 Una solución de 66 mg (0,57 mmol) de 2-metilmorfolin-3-ona [Nº de reg. de CAS. 100636-23-5] se coloca previamente en 4,5 ml de DMF seca y se mezcla con 23,6 mg (0,196 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina). Se agita durante 45 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfría después hasta 0 °C  
 15 y se añade una solución de 90 mg (0,163 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-{2-[[5-cloropentil]oxi]-fenil}-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato; Ejemplo 32A) en 1,5 ml de DMF seca. Se agita posteriormente 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte después con cuidado en 15 ml de solución al 10 % de cloruro de amonio helada. Se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 103 mg (0,57 mmol, 100 % d. t.) de un aceite incoloro, que se hace reaccionar sin purificación adicional.  
 20 CL-EM (Procedimiento 11):  $R_t = 1,65$  min;  $m/z = 628$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 35A**

Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-(2-[[5-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)pentil]oxi]fenil)pent-4-en-1-il]benzoico (*Racemato*)

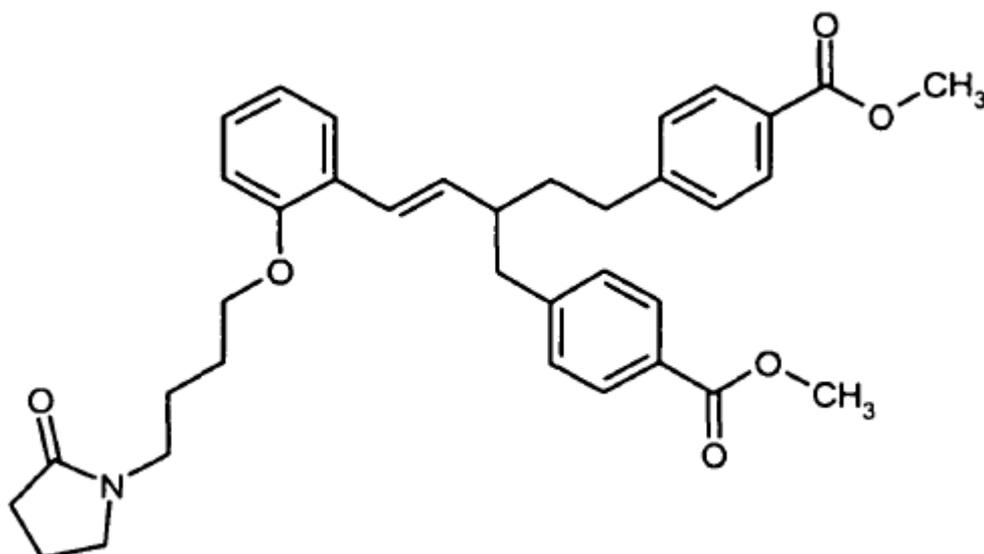


Una solución de 36,4 mg (0,319 mmol) de 1-metiltetrahidropirimidin-2-ona [Nº de reg. de CAS. 10166-54-8] se coloca previamente en 1,5 ml de DMF seca y se mezcla con 13,1 mg (0,328 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina). Se agita durante 45 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfría después hasta 0 °C y se añade una solución de 50 mg (0,091 mmol) de éster metílico del ácido 4-((4E)-5-{2-[(5-cloro-pentil)oxi]fenil}-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il}benzoico (Racemato; Ejemplo 32A) en 1,5 ml de DMF seca. A continuación se agregan 1,5 mg (0,9 µmol) de yoduro de potasio. Se agita posteriormente durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte después con cuidado en 15 ml de solución al 10 % de cloruro de amonio helada. Se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 47 mg (0,075 mmol, 82 % d. t.) de un aceite incoloro, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 11):  $R_t = 1,66$  min;  $m/z = 627$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 36A

Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)butoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato)

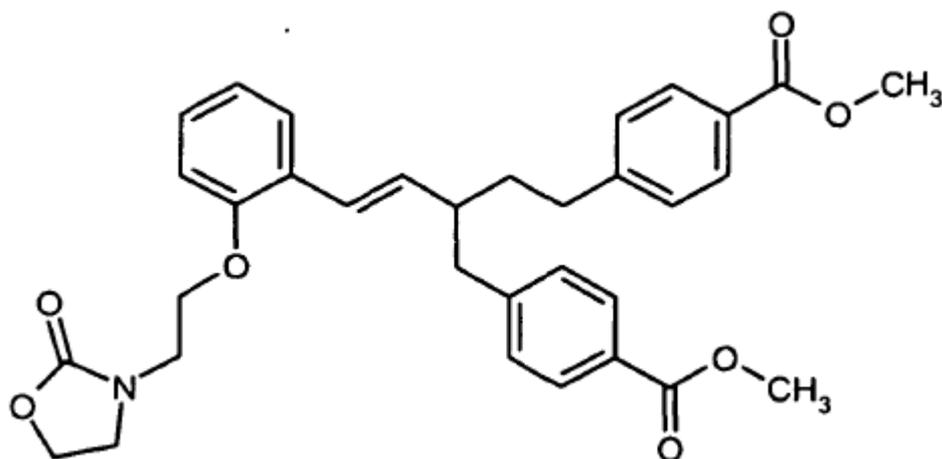


Una solución de 16,7 mg (0,196 mmol) de pirrolidin-2-ona [Nº de reg. de CAS. 616-45-5] se coloca previamente en

1,0 ml de DMF seca y se mezcla con 8 mg (0,201 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina). Se agita durante 45 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfría después hasta 0 °C y se añade una solución de 30 mg (0,056 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-[2-(4-clorobutoxi)fenil]-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato; Ejemplo 31A) en 0,5 ml de DMF seca. Se agita posteriormente durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte después con cuidado en 15 ml de solución al 10 % de cloruro de amonio helada. Se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 19 mg (32,5 µmol, 58 % d. t.) de un aceite incoloro, que se hace reaccionar sin purificación adicional.  
CL-EM (Procedimiento 11):  $R_t = 1,62$  min;  $m/z = 584$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 **Ejemplo 37A**

Éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-[2-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etoxi]fenil]pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato)

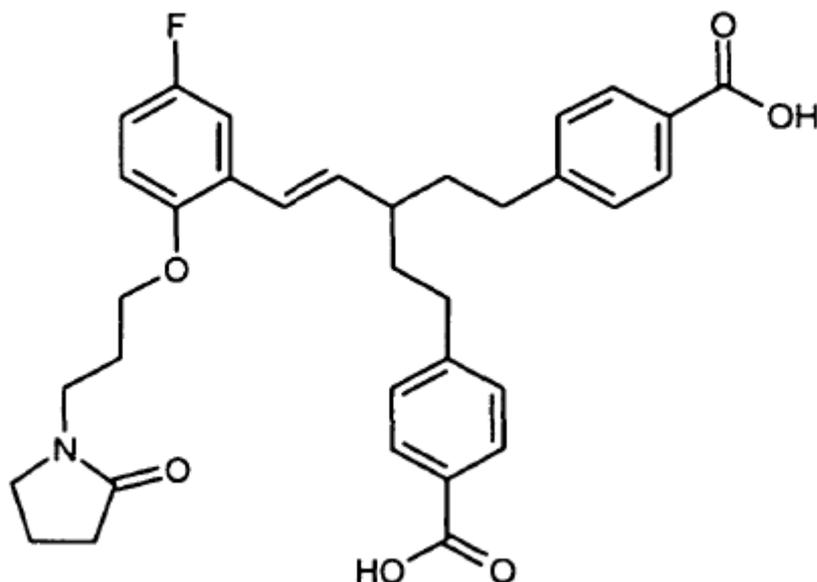


Una solución de 82,0 mg (0,288 mmol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etilo [Nº de reg. de CAS. 159974-55-7] se coloca previamente en 1,5 ml de tolueno seco y se mezcla con 187 mg (0,576 mmol) de carbonato de cesio. Se añaden después 32 mg (0,072 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-(2-hidroxifenil)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato; Ejemplo 18A). La mezcla de reacción se agita durante 18 h a 60 °C y después se vierte con cuidado en 15 ml de solución al 10 % de cloruro de amonio helada. Se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 39 mg (0,070 mmol, 97 % d. t.) de un aceite incoloro, que se hace reaccionar sin purificación adicional.  
CL-EM (Procedimiento 1):  $R_t = 2,98$  min;  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplos de realización:**

##### **Ejemplo 1**

25 Ácido 4-[(4E)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]-5-[5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil]pent-4-en-1-il]benzoico



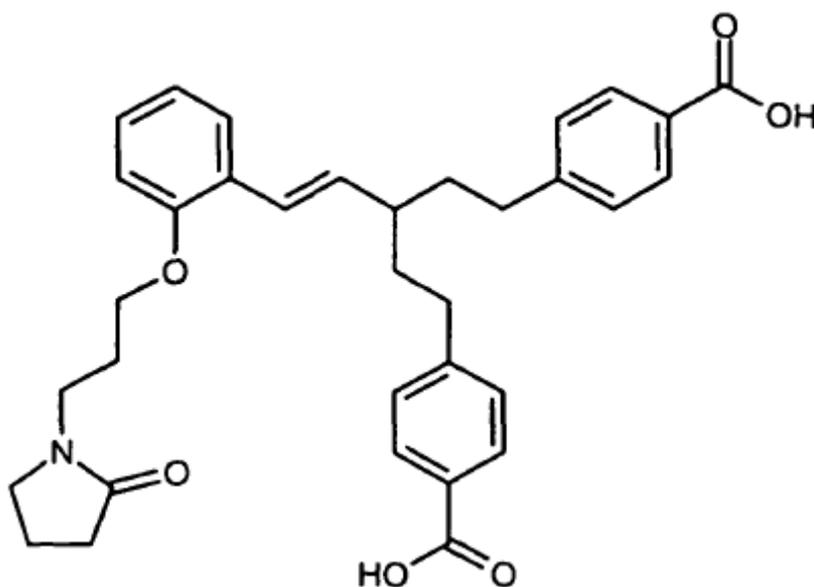
Una solución de 150 mg (0,25 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-{5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}pent-4-en-1-il]benzoico en 10 ml de THF y 10 ml de agua se mezcla con 18 mg (0,75 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se concentra. El residuo obtenido se purifica directamente a través de HPLC preparativa. Se obtienen 130 mg (contenido del 96 %, 0,22 mmol, 87 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,78 (2H, ancho), 7,84 (4H, d), 7,36 (1H, d), 7,30 (4H, d), 7,05-6,92 (2H, m), 6,61 (1H, d), 6,28-6,16 (1H, m), 3,98 (2H, t), 3,39-3,22 (4H, m), 2,75-2,55 (4H, m), 2,22-2,10 (3H, m), 1,98-1,75 (6H, m), 1,75-1,61 (2H, m).

CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 2,39$  min;  $m/z = 574$  (M+H) $^+$ .

### **Ejemplo 2**

Ácido 4-[(4E)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]-5-[2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil]pent-4-en-1-il]benzoico



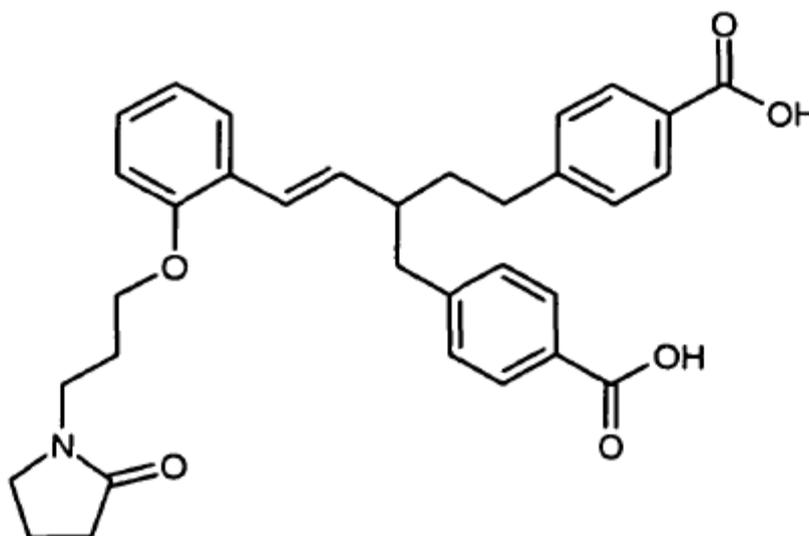
Una solución de 150 mg (0,26 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]-5-[2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil]pent-4-en-1-il]benzoico en 10 ml de THF y 10 ml de agua se mezcla con 18,5 mg (0,75 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se concentra. El residuo obtenido se purifica directamente a través de HPLC preparativa. Se obtienen 104 mg (Contenido del 97 %, 0,18 mmol, 71 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,78 (2H, ancho), 7,83 (4H, d), 7,49 (1H, d), 7,32 (4H, d), 7,21 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,18-6,08 (1H, m), 4,00 (2H, t), 3,41-3,22 (4H, m), 2,75-2,55 (4H, m), 2,22-2,10 (3H, m), 1,99-1,74 (6H, m), 1,74-1,61 (2H, m).

CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t$  = 2,41 min;  $m/z$  = 556 (M+H) $^+$ .

### 5 **Ejemplo 3**

Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-{2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]-benzoico (*Enantiómero 1*)



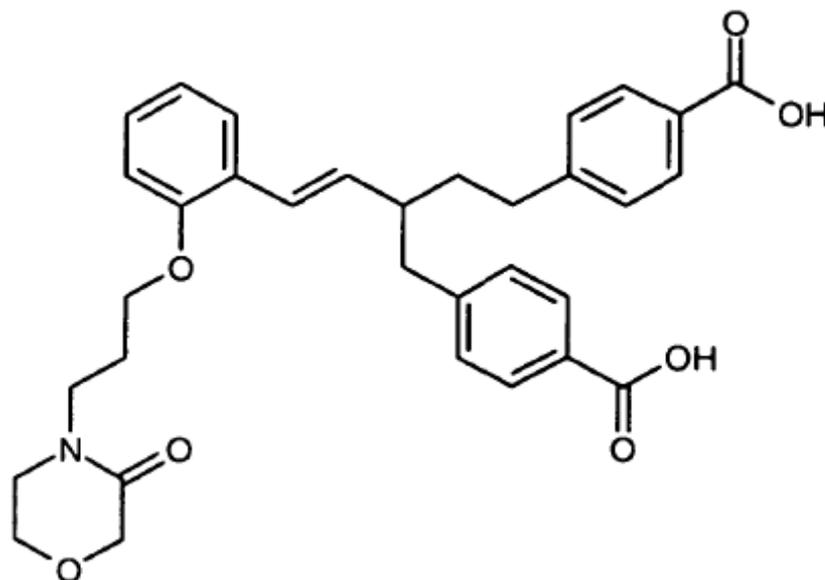
Una solución de 3,90 g (6,8 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-{2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 21A) en 20 ml de THF y 20 ml de agua se mezcla con 492 mg (20,5 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. La mezcla madre se enfría después y se extrae tres veces con éster etílico del ácido acético. A continuación se ajusta la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae tres veces con éster etílico del ácido acético. Se reúnen las últimas fases orgánicas, se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se elimina el disolvente hasta sequedad. Se obtienen 2,75 g (Contenido del 98 %, 4,98 mmol, 73 % d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,69 (2H, ancho), 7,89-7,76 (4H, m), 7,41 (1H, d), 7,29 (4H, d), 7,18 (1H, t), 6,95-6,84 (2H, m), 6,45 (1H, d), 6,19-6,06 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,40-3,19 (4H, m), 2,95-2,82 (1H, m), 2,81-2,69 (2H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m), 2,21-2,11 (2H, m), 1,95-1,75 (5H, m), 1,76-1,61 (1H, m).

CL-EM (Procedimiento 7):  $R_t$  = 2,56 min;  $m/z$  = 542 (M+H) $^+$ .

### 20 **Ejemplo 4**

Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-{2-[3-(3-oxomorfolin-4-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]-benzoico (*Enantiómero 1*)



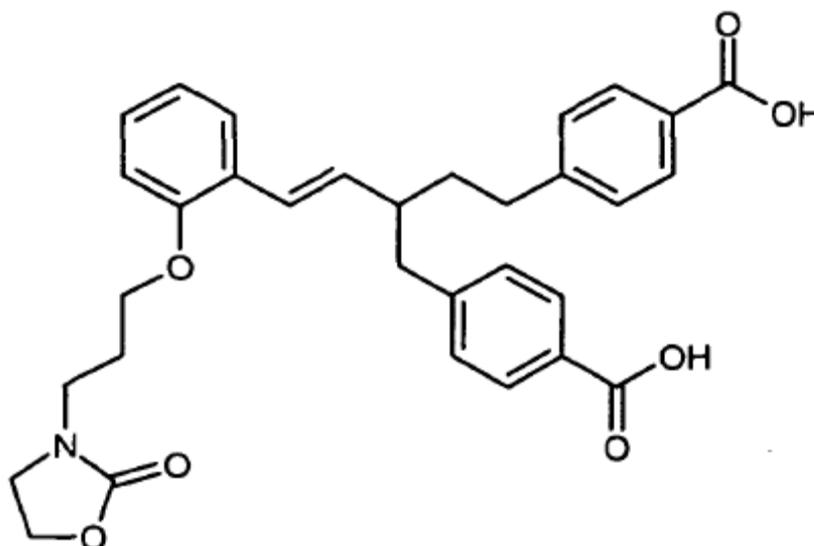
Una solución de 0,31 g (0,53 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)benzil]-5-{2-[3-(3-oxomorfolin-4-il)propoxi] fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 23A) en 2 ml de THF y 2 ml de agua se mezcla con 66,6 mg (1,59 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se elimina el disolvente hasta sequedad y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 89,5 mg (0,16 mmol, 30,3 % d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,76 (2H, ancho), 7,85-7,80 (4H, m), 7,40-7,38 (1H, m), 7,30-7,28 (4H, d), 7,19-7,15 (1H, m), 6,93-6,87 (2H, m), 6,49-6,45 (1H, d), 6,16-6,09 (1H, m), 4,00 (2H, s), 3,97-3,91 (2H, m), 3,79-3,76 (2H, t), 3,46-3,40 (2H, m), 3,30-3,27 (2H, m) 2,90-2,86 (1H, m) 2,79-2,59 (3H, m), 2,51-2,49 (1H, m), 1,96-1,88 (2H, m), 1,79-1,67 (2H, m).

CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 2,24$  min;  $m/z = 558$  (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 5

15 Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-{2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]-benzoico (Enantiómero 1)



Una solución de 370 mg (0,647 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)benzil]-5-{2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 26A) en 2 ml de THF y 2 ml de agua se mezcla con

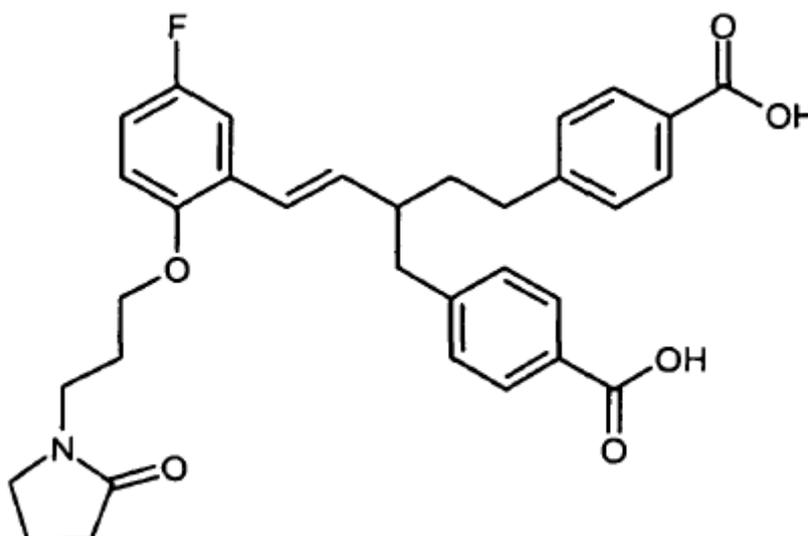
81,5 mg (1,94 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se elimina el disolvente hasta sequedad y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 114 mg (0,210 mmol, 32,4 % d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,75 (2H, ancho), 7,85-7,80 (4H, m), 7,40-7,38 (1H, m), 7,30-7,28 (4H, d), 7,19-7,15 (1H, m), 6,94-6,87 (2H, m), 6,50-6,45 (1H, d), 6,15-6,09 (1H, m), 4,23-4,20 (2H, t), 4,00-3,91 (2H, m), 3,51-3,47 (2H, t), 3,31-3,25 (2H, m), 2,90-2,86 (1H, m) 2,79-2,59 (3H, m), 2,51-2,50 (1H, m), 1,95-1,88 (2H, m), 1,79-1,68 (2H, m).

CL-EM (Procedimiento 2):  $R_t = 2,24$  min;  $m/z = 558$  (M+H) $^+$ .

### **Ejemplo 6**

Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-{5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (*Enantiómero 1*)

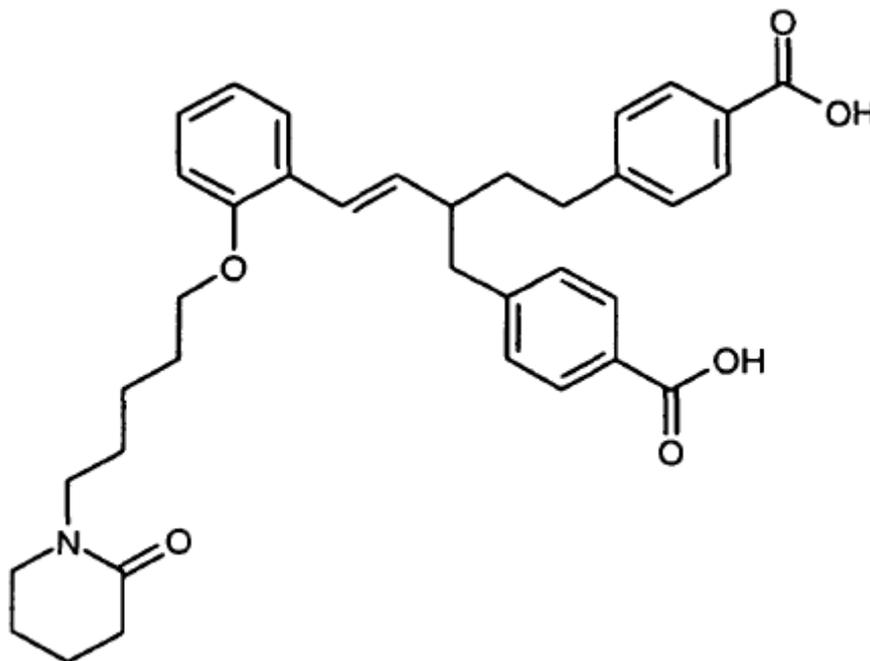


Una solución de 12 mg (10,4  $\mu\text{mol}$ ) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-{5-fluoro-2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-3-[4-(metoxicarbonil) bencil]pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 29A) en 0,3 ml de THF y 0,3 ml de agua se mezcla con 2,57 mg (61,3  $\mu\text{mol}$ ) de hidróxido de litio monohidratado y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 5,0 mg (8,93  $\mu\text{mol}$ , 43,8 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 9):  $R_t = 3,57$  min;  $m/z = 560$  (M+H) $^+$ .

### **Ejemplo 7**

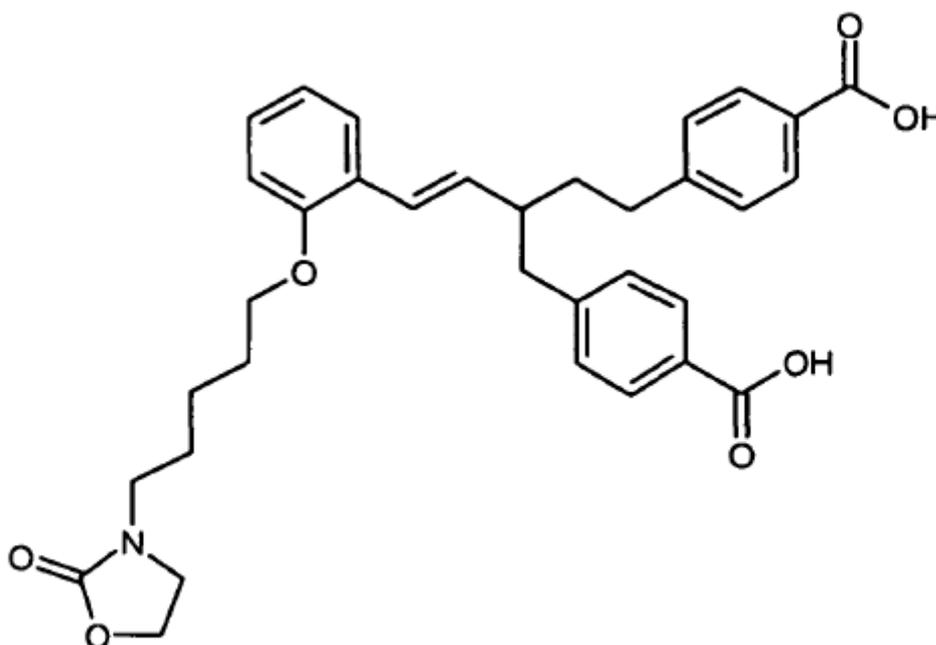
Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-(2-{[5-(2-oxopiperidin-1-il)pentil]oxi}fenil)pent-4-en-1-il]-benzoico (*Racemato*)



Una solución de 19,0 mg (0,191 mmol) de 2-piperidinona [Nº de reg. de CAS. 675-20-7] se coloca previamente en 1,0 ml de DMF seca y se mezcla con 7,9 mg (0,197 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina). Se agita durante 45 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfría después hasta 0 °C y se añade una solución de 30 mg (0,056 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-{2-[(5-cloropentil)oxi]fenil}-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]pent-4-en-1-il}]benzoico (Racemato; Ejemplo 32A) en 1,5 ml de DMF seca. Se agita posteriormente durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte después con cuidado en 15 ml de solución al 10 % de cloruro de amonio helada. Se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 1,9 mg (3,25 µmol, 6,0 % d. t.) del compuesto del título. CL-EM (Procedimiento 1):  $R_t = 2,62$  min;  $m/z = 584$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 8**

Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-(2-{[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)]pentil]oxi}fenil)pent-4-en-1-il]benzoico (*Racemato*)



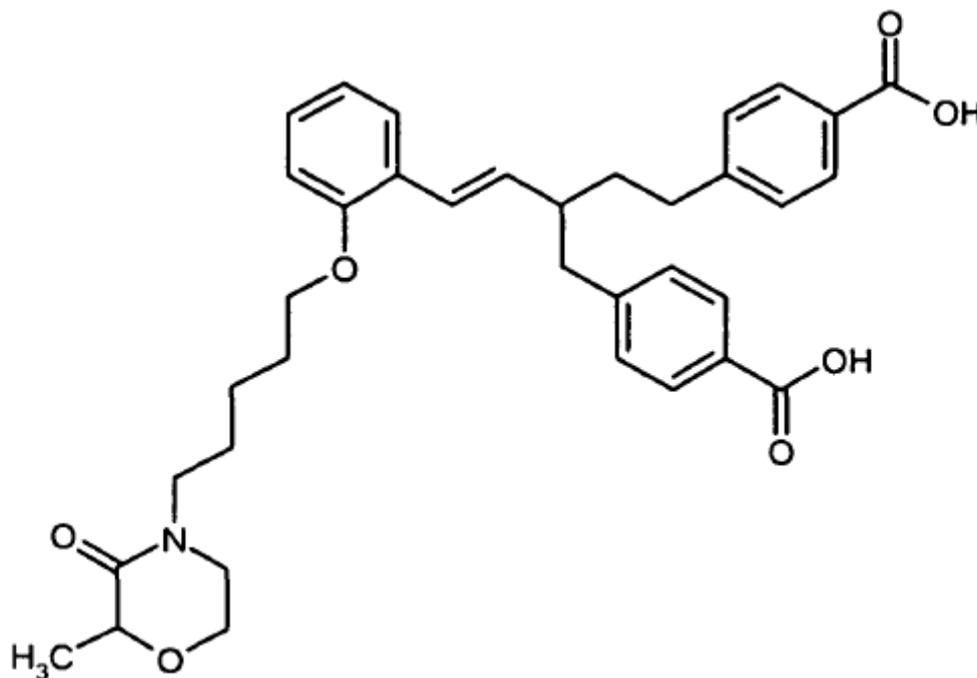
Una solución de 25 mg (41,7  $\mu\text{mol}$ ) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-(2-[[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)pentil]oxi]fenil)pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 33A) en 0,5 ml de THF y 0,5 ml de agua se mezcla con 8,75 mg (208  $\mu\text{mol}$ ) de hidróxido de litio monohidratado y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 1,5 mg (2,62  $\mu\text{mol}$ , 6,3 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,9-12,6 (2H, ancho), 7,85-7,80 (4H, m), 7,40-7,38 (1H, m), 7,30-7,27 (4H, d), 7,18-7,15 (1H, m), 6,94-6,86 (2H, m), 6,46-6,42 (1H, d), 6,13-6,07 (1H, m), 4,23-4,19 (2H, t), 3,97-3,87 (2H, m), 3,49-3,45 (2H, t), 3,13-3,10 (2H, m), 2,90-2,86 (1H, m), 2,79-2,70 (3H, m), 2,69-2,60 (1H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,74-1,67 (3H, m), 1,55-1,47 (2H, m), 1,40-1,34 (2H, m).

CL-EM (Procedimiento 1):  $R_t = 2,55$  min;  $m/z = 572$  (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 9

Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-(2-[[5-(2-metil-3-oxomorfolin-4-il)pentil]oxi]fenil)pent-4-en-1-il]benzoico (Mezcla de diastereómeros)



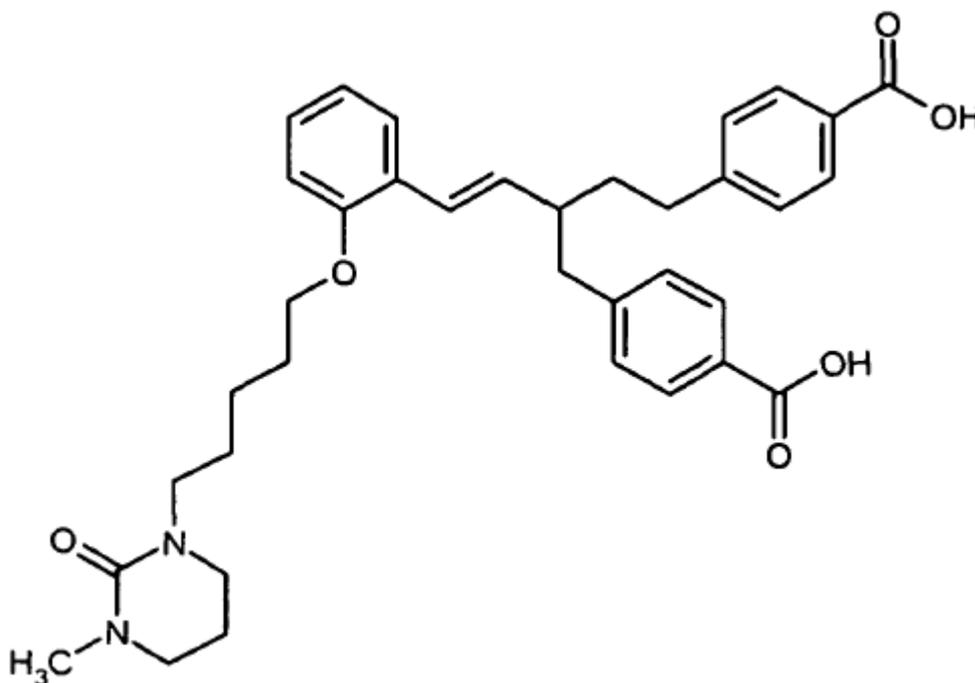
Una solución de 100,4 mg (160  $\mu\text{mol}$ ) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-(2-[[5-(2-metil-3-oxomorfolin-4-il)pentil]oxi]fenil)pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 34A) en 1,0 ml de THF y 1,0 ml de hidróxido de sodio 2 M se mezcla con 33,6 mg (800  $\mu\text{mol}$ ) de hidróxido de litio monohidratado y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 17,7 mg (29,5  $\mu\text{mol}$ , 18,5 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,77 (2H, ancho), 7,85-7,80 (4H, m), 7,39-7,37 (1H, m), 7,30-7,28 (4H, d), 7,18-7,15 (1H, m), 6,94-6,85 (2H, m), 6,46-6,42 (1H, d), 6,13-6,07 (1H, m), 4,07-4,04 (1H, m), 3,92-3,87 (3H, m), 3,69-3,64 (1H, m), 3,43-3,25 (4H, m), 3,17-3,14 (1H, m), 2,90-2,85 (1H, m), 2,78-2,60 (3H, m), 1,80 (1H, m), 1,72-1,69 (3H, m), 1,51-1,49 (2H, m), 1,37-1,33 (2H, m), 1,26-1,24 (3H, m).

CL-EM (Procedimiento 10):  $R_t = 2,11$  min;  $m/z = 600$  (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 10

Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-(2-[[5-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)pentil]oxi]-fenil)pent-4-en-1-il]benzoico (Racemato)



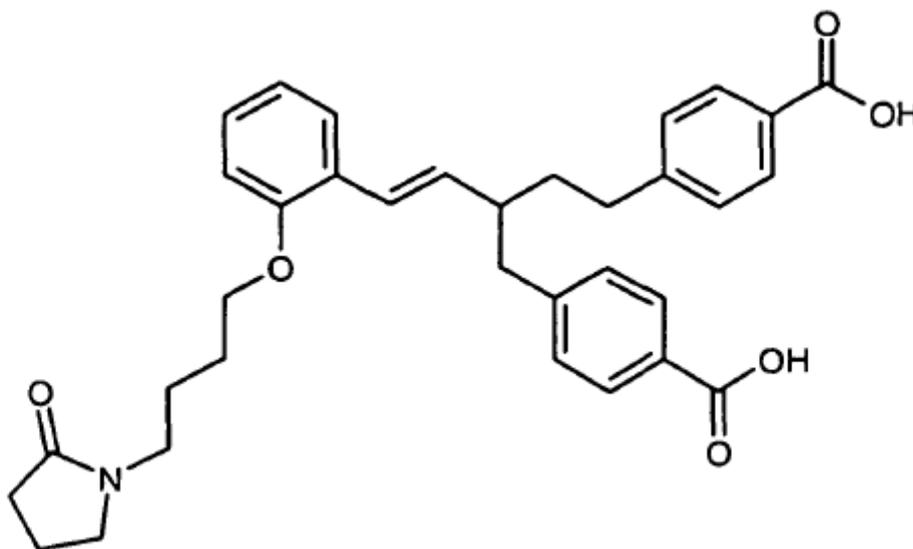
Una solución de 47 mg (160  $\mu\text{mol}$ ) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-(2-[[5-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)pentil]oxi]fenil)pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 35A) en 1,0 ml de THF y 1,0 ml 1 M hidróxido de sodio se mezcla con 31,5 mg (750  $\mu\text{mol}$ ) de hidróxido de litio monohidratado y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 4,2 mg (7,0  $\mu\text{mol}$ , 9,4 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 12,78 (2H, ancho), 7,85-7,80 (4H, m), 7,52-7,49 (1H, m), 7,30-7,28 (4H, d), 7,18-7,15 (1H, m), 6,94-6,85 (2H, m), 6,46-6,42 (1H, d), 6,13-6,07 (1H, m), 3,92-3,91 (2H, m), 3,17-3,11 (6H, m), 2,88-2,84 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,75-2,56 (3H, m), 2,33 (1H, m), 1,82-1,78 (3H, m), 1,71-1,67 (3H, m), 1,44-1,42 (2H, m), 1,34-1,32 (2H, m).

CL-EM (Procedimiento 10):  $R_t = 2,11$  min;  $m/z = 599$  (M+H) $^+$ .

### **Ejemplo 11**

15 Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)butoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (*Racemato*)



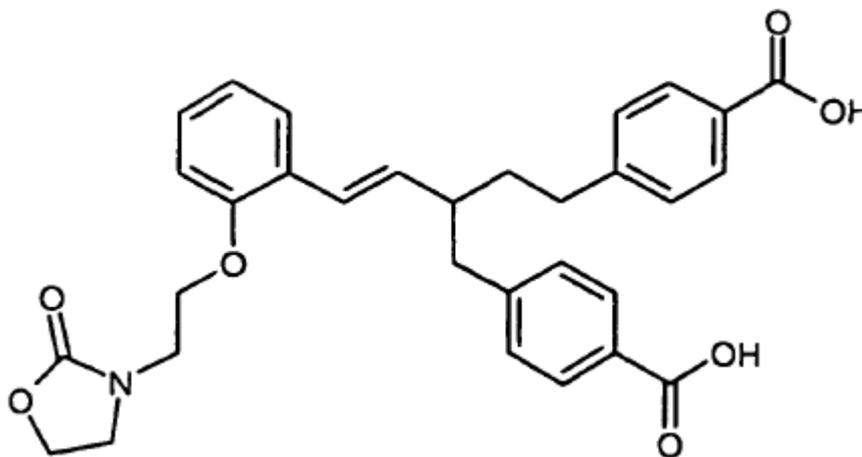
Una solución de 19 mg (32,5  $\mu\text{mol}$ ) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-{2-[4-(2-

oxopirrolidin-1-il)butoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 36A) en 0,5 ml de dioxano y 0,5 ml de hidróxido de sodio 2 M se mezcla con 13,7 mg (325  $\mu$ mol) hidróxido de litio monohidratado y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 1,8 mg (3,2  $\mu$ mol, 10,0 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,0-12,5 (2H, ancho), 7,85-7,80 (4H, m), 7,40-7,38 (1H, m), 7,29-7,27 (4H, d), 7,18-7,14 (1H, m), 6,93-6,86 (2H, m), 6,47-6,43 (1H, d), 6,14-6,07 (1H, m), 3,94-3,92 (2H, m), 3,30-3,15 (3H, m), 3,02-2,99 (2H, m), 2,90-2,85 (1H, m), 2,80-2,60 (3H, m), 2,16-2,12 (1H, m), 1,85-1,78 (2H, m), 1,68-1,55 (7H, m).  
CL-EM (Procedimiento 10):  $R_t = 2,00$  min;  $m/z = 556$  (M+H) $^+$ .

### **Ejemplo 12**

Ácido 4-[(4E)-3-(4-carboxibencil)-5-{2-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etoxi]fenil}pent-4-en-1-il]-benzoico (*Racemato*)



Una solución de 39 mg (70  $\mu$ mol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-3-[4-(metoxicarbonil)bencil]-5-{2-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il) etoxi]fenil}pent-4-en-1-il]benzoico (Ejemplo 37A) en 0,5 ml de THF y 0,5 ml de agua se mezcla con 44,1 mg (1,05 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla madre se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 5,3 mg (10  $\mu$ mol, 14,3 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,79 (2H, s), 7,85-7,80 (4H, m), 7,40-7,39 (1H, m), 7,30-7,28 (4H, d), 7,20-7,16 (1H, m), 6,97-6,88 (2H, m), 6,49-6,45 (1H, d), 6,17-6,11 (1H, m), 4,20-4,16 (2H, m), 4,09-4,07 (2H, m), 3,32-3,29 (4H, m), 2,90-2,49 (5H, m), 1,76-1,67 (2H, m).  
CL-EM (Procedimiento 1):  $R_t = 2,36$  min;  $m/z = 530$  (M+H) $^+$ .

### **B. Evaluación de la eficacia farmacológica**

La eficacia farmacológica de los compuestos según la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos

#### **B-1. Eficacia de relajación de los vasos *in vitro*:**

Se anestesian o se sacrifican conejos mediante inyección intravenosa de tiopental sódico (aproximadamente 50 mg/kg) y se les extrae la sangre. Se extrae la arteria safena y se divide en anillos 3 mm de ancho. Los anillos se montan por separado en cada caso sobre un par de ganchos abiertos en el extremo, de forma triangular, de alambre especial de 0,3 mm de grosor (Remanium®). Cada anillo se lleva bajo tensión a baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit a 37 °C de temperatura, gasificada de la siguiente composición: NaCl 119 mM; KCl 4,8 mM;  $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  1 mM;  $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$  1,4 mM;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,2 mM;  $\text{NaHCO}_3$  25 mM; glucosa 10 mM; albúmina de suero bovino 0,001 %. La fuerza de concentración se detecta con células Statham UC2, se aumenta y se digitaliza a través de un convertidor A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) así como se registra en paralelo sobre registradores de trazo continuo. Las concentraciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.

Tras varios ciclos de control (4 en total) se añade la sustancia que va a someterse a ensayo en cada paso adicional en dosificación creciente y se compara la magnitud de la concentración conseguida bajo la influencia de la sustancia de prueba con la magnitud de la concentración alcanzada en el último paso previo. A partir de ahí se calcula la concentración que es necesaria para reducir hasta el 50 % la concentración alcanzada en el control previo (valor de  $\text{Cl}_{50}$ ). El volumen de aplicación convencional asciende a 5  $\mu$ l. El porcentaje de DMSO en la solución de baño

corresponde al 0,1 %.

En la tabla 1 están expuestos resultados representativos para los compuestos según la invención:

Tabla 1: Eficacia de relajación de los vasos *in vitro*

Ejemplo N°	CI <sub>50</sub> [nM]
1	390
2	255
3	52
4	330
5	58
6	135

5 B-2. Estimulación de la guanilato ciclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro*:

Los ensayos para la estimulación de la guanilato ciclasa soluble recombinante (sGC) mediante los compuestos según la invención con y sin nitroprusiato de sodio así como con y sin el inhibidor de sGC dependiente del grupo hemo 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-quinoxalin-1-ona (ODQ) se llevan a cabo según el procedimiento descrito en detalle en la siguiente cita bibliográfica: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", J. Mol. Med. 77 (1999), 14-23. La guanilato ciclasa libre de grupo hemo se obtiene mediante la adición de Tween 20 al tampón de muestra (0,5 % en la concentración final).

10

La activación de la sGC mediante una sustancia de prueba se indica como la estimulación de n veces de la actividad basal. El resultado para el ejemplo 3 se muestra en la tabla 2:

15 Tabla 2: Estimulación (n veces) de la guanilato ciclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro* mediante el ejemplo 3

Concentración Ejemplo 3 [μM]	sGC que contiene grupo hemo			sGC libre de grupo hemo Basal
	Basal	+ 0.1 μM DEA/NO	+ 10 μM ODQ	
0,0	1,0	18,5	3,9	1,0
0,01	6,1	23,3	35,1	9,9
0,1	11,6	34,7	98,0	35,2
1	16,0	41,6	124	69,7
10	18,9	40,0	134	74,6

[DEA/NO = 2-(N,N-Dietilamino)diazonolato-2-óxido; ODQ = 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-quinoxalin-1-ona].

A partir de la tabla 2 se deduce que se consigue una estimulación tanto de la enzima que contiene grupo hemo como de la enzima libre de grupo hemo. Además, la combinación del ejemplo 3 y 2-(N,N-dietilamino)diazonolato-2-óxido (DEA/NO), un donador de NO, no muestra ningún efecto sinérgico, es decir la eficacia de DEA/NO no se potencia, tal como sería de esperar en el caso de un activador de sGC que actúe sobre un mecanismo dependiente del grupo hemo. Además no se bloquea la eficacia del activador de sGC según la invención mediante el inhibidor dependiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble ODQ, sino que incluso se aumenta. Los resultados de la tabla 2 prueban por tanto el mecanismo de acción de los compuestos según la invención como activadores de la guanilato ciclasa soluble.

20

25 B-3. Eficacia en la línea de células indicadoras de guanilato ciclasa recombinante

La eficacia celular de los compuestos según la invención se determina en una línea de células indicadoras de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder y col., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

En la tabla 3 están expuestos resultados representativos para los compuestos según la invención:

Tabla 3: Eficacia de activación de sGC in la célula indicadora de CHO *in vitro*

Ejemplo Nº	CME [nM]
1	3
2	3
3	1
4	2
5	0,55
6	3
7	1
8	1
9	1
10	3
11	< 1
12	100
(CME = concentración mínima efectiva).	

B-4. Medición radiotelemétrica de la presión arterial y la frecuencia cardiaca en ratas SH despiertas

5 Para las mediciones descritas a continuación en ratas SH despiertas se usa un sistema telemétrico comercialmente disponible de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU.

El sistema está compuesto por 3 componentes principales: (1) emisor implantable, (2) receptor, que están conectados a través de un multiplexador con un (3) ordenador de adquisición de datos. La instalación telemétrica posibilita una detección continua de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca en animales despiertos en su hábitat habitual.

10 Los ensayos se llevan a cabo en ratas hembra adultas, espontáneamente hipertensas, (ratas SH) con un peso corporal de >200 g. Los animales de ensayo se mantienen en jaulas de Makrolon de tipo 3 tras el implante del emisor. Tienen libre acceso al alimento convencional y agua. El ritmo día/noche en el laboratorio de ensayo se cambia por la iluminación de la sala a las 6:00 horas por las mañanas y a las 19:00 horas por las tardes.

15 Los emisores telemétricos usados (TAM PA-C40, DSI) se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer uso de ensayo. Los animales así instrumentados pueden usarse de forma repetida tras la curación de la herida y la incrustación del implante.

20 Para el implante se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan en la zona del vientre extensamente. Tras la apertura del abdomen a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición lleno de líquido del sistema por encima de la bifurcación hacia la zona craneal en la aorta descendente y se sujeta con adhesivo para tejido (VetBonDT™, 3M). La carcasa del emisor se fija por vía intraperitoneal a la musculatura de la pared abdominal y la herida se cierra con puntos. Tras la operación se administra un antibiótico para la profilaxis de infecciones (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.).

Desarrollo del ensayo:

25 Las sustancias que van a someterse a ensayo se administran por vía oral en cada caso a un grupo de animales (n = 6) por alimentación por sonda. De manera correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de prueba en mezclas de disolventes adecuados o se suspenden en tilosa al 0,5 %. Se usa como control un grupo de animales tratado con disolvente.

La unidad de medición de telemetría está configurada para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo.

30 A las ratas instrumentadas que viven en la instalación está asociada en cada caso una antena receptora propia

(1010 Receiver, DSI). Los emisores implantables pueden activarse desde el exterior a través de un interruptor electromagnético incorporado y se cambia durante el avance del ensayo a envío. Las señales emitidas pueden detectarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y procesarse de manera correspondiente. El archivado de los datos se realiza en cada caso en una carpeta abierta para ello, que porta el número de ensayo.

En un desarrollo convencional se mide en cada caso durante 10 segundos de duración: (1) la presión arterial sistólica (SBP), (2) la presión arterial diastólica (DBP), (3) la presión arterial central (MAP) y (4) la frecuencia cardiaca (HR).

La detección de los valores de medición se repite de forma controlada por ordenador en separaciones de 5 minutos. Los archivos fuente elevados como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente y se almacenan en archivos individuales. Otros detalles técnicos están expuestos en la documentación de la empresa fabricante (DSI).

La administración de las sustancias de prueba se realiza en el día de ensayo a las 9:00 horas. A continuación de la administración se miden durante 24 horas los parámetros descritos anteriormente. Tras el final del ensayo se clasifican los archivos individuales elevados con el Software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en blanco se toma el punto de tiempo 2 horas antes de la administración de sustancia, de modo que el juego de datos seleccionado incluya el periodo de tiempo desde las 7:00 horas en el día del ensayo hasta las 9:00 horas al día siguiente.

Los datos se suavizan a lo largo de un tiempo predeterminado mediante la determinación del valor medio (valor medio a los 15 minutos, valor medio a los 30 minutos) y se transmiten como datos de texto a un soporte de datos. Los valores de medición clasificados previamente y comprimidos se transmiten a plantillas de Excel y se representan en tablas.

### **C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Los compuestos según la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

#### **Comprimido:**

##### Composición:

100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

#### **Producción:**

Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Se prensa esta mezcla con una prensa para comprimidos habitual (para el formato del comprimido véase anteriormente). Como norma para el prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

#### **Suspensión administrable por vía oral:**

##### Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

A una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

#### **Producción:**

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 h.

#### **Solución administrable por vía oral:**

#### **Composición:**

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención le corresponden 20 g de solución oral.

#### **Producción:**

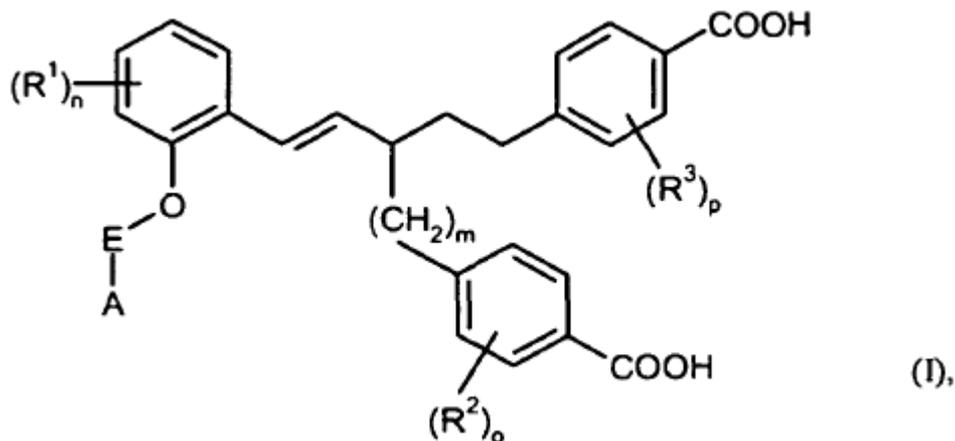
Se suspende el compuesto según la invención en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la completa solución del compuesto según la invención.

**Solución i.v.:**

- 5 Se disuelve el compuesto según la invención en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente tolerable (por ejemplo solución isotónica de cloruro de sodio, solución de glucosa al 5 % y/o solución al 30 % de PEG 400). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes estériles y libres de pirógenos.

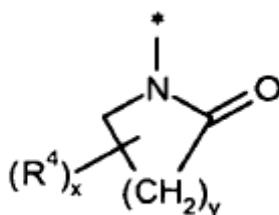
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 A representa un grupo de fórmula



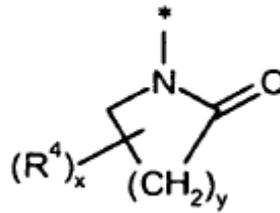
en la que

- \* significa el sitio de unión con el grupo E,  
 $R^4$  significa alquilo ( $C_1-C_6$ ) o fenilo,  
 10 x significa el número 0, 1 ó 2, en el que, en el caso de que el sustituyente  $R^4$  aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o diferentes, e  
 y significa el número 2, 3 ó 4, en el que un grupo  $CH_2$  puede intercambiarse por  $-O-$  o  $>N-R^{4A}$ , en el que  $R^{4A}$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o fenilo,  
 15 E representa alcanodiílo ( $C_2-C_6$ ), alquendiílo ( $C_2-C_6$ ) o alquindiílo ( $C_2-C_6$ ), que pueden estar sustituidos en cada caso una o varias veces con flúor,  
 m representa el número 1 ó 2,  
 $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  independientemente entre sí representan un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), trifluorometoxilo, ciano y nitro, y  
 20 n, o y p independientemente entre sí en cada caso representan el número 0, 1 ó 2, en los que, para el caso de que  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  aparezcan varias veces, sus significados en cada caso pueden ser iguales o diferentes,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

A representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el sitio de unión con el grupo E,

R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,

5 x significa el número 0, 1 ó 2, en el que, en el caso de que el sustituyente R<sup>4</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o diferentes, e

y significa el número 2 ó 3, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede intercambiarse por -O- o >N-R<sup>4A</sup>, en el que R<sup>4A</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,

E representa alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

10 m representa el número 1 ó 2,

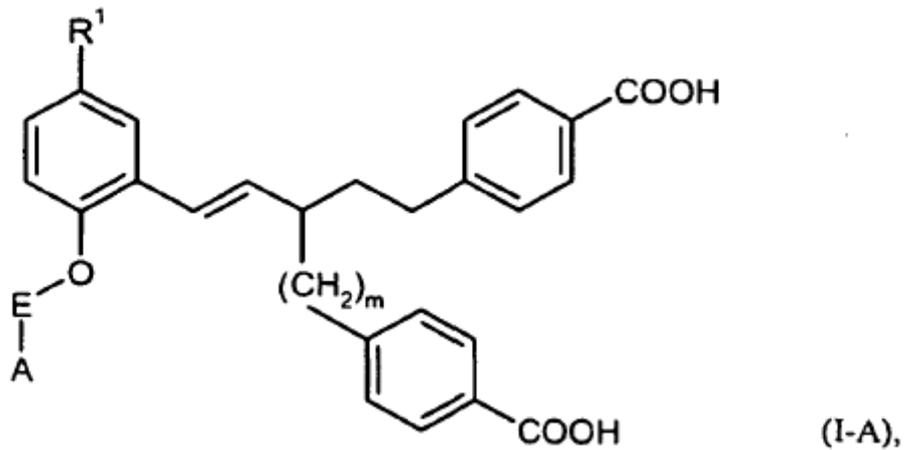
R<sup>1</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en cada caso representan flúor, y

15 n, o y p independientemente entre sí en cada caso representan el número 0 ó 1,

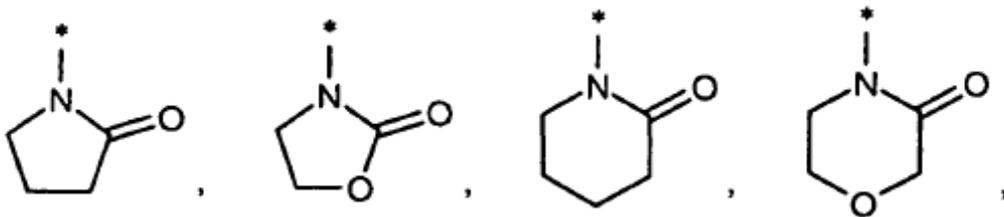
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

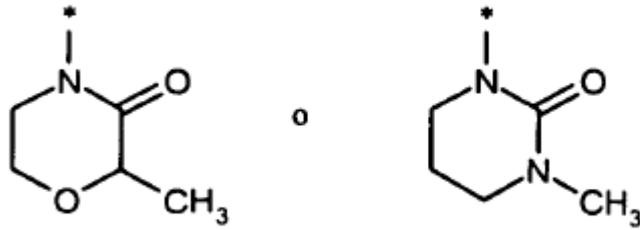
3. Compuesto de fórmula (I-A)



en la que

A representa un grupo de fórmula





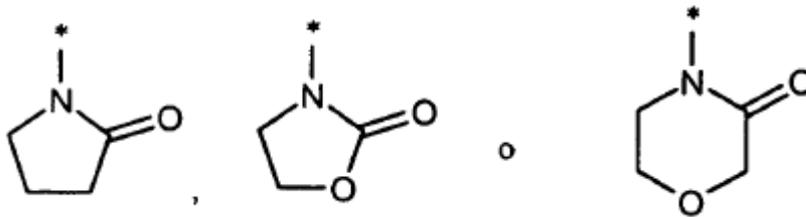
en la que

\* significa el sitio de unión con el grupo E,  
 E representa 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno o 1,5-pentileno,  
 m representa el número 1 ó 2, y  
 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I-A) según la reivindicación 3, en la que

A representa un grupo de fórmula

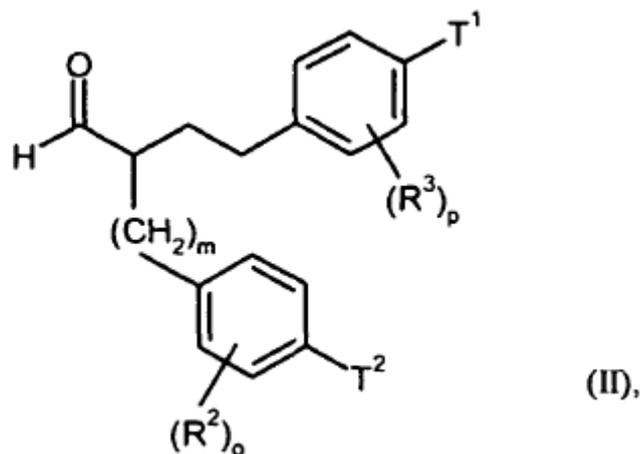


en la que

\* significa el sitio de unión con el grupo E,  
 E representa 1,2-etileno, 1,3-propileno o 1,4-butileno,  
 m representa el número 1 ó 2, y  
 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

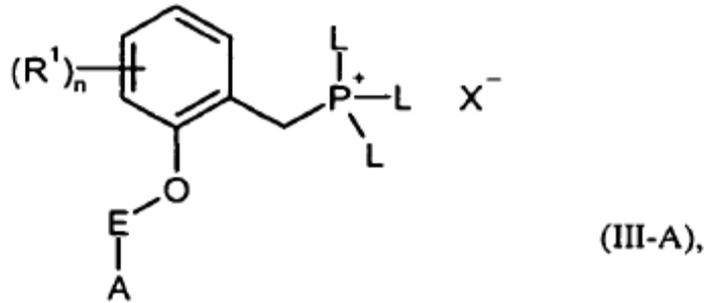
5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), según se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** compuestos de fórmula (II)



en la que  $R^2$ ,  $R^3$ , m, o y p en cada caso tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4 y  $T^1$  y  $T^2$  son iguales o diferentes y representan alcoxicarbonilo ( $C_1-C_4$ ),

o bien

[A] se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III-A)

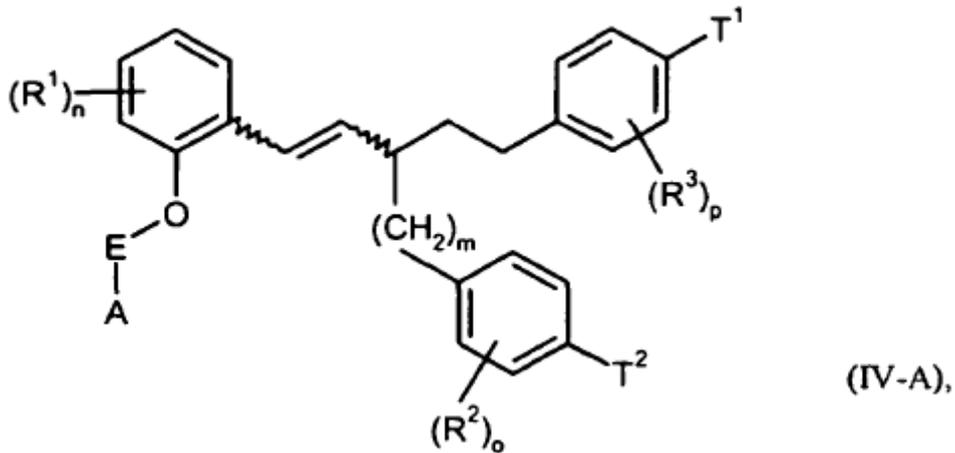


5

en la que A, E,  $R^1$  y n en cada caso tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4 y

L representa fenilo u o-, m- o p-tolilo y  
X representa halogenuro o tosilato,

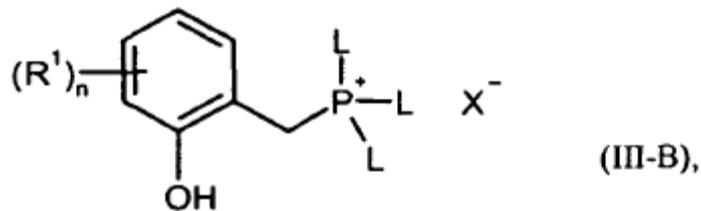
para dar compuestos de fórmula (IV-A)



10

en la que A, E,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , m, n, o, p,  $T^1$  y  $T^2$  en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,

[B] se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III-B)



15

en la que  $R^1$ , n, L y X en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, en primer lugar para dar compuestos de fórmula (IV-B)



uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de cGMP-PDE, estimuladores de la guanilato ciclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes que reducen la presión arterial así como los agentes que modifican el metabolismo lipídico.

- 5 10. Fármaco según la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.