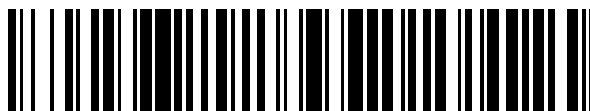


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 959**

51 Int. Cl.:

C07D 257/04 (2006.01)

C07C 229/14 (2006.01)

C07C 57/42 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2006** **E 06792404 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013** **EP 1940808**

54 Título: **Derivados de difluorofenol y su uso**

30 Prioridad:

21.10.2005 DE 102005050497

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

31.01.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**BARTEL, STEPHAN;
HAHN, MICHAEL;
MORADI, WAHED, AHMED;
BECKER, EVA-MARIA;
RÖLLE, THOMAS;
STASCH, JOHANNES-PETER;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
WUNDER, FRANK y
KNORR, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 440 959 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

Derivados de difluorofenol y su uso

La presente invención se refiere a nuevos derivados de difluorofenol, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamífero es el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y que transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de trifosfato de guanosina (GTP). Los representantes conocidos hasta ahora de esta familia se pueden dividir tanto por características estructurales como por el tipo de los ligandos en dos grupos: las guanilatociclasas en forma de partículas, estimulables mediante péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles estimulables mediante NO. Las guanilatociclasas solubles están compuestas de dos subunidades y contienen, con mucha probabilidad, un hemo por heterodímero que es una parte del centro regulador. Esto tiene una importancia clave para el mecanismo de activación. El NO se puede unir al átomo de hierro del hemo y aumentar de este modo claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones sin hemo no se pueden estimular mediante NO. También el monóxido de carbono (CO) está en disposición de actuar en el átomo central del hierro del hemo, siendo la estimulación por CO claramente menor que la del NO.

Mediante la formación de GMPc y la regulación resultante de esto de fosfodiesterasas, canales iónicos y proteinquinas, la guanilatociclasa desempeña un papel determinante en diferentes procesos fisiológicos, particularmente en la relajación y proliferación de células de músculo liso, la agregación y adhesión plaquetaria y la transmisión neuronal de señales así como en afecciones que se basan en una alteración de los procesos que se han mencionado anteriormente. En condiciones fisiopatológicas, el sistema NO/GMPc puede estar suprimido, lo que puede conducir, por ejemplo, a un aumento de la presión sanguínea, a una activación de las plaquetas, 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 tiene como fin la influencia en la ruta de señal de GMPc en organismos para tales afecciones es un enfoque prometedor a causa de la elevada eficacia esperada y los reducidos efectos secundarios.

Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble hasta ahora se han usado exclusivamente compuestos como nitritos orgánicos, cuyo efecto se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataques en el átomo central del hierro del hemo. Además de los efectos secundarios, la generación de tolerancia pertenece a las desventajas determinantes de esta forma de tratamiento.

En los últimos años se han descrito algunas sustancias que estimulan la guanilatociclasa soluble directamente, es decir, sin liberación previa de NO, como, por ejemplo, 3-(5'-hidroxi-metil-2'-fúril)-1-bencilindazol [YC-1, Wu y col., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch y col., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681], ácidos grasos [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 (documentos WO 98/16223, WO 98/16507 y WO 98/23619).

Los estimuladores que se han descrito anteriormente de la guanilatociclasa soluble estimulan la enzima 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 un cambio conformacional resultante a partir de esto, que conduce al aumento de la actividad enzimática [Gerzer y col., FEBS Lett. 132 (1981), 71] o a través de un mecanismo dependiente de hemo que es independiente de NO pero que, sin embargo, lleva 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 indicado en la bibliografía de isoliquiritigenina y de ácidos grasos, como, por ejemplo, de ácido araquidónico, endoperóxidos de prostaglandina e hidroperóxidos de ácidos grasos sobre la guanilatociclasa soluble no se ha podido confirmar [cf., por ejemplo, Hoenicka y col., J. Mol. Med. 77 (1999), 14].

Si se retira de la guanilatociclasa soluble el grupo hemo, la enzima muestra todavía una actividad basal catalítica comprobable, es decir, al igual que antes se sigue formando GMPc. La actividad basal catalítica remanente de la enzima sin hemo no se puede estimular mediante ninguno de los estimuladores conocidos que se han mencionado anteriormente.

Se ha descrito una estimulación de guanilatociclasa soluble sin hemo mediante protoporfirina IX [Ignarro y col., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35]. No obstante se puede considerar la protoporfirina IX como mimético del producto de adición de NO-hemo, por lo que la adición de protoporfirina IX a la guanilatociclasa soluble debería conducir a la formación de una estructura de la enzima correspondiente con la guanilatociclasa soluble que contiene hemo

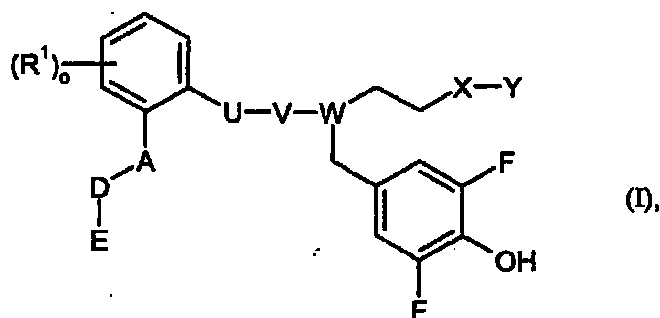
estimulada por NO. Esto se demuestra también por el hecho de que el efecto estimulante de la protoporfirina IX se aumenta mediante el estimulador YC-1 que se ha descrito anteriormente, independiente de NO, sin embargo, dependiente de hemo [Mülsch y col., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47].

A diferencia de los estimuladores que se han descrito anteriormente de la guanilatociclasa soluble, los compuestos de la presente invención están en disposición de activar la forma de la guanilatociclasa soluble tanto que contiene hemo como sin hemo. La estimulación de la enzima en estos nuevos activadores, por tanto, transcurre a través de una vía independiente de hemo, lo que también se demuestra por el hecho de que los nuevos activadores en la enzima que contiene hemo, por un lado, no muestran ningún efecto sinérgico con NO y, por otro lado, el efecto de estos activadores novedosos no se puede bloquear mediante el inhibidor dependiente de hemo de la guanilatociclasa soluble, 1*H*-1,2,4-oxadiazol-(4,3-*a*)-quinoxalin-1-ona (ODQ).

En el documento EP 0 341 551-A1 se desvelan derivados de ácido alquenoico como antagonistas de leucotrieno para el tratamiento de afecciones de sistema circulatorio y respiratorio. En los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462, WO 02/070461 y WO 02/070510 se describen derivados de ácido dicarboxílico o de ácido aminodicarboxílico como estimuladores de la guanilatociclasa soluble para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. No obstante, se demostró que esos compuestos con respecto a sus propiedades farmacocinéticas presentan desventajas, como, en particular, una escasa biodisponibilidad y/o una duración solo muy breve del efecto después de la administración oral.

Por tanto, el objetivo de la presente invención era facilitar nuevos compuestos que actuaran como activadores de la guanilatociclasa soluble que, sin embargo, no presentasen las desventajas que se han indicado anteriormente de los compuestos del estado de la técnica.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)

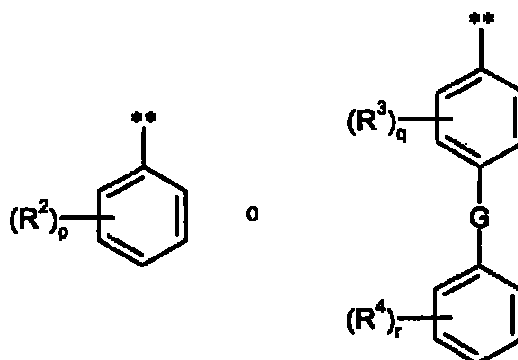


en la que

U, V y W forman, conjuntamente, un grupo de fórmula *-CH=CH-CH<, *-CH₂-CH₂-CH< o *-CH₂-CH₂-N< en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo,

A representa O o CH₂,

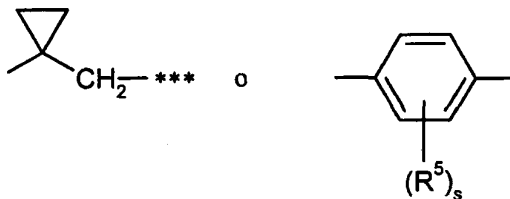
D representa un enlace o representa alcano-(C₁-C₇)-diilo, alqueno-(C₂-C₇)-diilo o alquino-(C₂-C₇)-diilo que pueden estar sustituidos, respectivamente, una o varias veces con flúor, E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de fórmula



en la que ** significa el punto de enlace con el grupo D y

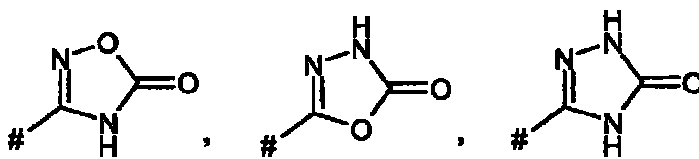
G un enlace, CH₂, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,

X representa -CH₂-CH₂- o un grupo de fórmula

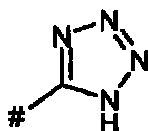


en la que *** significa el punto de enlace con el grupo Y,

Y representa carboxilo o un grupo de fórmula



o



en la que # significa el respectivo punto de enlace,

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, alquilo-(C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi-(C₁-C₆), trifluorometoxi, ciano y nitro,

y

o, p, q, r y s se refieren independientemente entre sí, respectivamente, al número 0, 1, 2, 3 o 4,

pudiendo ser los significados de R¹, R², R³ o R⁴ en caso de que aparezcan varias veces respectivamente iguales o distintos, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos comprendidos por 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 comprendidos por fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar de forma conocida los constituyentes unitarios estereoisoméricamente.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También están comprendidas las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas en sí, que, sin embargo, se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con 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.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas

de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

- 5 Se denominan solvatos en el marco de la invención las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren hidratos en el marco de la presente invención.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, tienen el siguiente significado:

- 10 Alquilo-(C₁-C₆) y alquilo-(C₁-C₄) representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada 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.

- 15 Alcano-(C₁-C₇)-diilo representa en el marco de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcanodiilo de cadena lineal con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se mencionan: metileno, 1,2-etileno, etan-1,1-diilo, 1,3-propileno, propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, 1,4-butileno, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-2,3-diilo, pentan-1,5-diilo, pentan-2,4-diilo, 3-metil-pentan-2,4-diilo y hexan-1,6-diilo.

- 20 Alqueno-(C₂-C₇)-diilo representa en el marco de la invención un resto alqueno divalente de cadena lineal o ramificada con 2 a 7 átomos de carbono y con hasta 3 enlaces dobles. Se prefiere un resto alqueniilo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono y con hasta 2 enlaces dobles. A modo de ejemplo y preferentemente, se mencionan: eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo, propen-1,1-diilo, propen-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-2-en-1,4-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, pent-2-en-1,5-diilo, hex-3-en-1,6-diilo y hexa-2,4-dien-1,6-diilo.

- 25 Alquino-(C₂-C₇)-diilo representa en el marco de la invención un resto alquino divalente de cadena lineal o ramificada con 2 a 7 átomos de carbono y con hasta 3 enlaces triples. Se prefiere un resto alquinodiilo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono y con hasta 2 enlaces triples. A modo de ejemplo y preferentemente, se mencionan: etin-1,2-diilo, propin-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-2-in-1,4-diilo, pent-2-in-1,5-diilo, pent-2-in-1,4-diilo y hex-3-in-1,6-diilo.

- 30 Alcoxi-(C₁-C₆) y alcoxi-(C₁-C₄) representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se mencionan: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexoxi.

- 35 Alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono que está enlazado a través de un grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente, se mencionan: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo.

Halógeno incluye en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

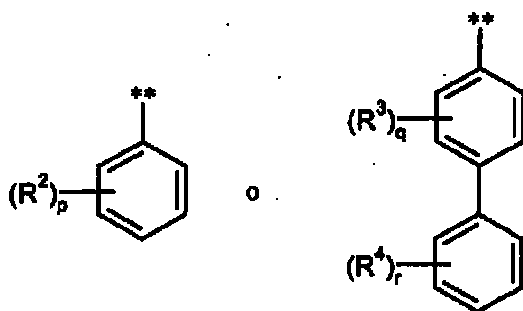
- 40 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, a menos que se especifique de otro modo, pueden estar sustituidos una o varias veces. En el marco de la presente invención se cumple que para todos los restos que aparecen varias veces su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Es muy particularmente preferente la sustitución con un sustituyente.

Cuando un resto en los compuestos de acuerdo con la invención puede estar sustituido varias veces con flúor, entonces esto en el marco de la presente invención incluye una sustitución con perflúor.

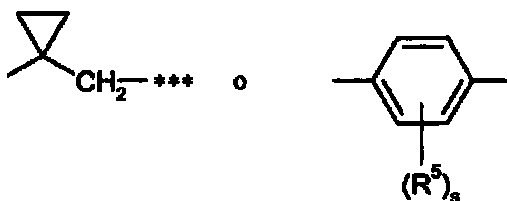
Se prefieren en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

- 45 U, V y W forman, conjuntamente, un grupo de fórmula *-CH=CH-CH< o *-CH₂-CH₂-N< en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo,
- A representa O,
- D representa alcano-(C₁-C₇)-diilo, que puede estar sustituido una o varias veces con flúor,
- E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de fórmula

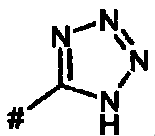
50 ,



en la que ** significa el punto de enlace con el grupo D,
representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ o un grupo de fórmula



en la que *** significa el punto de enlace con el grupo Y,
representa carboxilo o un grupo de fórmula



en la que # significa el punto de enlace,

R^1 , R^2 , R^3 y R^4

representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, alquilo- (C_1-C_4) , trifluorometilo, alcoxi- (C_1-C_4) y trifluorometoxi,

o, p, q y r

representan independientemente entre sí, respectivamente, el número 0, 1 o 2, pudiendo ser en caso de que aparezcan varias veces R^1 , R^2 , R^3 o R^4 sus significados respectivamente iguales o distintos,

R^5

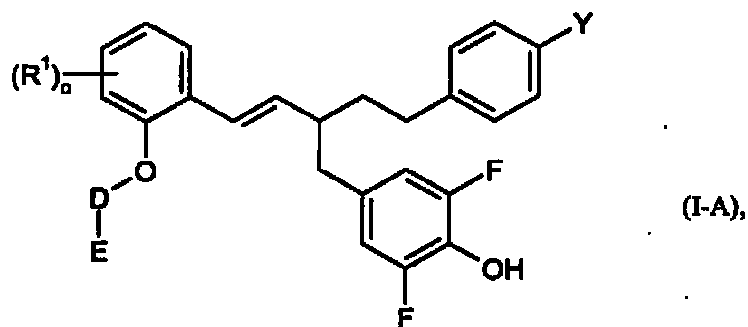
representa flúor

y

representa el número 0 o 1,

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

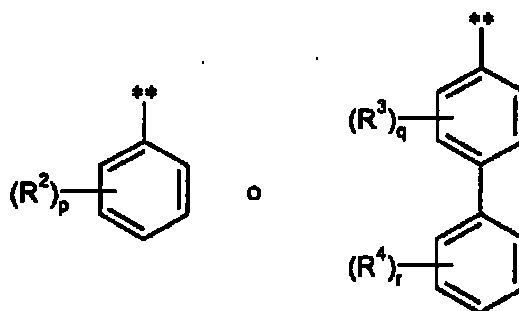
Son particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I-A)



en la que

D representa alcano-(C₁-C₇)-diilo, que puede estar sustituido una o varias veces con flúor,

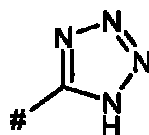
E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de fórmula



5

en la que ** significa el punto de enlace con el grupo D,

Y representa carboxilo o un grupo de fórmula



10 en la que # significa el punto de enlace,
R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, metilo, *terc*-butilo, trifluorometilo y metoxi

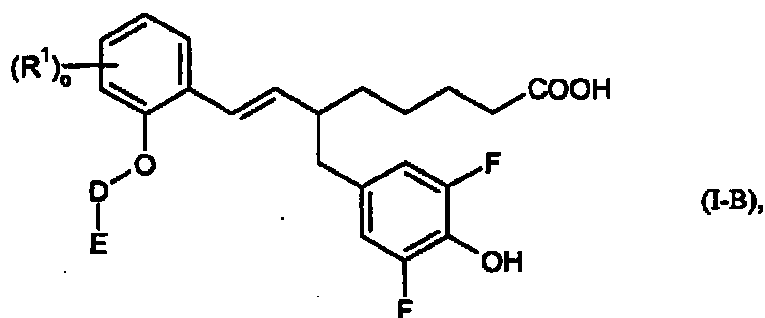
y

o, p, q y r representan independientemente entre sí, respectivamente, el número 0, 1 o 2,

15 pudiendo ser, en el caso de que aparezcan varias veces R¹, R², R³ o R⁴, sus significados respectivamente iguales o distintos,

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

Son particularmente preferentes en el marco de la presente invención también compuestos de fórmula (I-B)

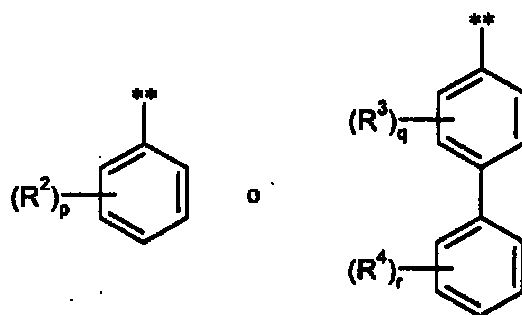


20

en la que

D representa alcano-(C₁-C₇)-diilo que puede estar sustituido uno o varias veces con flúor,

E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de fórmula



en la que ** significa el punto de enlace con el grupo D,

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, metilo, *terc*-butilo, trifluorometilo y metoxi

5 y

o, p, q y r representan independientemente entre sí, respectivamente, el número 0, 1 o 2,

pudiendo ser los significados de R^1 , R^2 , R^3 o R^4 en caso de que aparezcan varias veces respectivamente iguales o distintos,

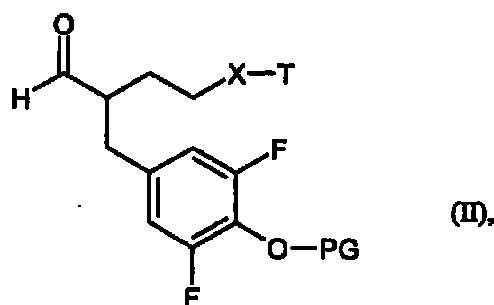
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen, independientemente de las combinaciones respectivas indicadas de los restos, de forma discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Son muy particularmente preferentes combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes que se han mencionado anteriormente.

15 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) en la que U, V y W forman, conjuntamente, un grupo de fórmula $^*\text{-CH=CH-CH<}$ en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo e Y representa carboxilo,

caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



20

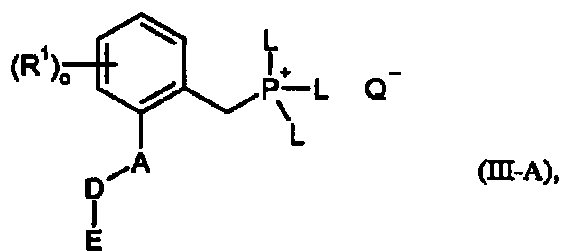
en la que X tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

PG representa un grupo protector de hidroxilo, particularmente un grupo sililo como, por ejemplo, trimetilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo o *terc*-butildifenilsililo

25 y

T representa ciano o alcoxi-(C_1 - C_4)-carbonilo,

[A-1] en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III-A)



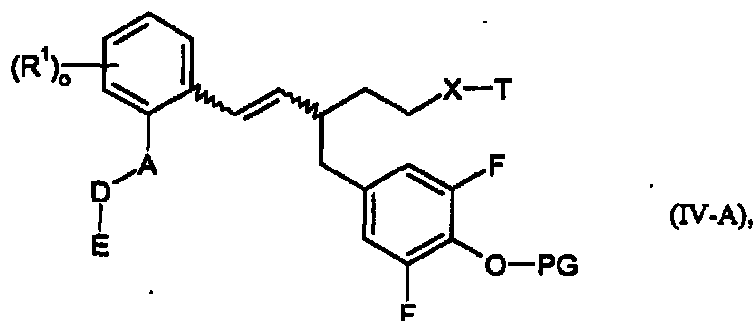
en la que A, D, E, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y

L representa fenilo u *o*-, *m*- o *p*-tolilo

y

5 Q representa halogenuro o tosilato,

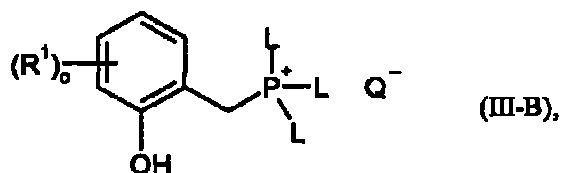
para dar compuestos de fórmula (IV-A)



en la que A, D, E, X, R¹, o, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

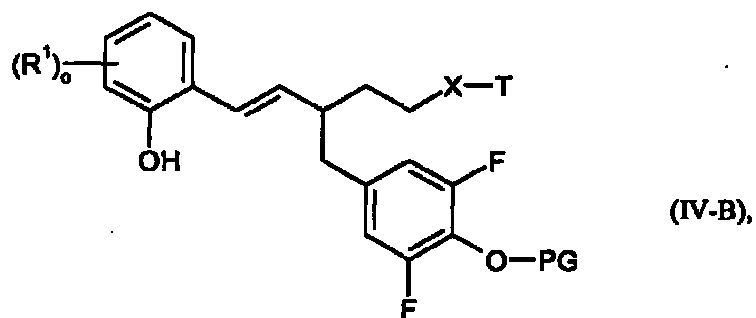
o

10 [A-2] en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III-B)



en la que R¹, o, L y Q tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

en primer lugar para dar compuestos de fórmula (IV-B)



15

en la que X, R¹, o, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente

y estos se alquilan a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula

(V)



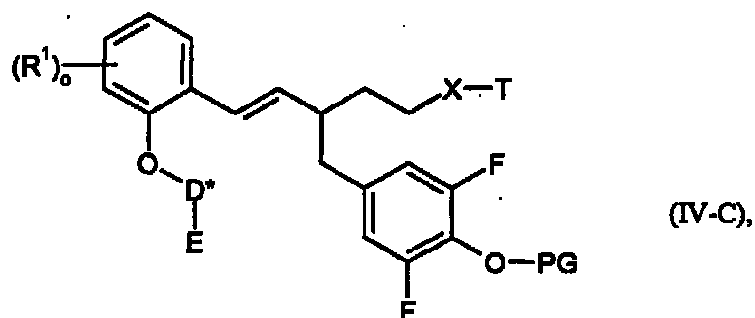
en la que E tiene el significado que se ha indicado anteriormente,

D* tiene el significado indicado anteriormente de D, sin embargo, no representa un enlace

5 y

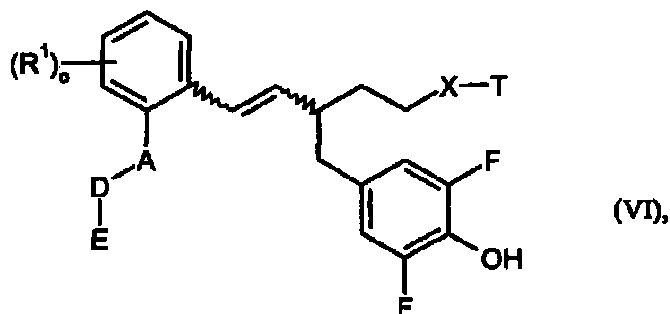
Z¹ representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, tosilato o mesilato

para dar compuestos de fórmula (IV-C)



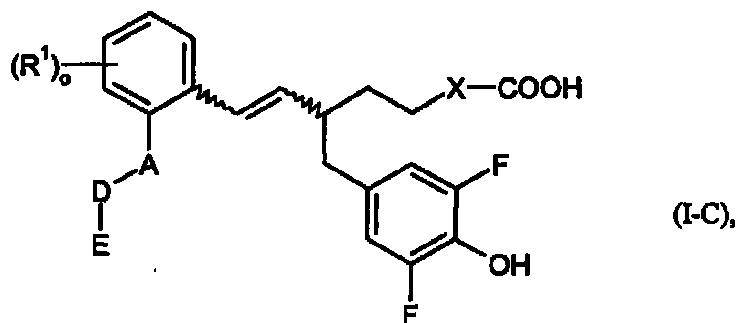
en la que D*, E, X, R¹, o, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

10 los compuestos resultantes de fórmula (IV-A) o (IV-C) después, mediante escisión del grupo protector PG, se convierten en compuestos de fórmula (VI)



en la que A, D, E, X, R¹, o y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente

15 y estos, mediante hidrólisis del grupo éster o nitrilo T, se hacen reaccionar para dar ácidos carboxílicos de fórmula (I-C)



en la que A, D, E, X, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente

20 y los compuestos de fórmula (I-C) eventualmente según procedimientos conocidos por el experto se separan en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o eventualmente se convierten con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii)

bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Son disolventes inertes para las etapas del procedimiento (II) + (III-A) → (IV-A) y (II) + (III-B) → (IV-B), por ejemplo, éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter o hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo o mezclas de estos disolventes.

5 Preferentemente se usa tetrahidrofurano mezclado con hexano.

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

10 Las reacciones (II) + (III-A) → (IV-A) y (II) + (III-B) → (IV-B) se llevan a cabo generalmente en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +20 °C, preferentemente a de -20 °C a +10 °C.

Son disolventes inertes para la etapa del procedimiento (IV-B) + (V) → (IV-C), por ejemplo, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter u otros disolventes como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa acetonitrilo.

15 Son bases adecuadas para esta etapa del procedimiento, en particular, carbonato de potasio, hidruro de sodio o potasio, diisopropilamida de litio o *n*-butillitio. Preferentemente se usa carbonato de potasio.

La reacción (IV-B) + (V) → (IV-C) se lleva a cabo, generalmente, en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +120 °C, preferentemente a de +50 °C a +100 °C.

20 Como grupo protector PG de hidroxilo se usa, preferentemente, un grupo sililo como, por ejemplo, trimetilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo o *terc*-butildifenilsililo. Se prefiere particularmente triisopropilsililo. La escisión del grupo sililo en la etapa del procedimiento (IV-A) o (IV-C) → (VI) se realiza, preferentemente, con ayuda de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) o fluoruro de hidrógeno. La reacción se lleva a cabo, generalmente, en tetrahidrofurano como disolvente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +40 °C.

25 La hidrólisis del grupo éster o nitrilo T en la etapa del procedimiento (VI) → (I-C) se realiza según procedimientos habituales tratando los ésteres o nitrilos en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiéndose en el último caso las sales producidas en primer lugar mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de éster de *terc*-butilo se realiza la escisión del éster preferentemente con ácidos.

30 Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para una escisión de éster. A estos pertenecen, preferentemente, alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol o éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter u otros disolventes como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. También es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básica se emplean, preferentemente, mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol, en la hidrólisis de nitrilo, preferentemente, agua o *n*-propanol. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético se usa, preferentemente, diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno, preferentemente, tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

35 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A estas pertenecen, preferentemente, hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo como, por ejemplo, hidróxido de sodio, litio, potasio o bario o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo, como carbonato de sodio, potasio o calcio. Son particularmente preferentes hidróxido de sodio, potasio o litio.

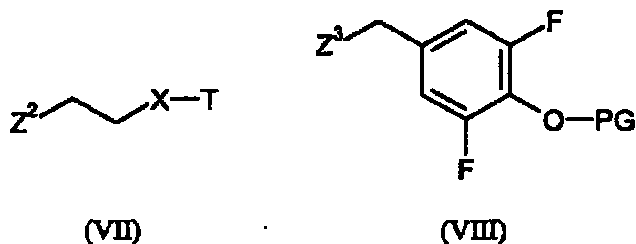
40 Como ácidos son adecuados para la escisión de éster, generalmente, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas, eventualmente con adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de éster de *terc*-butilo y ácido clorhídrico en el caso de éster de metilo.

45 La escisión de éster se realiza, generalmente, en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +20 °C a +60 °C. La hidrólisis de nitrilo se lleva a cabo, generalmente, en un intervalo de temperaturas de +50 °C a +150 °C, preferentemente a de +90 °C a +110 °C.

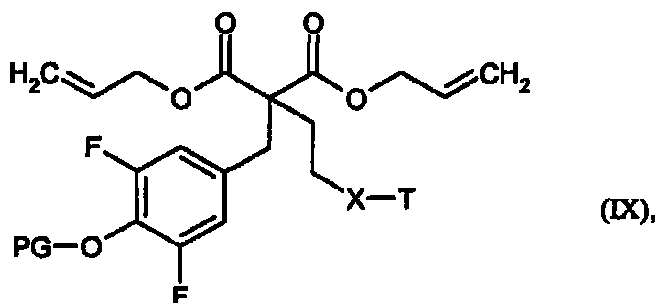
50 La secuencia del procedimiento (IV-A) o (IV-C) → (VI) → (I-C) se puede llevar a cabo, eventualmente, también como reacción en un solo recipiente en la que se realizan simultáneamente la escisión del grupo protector PG y la hidrólisis del grupo T. Para esto son adecuados en particular ácidos o bases fuertes, como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético o hidróxido de sodio o potasio.

Las reacciones mencionadas se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). Por lo general se trabaja, respectivamente, a presión normal.

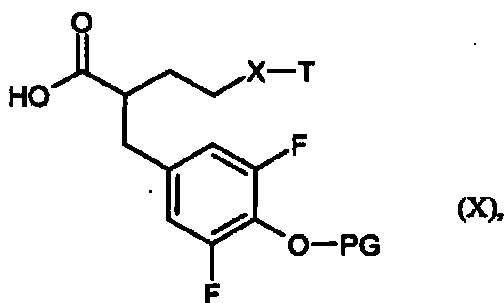
Los aldehídos de fórmula (II) se pueden preparar en analogía con procedimientos conocidos por la bibliografía, por ejemplo, mediante una dialquilación secuencial de éster de dialilo de ácido malónico con compuestos de fórmulas (VII) y (VIII).



- 5 en las que X, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y Z^2 y Z^3 son iguales o distintos y representan un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato para dar compuestos de fórmula (IX)

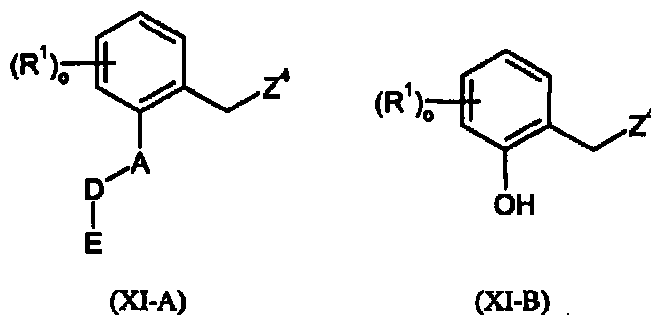


- 10 en la que X, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, posterior escisión del éster para dar compuestos de fórmula (X)



en la que X, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y reducción posterior del grupo ácido carboxílico (véanse también los siguientes esquemas de reacción 3 y 6).

- 15 Los compuestos de fórmulas (III-A) y (III-B) se pueden obtener de acuerdo con procedimientos habituales en la bibliografía mediante reacción de compuestos de fórmula (XI-A) o (XI-B)



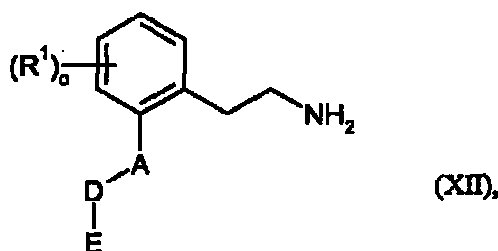
en las que A, D, E, R^1 y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y

Z^4 representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno o tosilato, o representa hidroxilo,

con, por ejemplo, trifenilfosfina o (en el caso de $Z^4 = OH$) bromhidrato de trifenilfosfina (véase también el siguiente esquema de reacción 1).

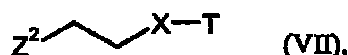
- 5 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) en la que U, V y W forman, conjuntamente, un grupo de fórmula $^*-CH_2-CH_2-N<$ en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo e Y representa carboxilo,

caracterizado porque se alquilan compuestos de fórmula (XII)



en la que A, D, E, R^1 y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

- 10 en primer lugar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VII)

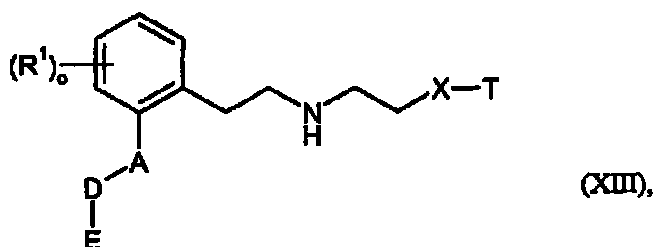


en la que X tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

T representa ciano o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

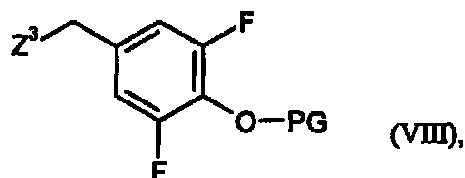
y

- 15 Z^2 representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato para dar compuestos de fórmula (XIII)



en la que A, D, E, X, R^1 , o y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

- 20 a continuación se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VIII)



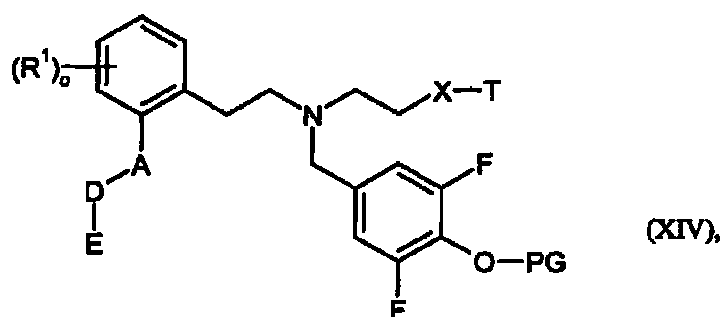
en la que

PG representa un grupo protector de hidroxilo, particularmente un grupo sililo, como, por ejemplo, trimetilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo o *tert*-butildifenilsililo,

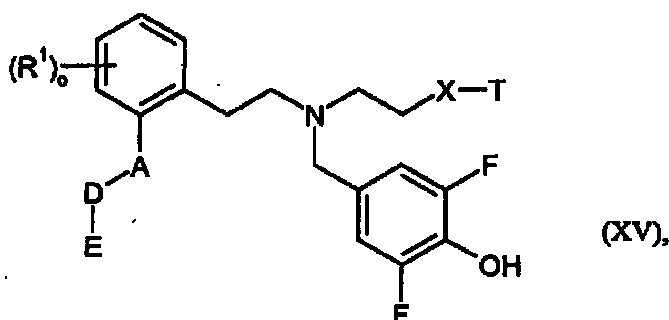
- 25 y

Z^3 representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato

para dar compuestos de fórmula (XIV)

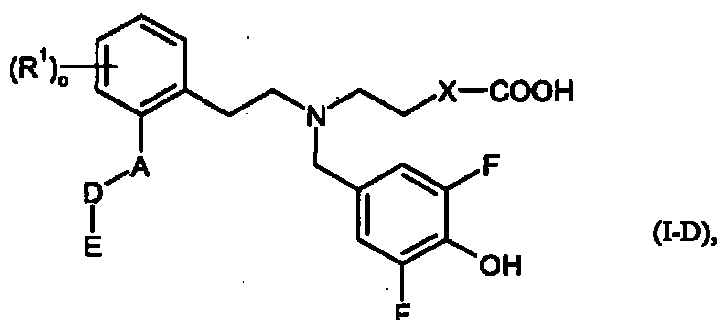


en la que A, D, E, X, R¹, o, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, después por escisión del grupo protector PG se convierten en compuestos de fórmula (XV)



5

en la que A, D, E, X, R¹, o y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, y estos mediante hidrólisis del grupo éster o nitrilo T se hacen reaccionar para dar ácidos carboxílicos de fórmula (I-D)



10 en la que A, D, E, X, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, y los compuestos de fórmula (I-D) se convierten eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15 En la secuencia del procedimiento (XII) → (I-D) que se ha descrito previamente, en caso necesario, también se pueden intercambiar etapas individuales de la reacción en su secuencia. De este modo, por ejemplo, la amina (XII) se puede dialquilar en primer lugar con el compuesto (VIII) y después con el compuesto (VII) para dar los compuestos de fórmula (XIV). Asimismo se pueden realizar la hidrólisis del grupo T y/o la escisión del grupo protector PG ya en momentos anteriores dentro de la secuencia del procedimiento (XII) → (I-D) (compárese también con el siguiente esquema de reacción 10). Tales variaciones son conocidas por el experto y están comprendidas en el procedimiento de acuerdo con la invención.

20 Son disolventes inertes para las etapas del procedimiento (XII) + (VII) → (XIII) y (XIII) + (VIII) → (XIV), por ejemplo, éteres como dietiléter, *tert*-butilmetiléter, dioxanos, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorbenceno u otros disolventes como acetona, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se

25

prefieren dimetilformamida y acetona.

Como bases son adecuadas para estas etapas del procedimiento las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen, preferentemente, carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo, como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros de metal alcalino como hidruro sódico, amidas como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o aminas orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. Son particularmente preferidos carbonato de sodio o potasio y trietilamina.

Las reacciones (XII) + (VII) $\rightarrow$ (XIII) y (XIII) + (VIII) $\rightarrow$ (XIV) se pueden llevar a cabo, eventualmente, de forma ventajosa en presencia de un catalizador de alquilación como yoduro de litio, sodio o potasio.

Las etapas del procedimiento (XII) + (VII) $\rightarrow$ (XIII) y (XIII) + (VIII) $\rightarrow$ (XIV) se realizan, generalmente, en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +100 °C, preferentemente a de +50 °C a +80 °C.

Como grupo protector PG de hidroxilo se usa, preferentemente, un grupo sililo como, por ejemplo, trimetilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo o *tert*-butildifenilsililo. Es particularmente preferido el triisopropilsililo. La escisión del grupo sililo en la etapa del procedimiento (XIV) $\rightarrow$ (XV) se realiza, preferentemente, con ayuda de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) o fluoruro de hidrógeno. La reacción se lleva a cabo, generalmente, en tetrahidrofurano como disolvente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +40 °C.

La hidrólisis del grupo éster o nitrilo T en la etapa del procedimiento (XV) $\rightarrow$ (I-D) se realiza según procedimientos habituales tratando los ésteres o nitrilos en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiéndose en el último caso las sales que se producen en primer lugar mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de éster de *tert*-butilo se realiza la escisión de éster preferentemente con ácidos.

Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para una escisión de éster. A esto pertenecen, preferentemente, alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol o éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter u otros disolventes como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Asimismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básica se emplean, preferentemente, mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol, en la hidrólisis de nitrilo, preferentemente, agua o *n*-propanol. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético se usa, preferentemente, diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno, preferentemente, tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A estas pertenecen, preferentemente, hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo como, por ejemplo, hidróxido de sodio, litio, potasio o bario o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo como carbonato de sodio, potasio o calcio. Son particularmente preferidos hidróxido de sodio, potasio o litio.

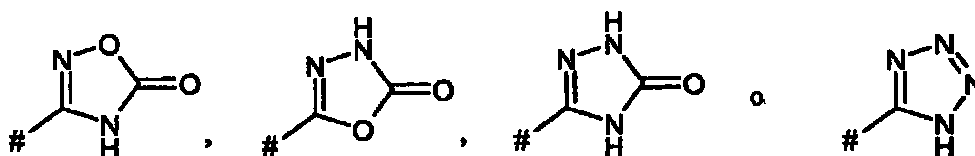
Como ácidos son adecuados para la escisión de éster, generalmente, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas, eventualmente con adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de éster de *tert*-butilo y ácido clorhídrico en el caso de éster de metilo o etilo.

La escisión de éster se realiza, generalmente, en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +20 °C a +60 °C. La hidrólisis de nitrilo se lleva a cabo, generalmente, en un intervalo de temperaturas de +50 °C a +150 °C, preferentemente a de +90 °C a +110 °C.

La secuencia del procedimiento (XIV) $\rightarrow$ (XV) $\rightarrow$ (I-D) se puede llevar a cabo, eventualmente, también como reacción en un solo recipiente en la que se realizan simultáneamente la escisión del grupo protector PG y la hidrólisis del grupo T. Para esto son adecuados ácidos o bases particularmente fuertes como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético o hidróxido de sodio o potasio.

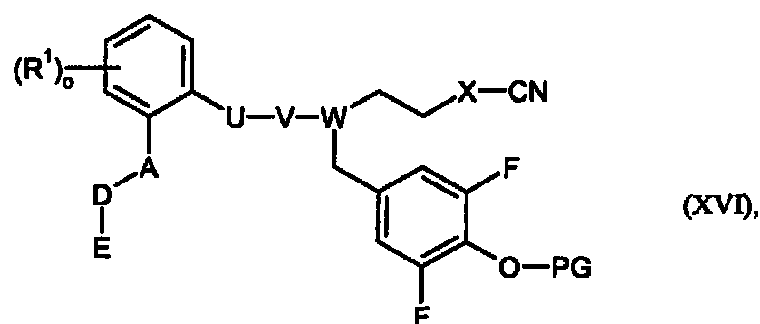
Las reacciones mencionadas se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). Por lo general se trabaja, respectivamente, a presión normal.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención en la que Y representa un grupo de fórmula

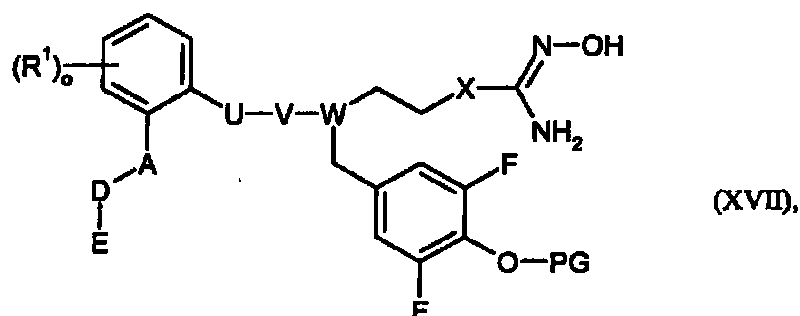


en la que # significa el respectivo punto de enlace, se pueden preparar

[B] transformando compuestos de fórmula (XVI)

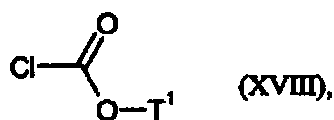


en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente en primer lugar en un disolvente inerte con hidroxilamina en compuestos de fórmula (XVII)



- 5 en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

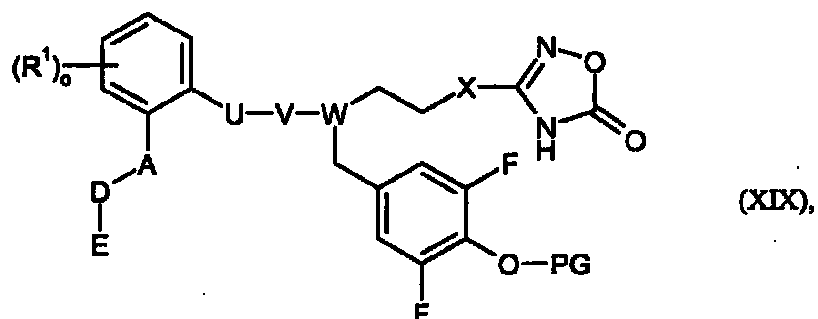
haciéndolos reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base con un éster de ácido clorofórmico de fórmula (XVIII)



- 10 en la que

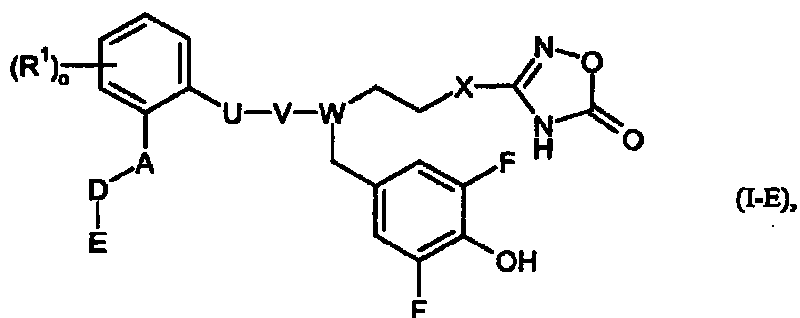
T¹ representa alquilo-(C₁-C₁₀),

así como, eventualmente, mediante posterior calentamiento en un disolvente inerte para dar compuestos de fórmula (XIX)

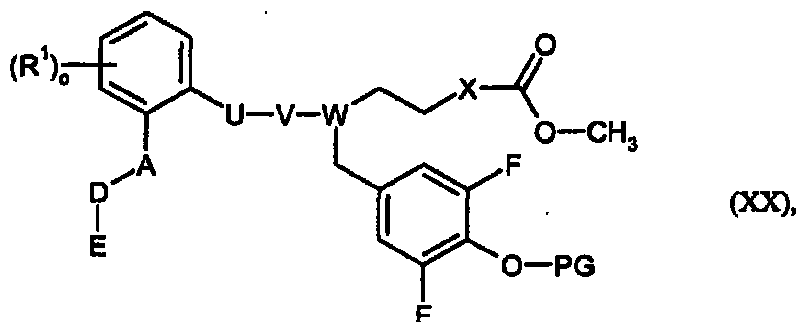


- 15 en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

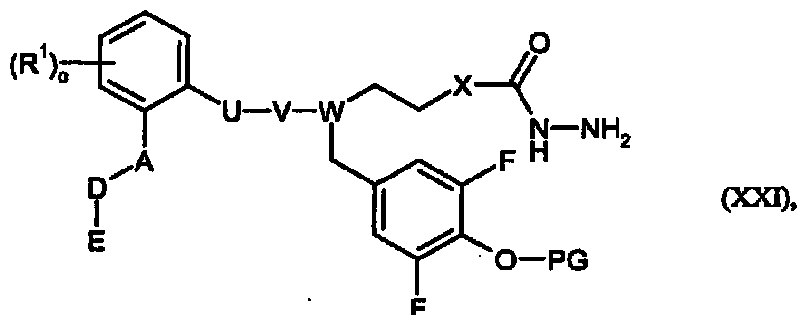
y transformándolos después mediante escisión del grupo protector PG en compuestos de fórmula (I-E)



en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,
[C] transformando compuestos de fórmula (XX)

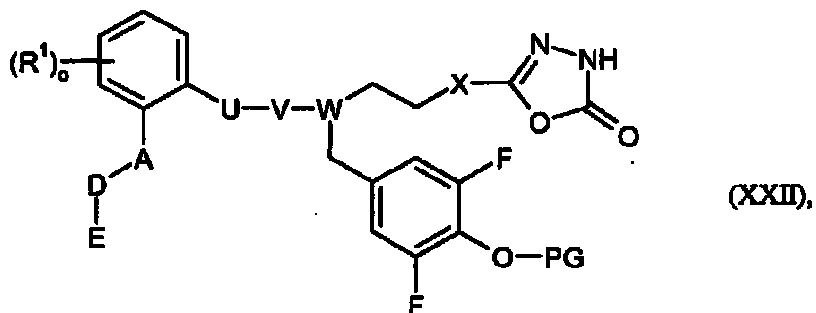


- 5 en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente
en primer lugar en un disolvente inerte con hidrazina en compuestos de fórmula (XXI)



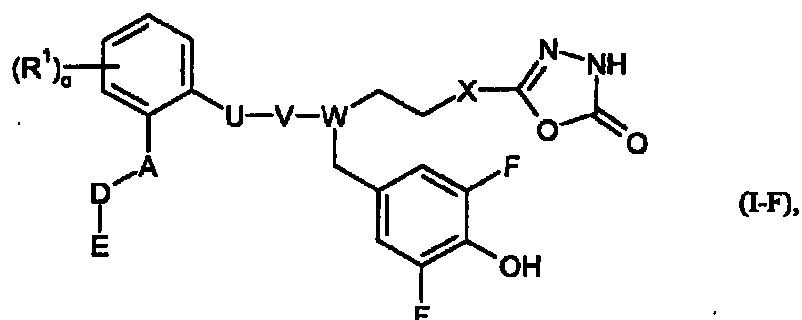
en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

- 10 haciéndolos reaccionar a continuación en un disolvente inerte con fosgeno o un derivado de fosgenocomo, por ejemplo, di- o trifosgeno para dar compuestos de fórmula (XXII)

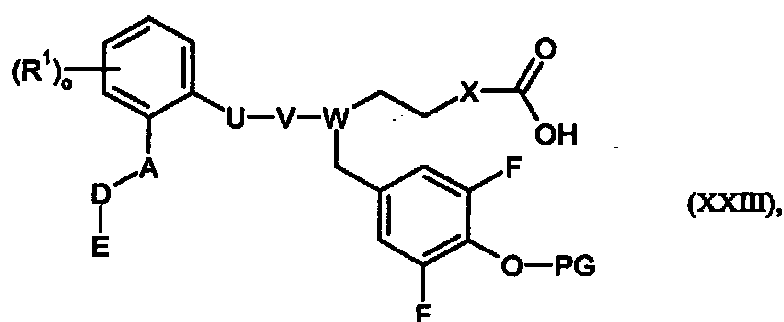


en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

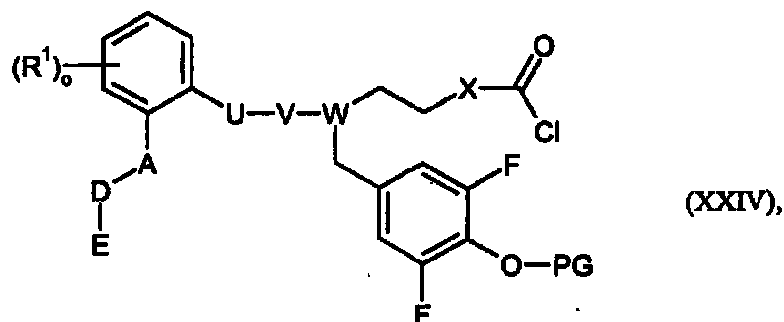
- 15 y convirtiéndolos después mediante escisión del grupo protector PG en compuestos de fórmula (I-F)



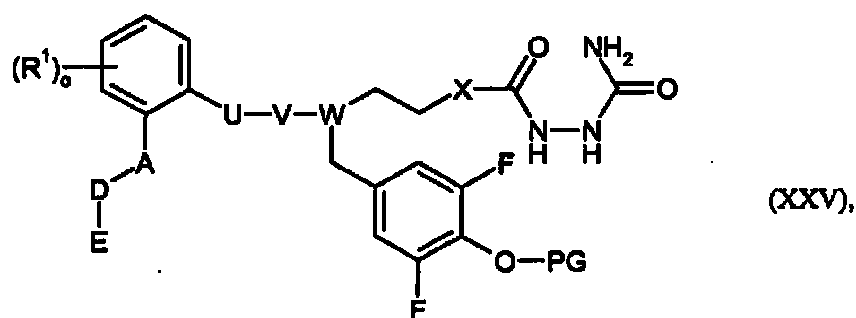
en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,
[D] transformando compuestos de fórmula (XXIII)



5 en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,
en primer lugar en un disolvente inerte con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo en los cloruros de ácido carboxílico correspondientes de fórmula (XXIV)

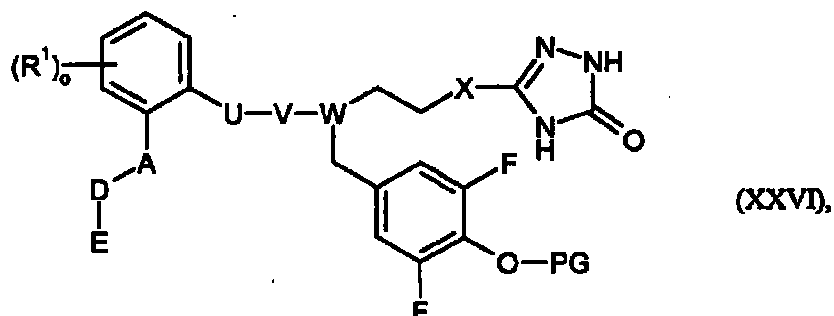


10 en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,
haciendo reaccionar estos entonces en un disolvente inerte con semicarbazida para dar compuestos de fórmula (XXV)



en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

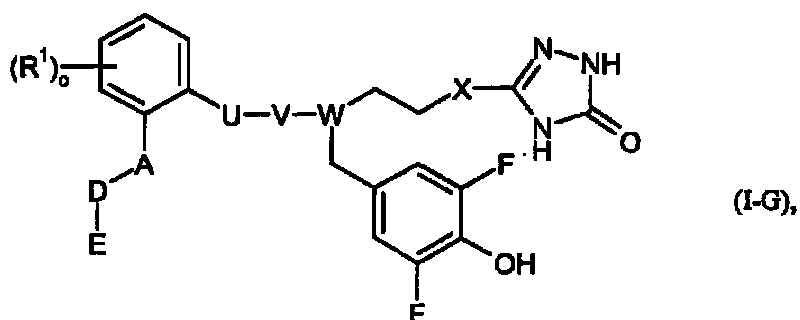
a continuación ciclando estos en presencia de una base para dar compuestos de fórmula (XXVI)



5

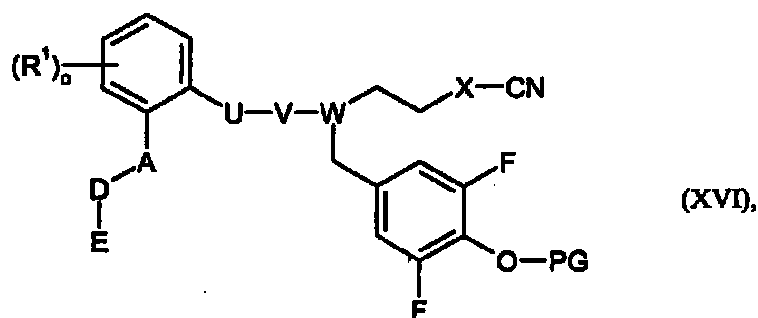
en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

y transformando estos a continuación mediante escisión del grupo protector PG en compuestos de fórmula (I-G)



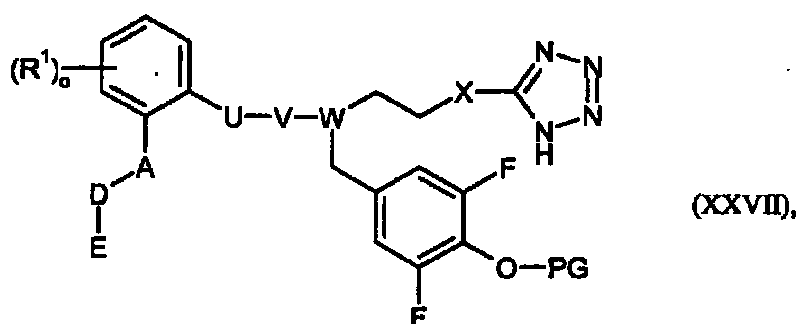
10 en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,
o

[E] haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XVI)

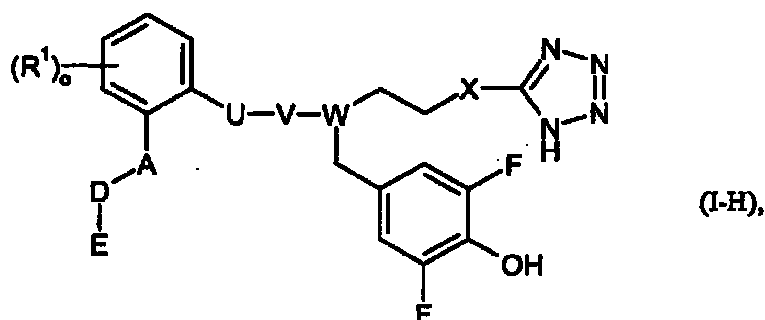


en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente

15 en un disolvente inerte con una azida de metal alcalino en presencia de cloruro de amonio o con trimetilsililazida eventualmente en presencia de un catalizador para dar compuestos de fórmula (XXVII)

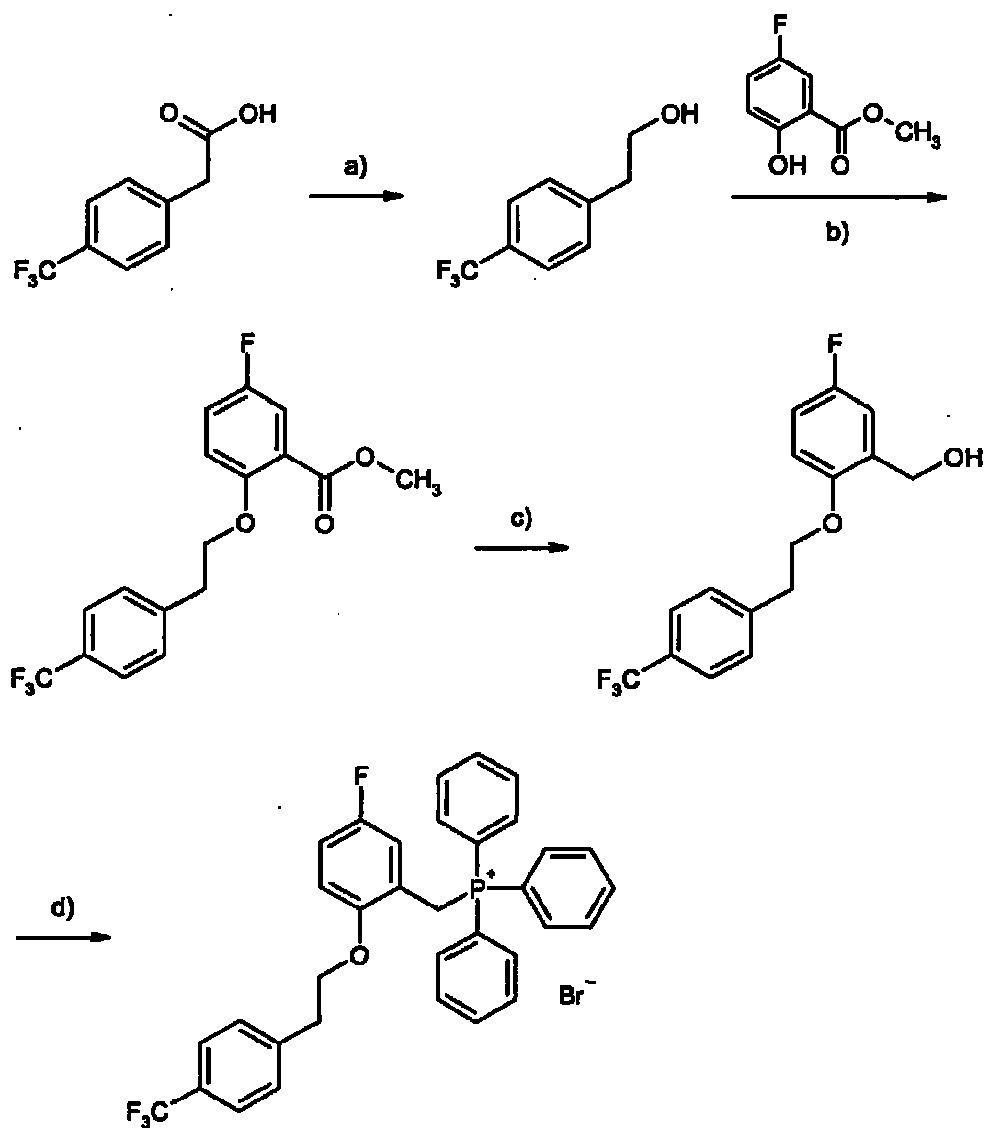


en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹, o y PG tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y transformando estos entonces mediante escisión del grupo protector PG en compuestos de fórmula (I-H)



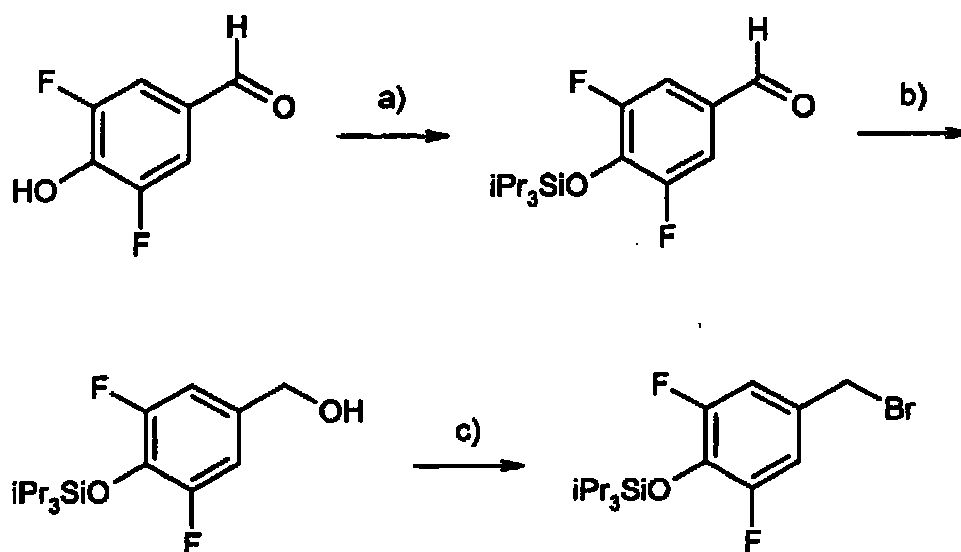
- 5 en la que A, D, E, U, V, W, X, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y separando los compuestos respectivamente resultantes de fórmulas (I-E), (I-F), (I-G) o (I-H) eventualmente según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o haciéndolos reaccionar, eventualmente, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de la sales.
- 10 Los compuestos de partida (XVI) y (XX) usados en las secuencias de procedimiento [B], [C], [D], [E] se corresponden con los compuestos que se han descrito anteriormente de fórmulas (IV-A), (IV-B), (IV-C) o (XIV).
- Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) en la que U, V y W forman conjuntamente un grupo de fórmula *-CH₂-CH₂-CH< en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo, se pueden preparar mediante hidrogenación del enlace doble olefínico en el paso de los compuestos (IV-A), (IV-B), (IV-C), (VI) o (I-C) y reacción posterior de forma análoga a los procedimientos que se han descrito anteriormente.
- 15 Los compuestos de fórmulas (V), (VII), (VIII), (XI-A), (XI-B), (XII) y (XVIII) están disponibles en el mercado, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar según procedimientos conocidos por la bibliografía (véanse también los siguientes esquemas de reacción 1, 2 y 10).
- La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede aclarar mediante los siguientes esquemas de síntesis:
- 20

Esquema 1



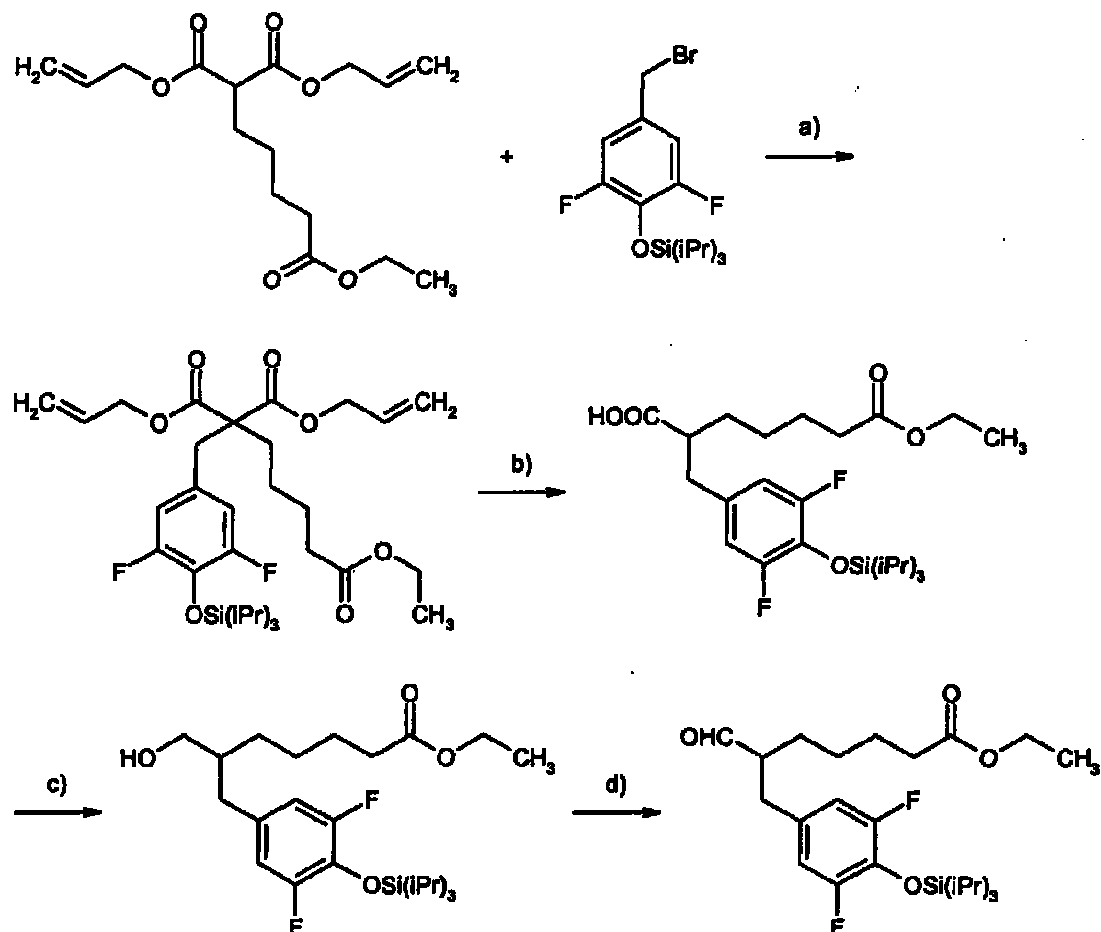
[a) hidruro de litio y aluminio; b) azodicarboxilato de dietilo; c) hidruro de litio y aluminio; d) bromhidrato de trifenilfosfina].

Esquema 2



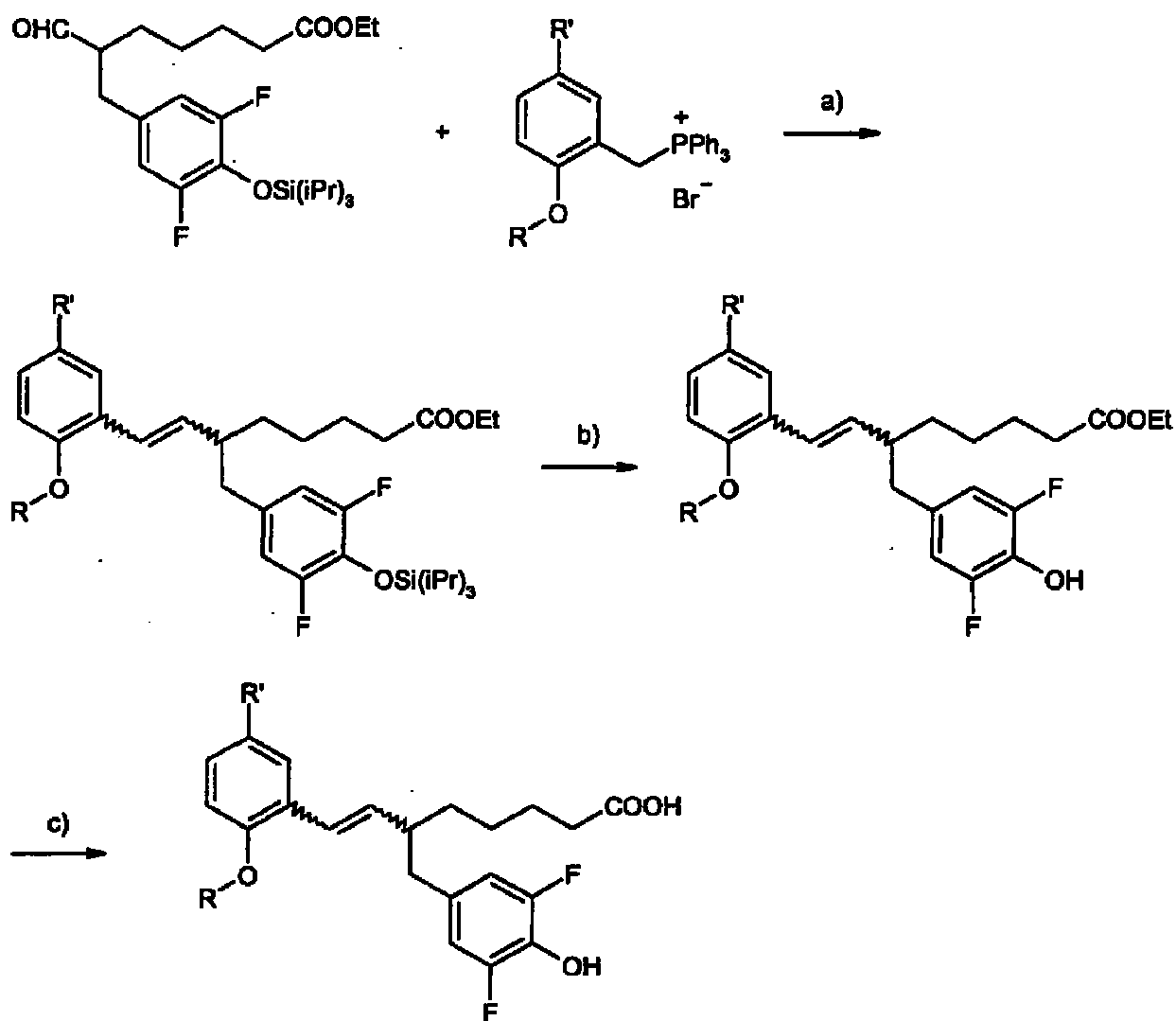
[a) éster de triisopropilsililo de ácido trifluorometanosulfónico; b) borhidruro sódico; c) tetrabromometano, trifenilfosfina].

5 Esquema 3



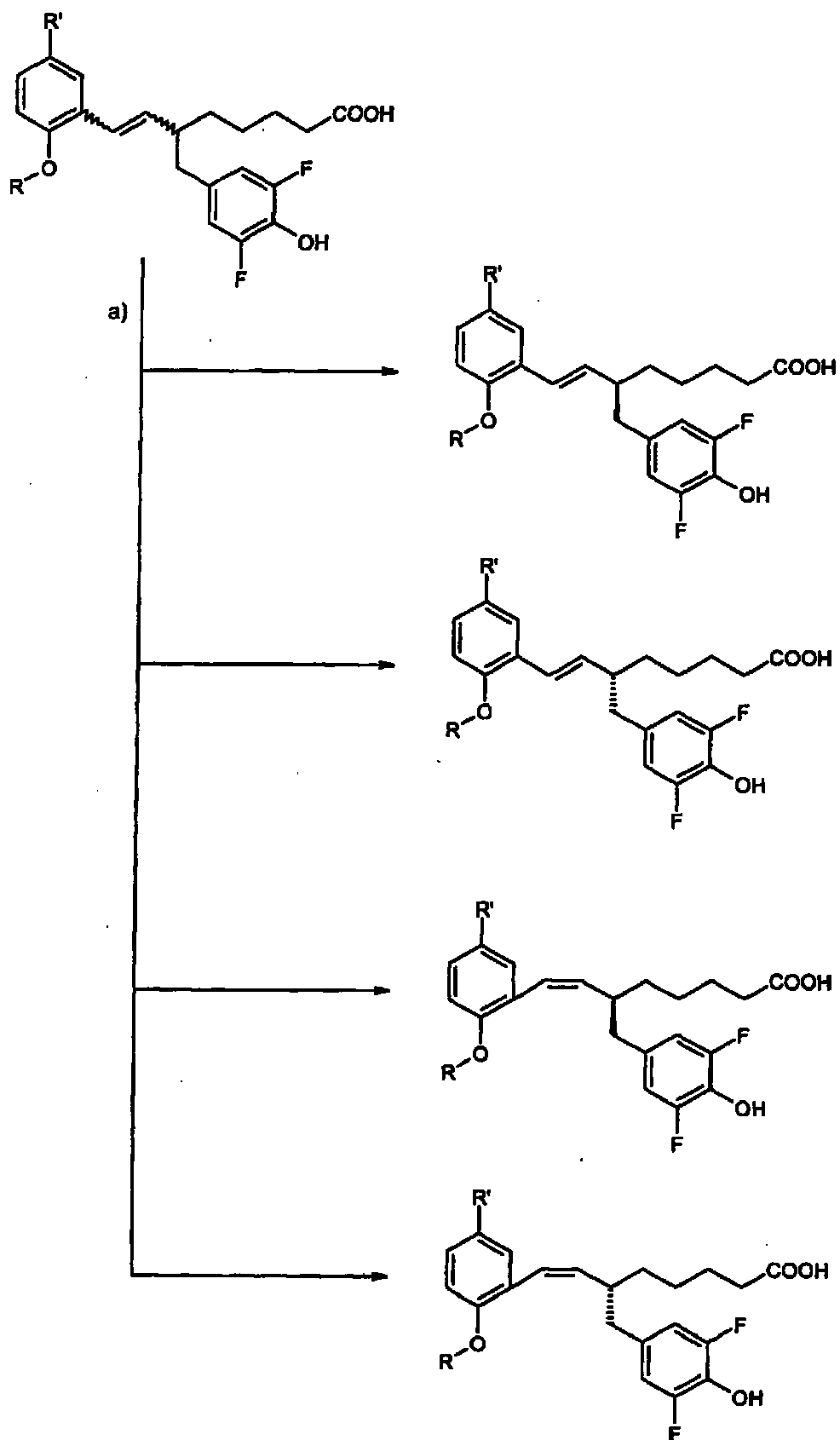
[a) hidruro sódico; b) acetato de paladio (II), trifenilfosfina, trietilamina, ácido fórmico; c) complejo de borano-THF; d) *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, perrutenato de tetrapropilamonio].

Esquema 4



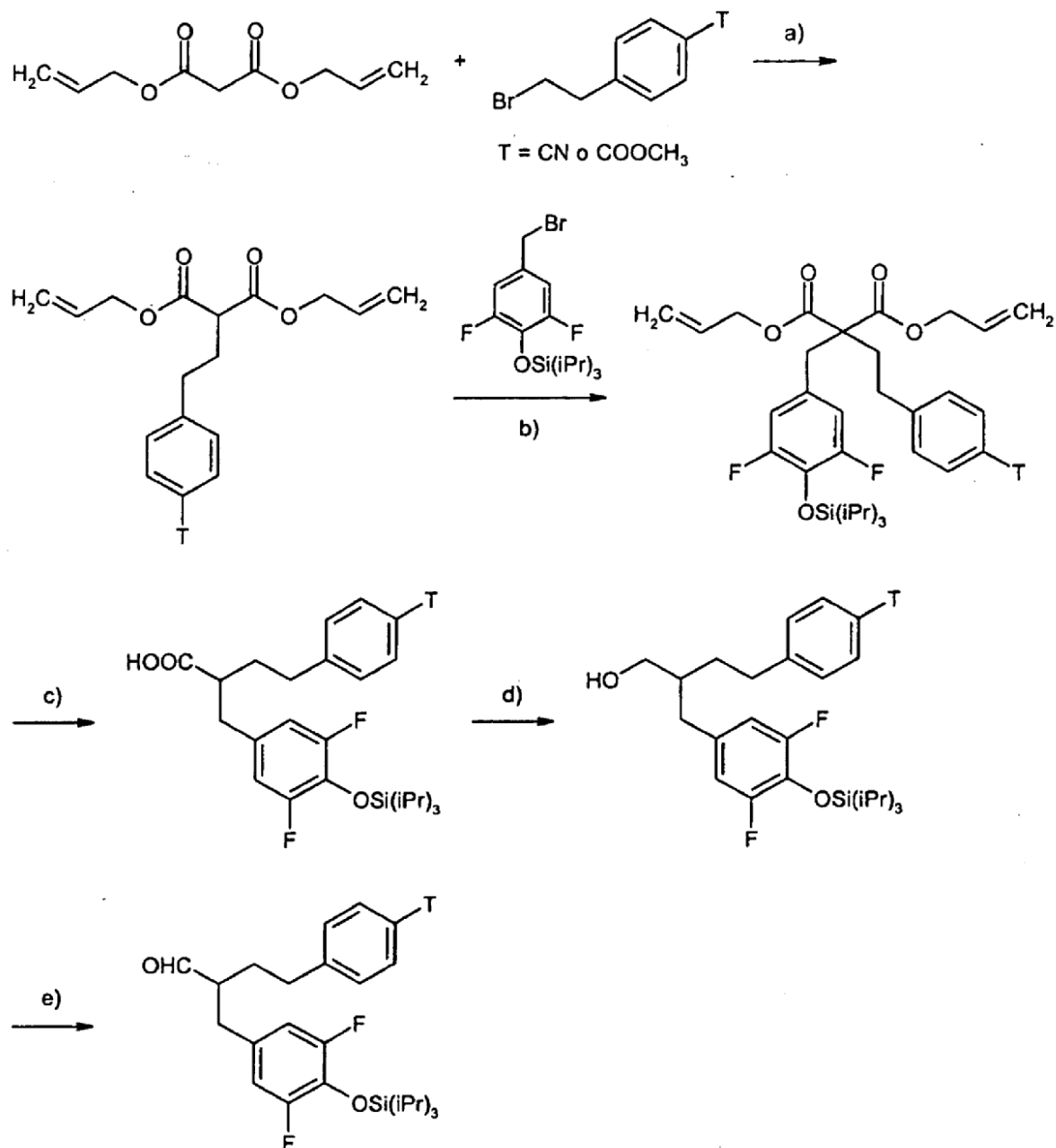
5 [a) *n*-butyllitio; b) fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; c) solución de hidróxido sódico].

Esquema 5



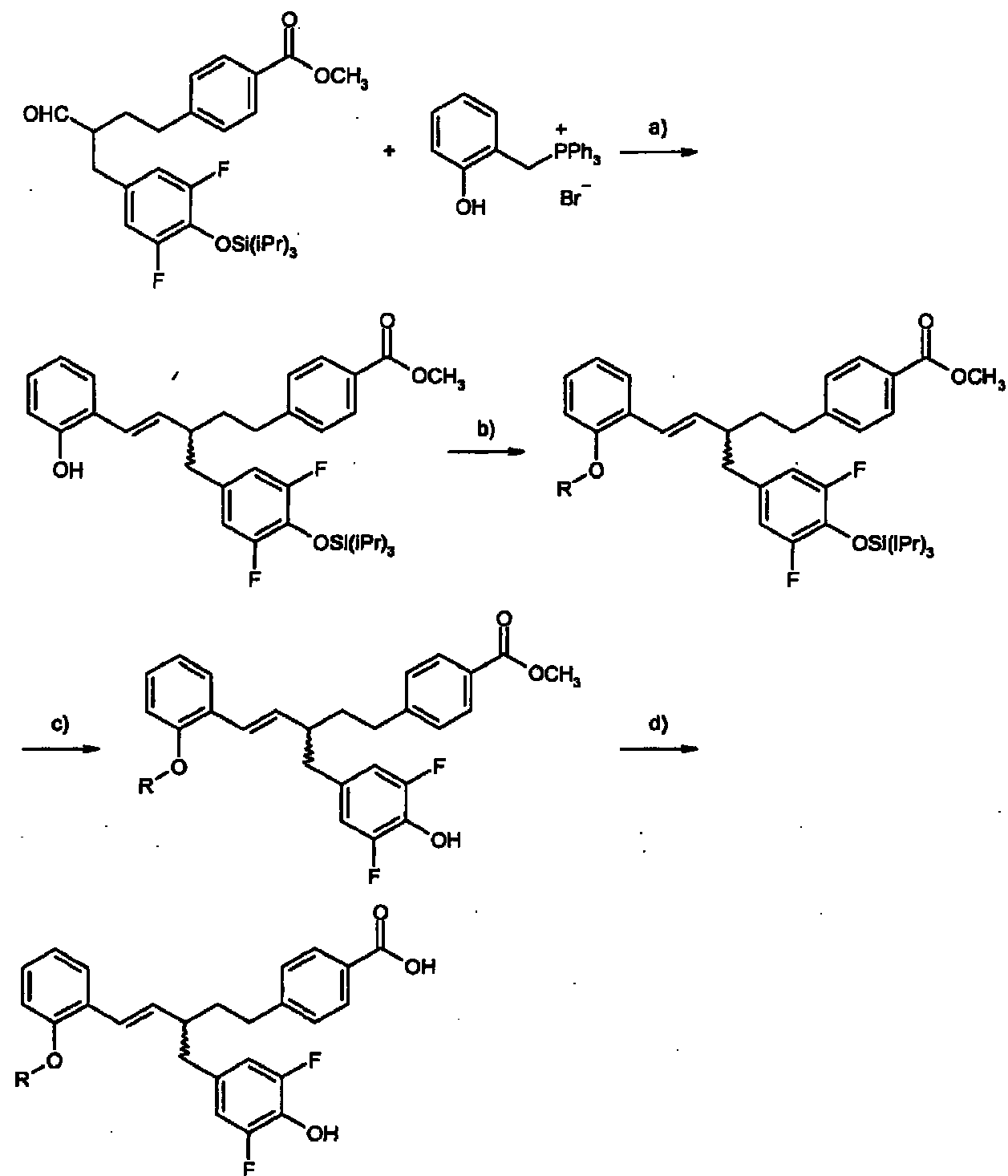
[a) HPLC preparativa en fase quiral].

Esquema 6



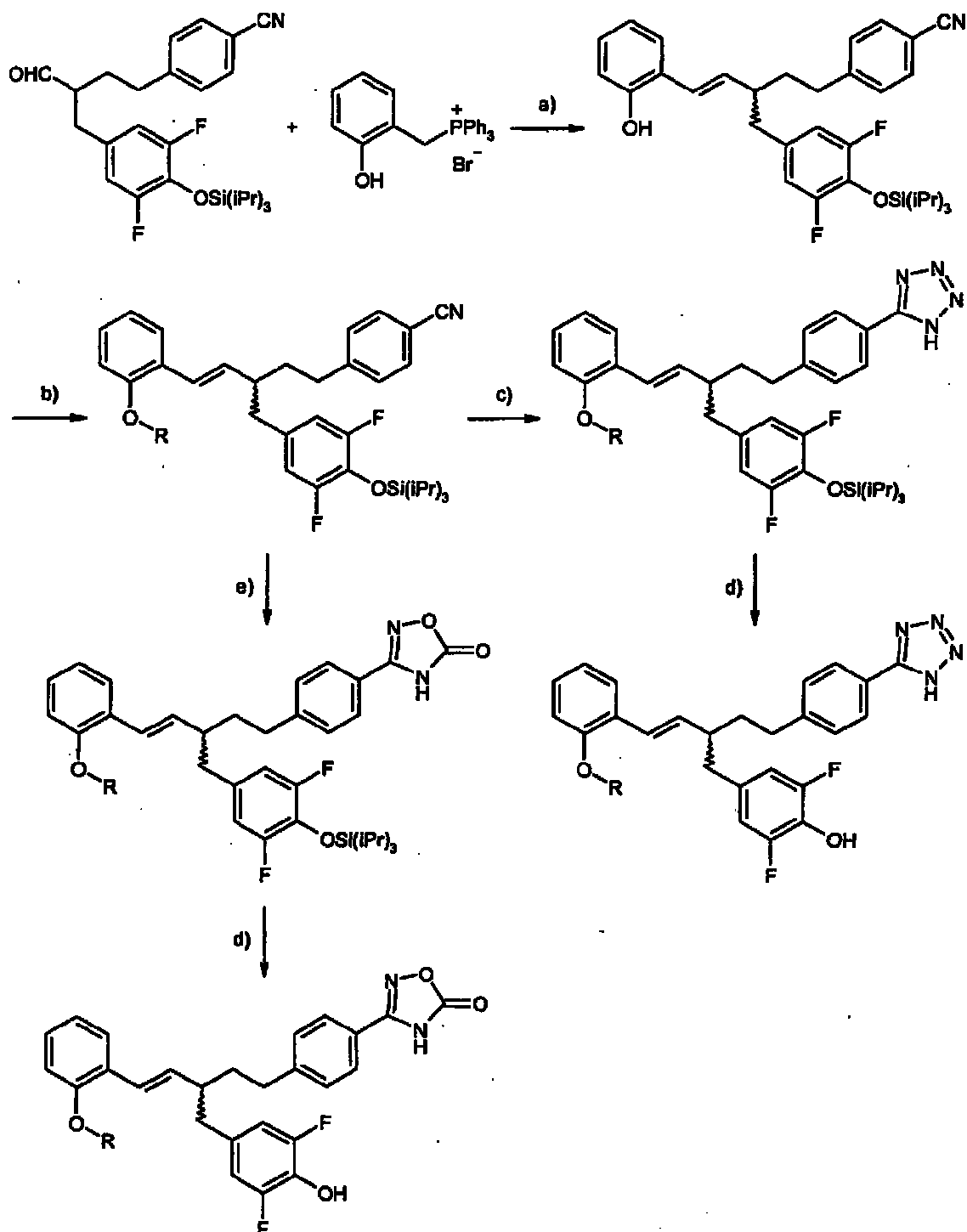
[a) hidruro sódico; b) hidruro sódico; c) acetato de paladio (II), trifenilfosfina, trietilamina, ácido fórmico; d) complejo de borano-THF; e) clorocromato de piridinio].

Esquema 7



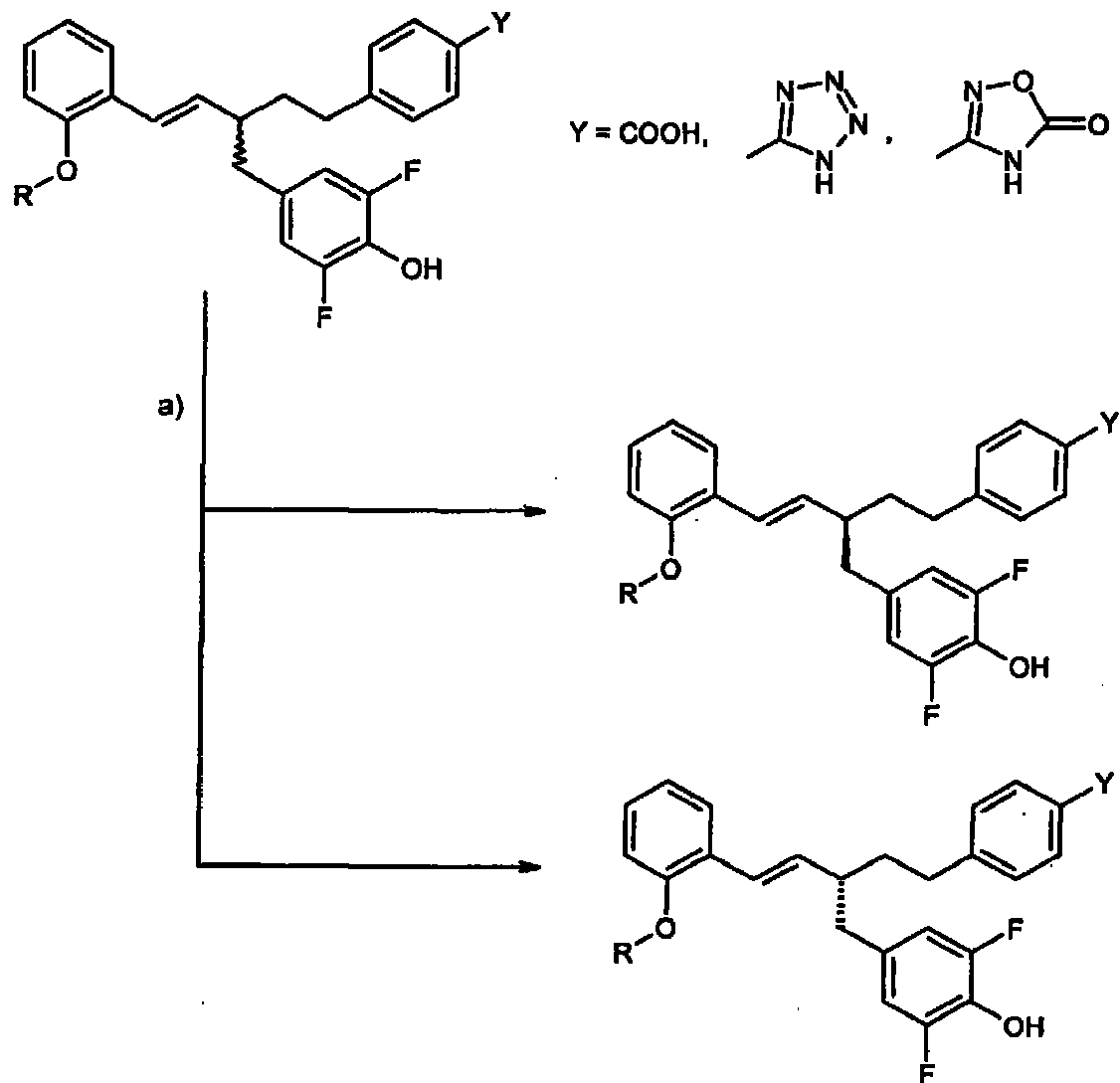
[a) *n*-butillitio; b) halogenuro de alquilo, carbonato de potasio; c) fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; d) hidróxido sódico].

Esquema 8



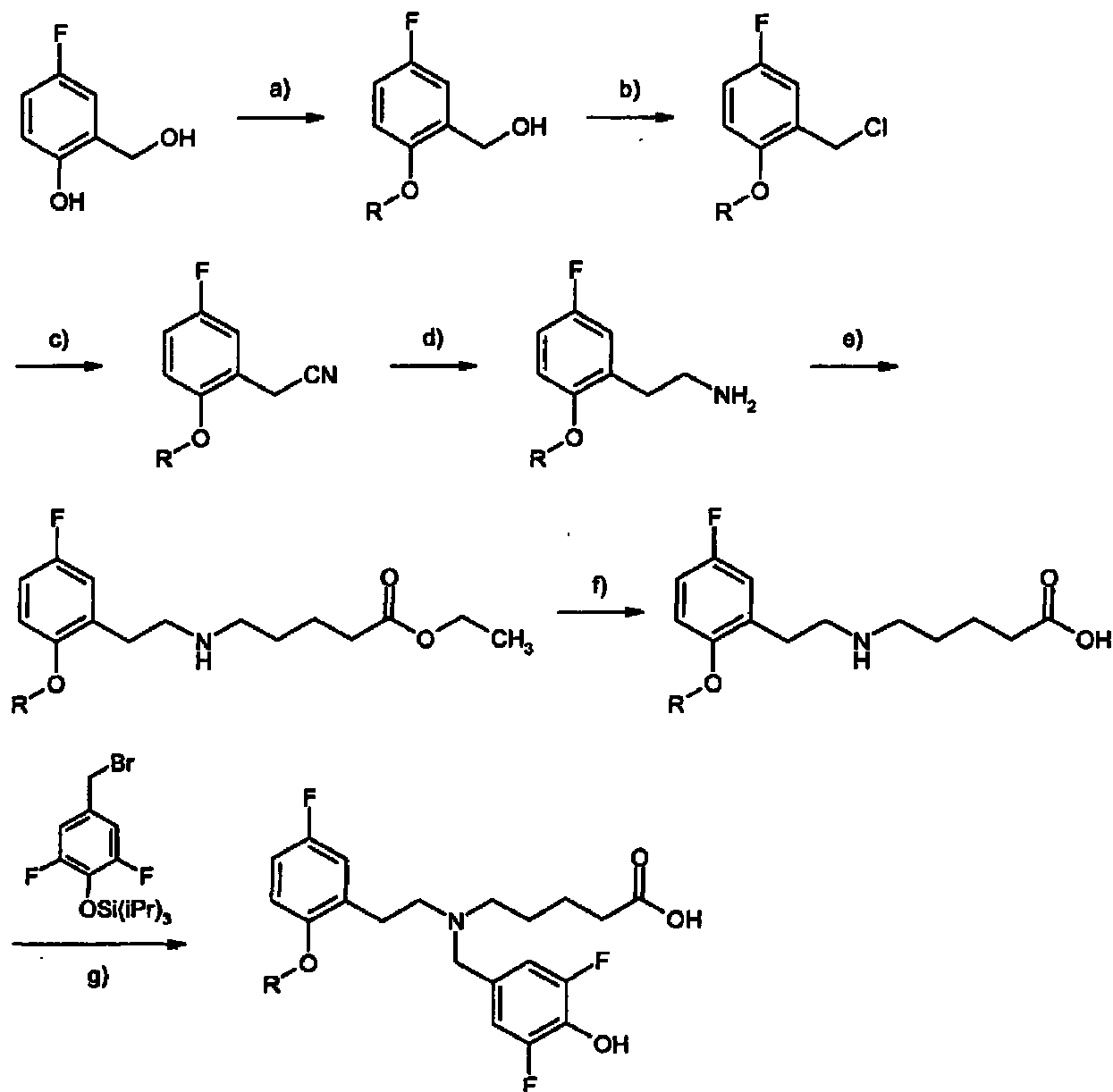
[a) *n*-butillitio; b) halogenuro de alquilo, carbonato de potasio; c) trimetilsililazida, óxido de di-*n*-butilestaño; d) fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; e) 1. clorhidrato de hidroxilamina, 2. éster de 2-etilhexilo de ácido clorofórmico].

Esquema 9



[a) HPLC preparativa en fase quiral].

Esquema 10



[a) halogenuro de alquilo, carbonato de potasio; b) cloruro de tionilo; c) cianuro de sodio; d) tricloruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio; e) éster de etilo de ácido bromovalérico, trietilamina; f) ácido clorhídrico; g) carbonato de potasio].

[Abreviaturas: Et = etilo; iPr = isopropilo; Ph = fenilo; THF = tetrahidrofurano].

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen valiosas propiedades farmacológicas y se pueden usar para prevenir y tratar afecciones en seres humanos y animales.

Como característica particular y sorprendente, los compuestos de la presente invención presentan propiedades farmacocinéticas ventajosas como, por ejemplo, una mayor biodisponibilidad y/o una duración prolongada del efecto después de la administración oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención conducen a una relajación vascular, a una inhibición de la agregación plaquetaria y a una disminución de la presión sanguínea así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados a través de una activación directa de la guanilatociclasa soluble y un aumento intracelular de GMPc.

Los compuestos de acuerdo con la invención, por tanto, se pueden emplear en medicamentos para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, como, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión sanguínea y la insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, hipertonía pulmonar, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, ictus, ataques transitorios e isquémicos, trastornos de la perfusión periférica, para evitar reestenosis, como después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA) y derivación, así como para el tratamiento de arterioesclerosis, afecciones asmáticas, enfermedades del sistema urogenital como, por ejemplo, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia, de osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento de fenómenos primarios y secundarios de Raynaud, de trastornos de la microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y del sistema nervioso autónomo, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis así como de enfermedades reumáticas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de síndromes disneicos agudos y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de insuficiencia renal aguda y crónica así como para acelerar la cicatrización.

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central que están caracterizadas por trastornos del sistema NO/GMPc. En particular son adecuados para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje o memoria después de trastornos cognitivos como los que aparecen, en particular, en situaciones/enfermedades/síndromes como "trastorno cognitivo leve", trastornos del aprendizaje y de la memoria asociados a la edad, pérdidas de memoria asociadas a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece después de apoplejía ("demencia post-apoplejía"), traumatismo craneoencefálico post-traumático, trastornos generales de la concentración, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de lóbulo frontal incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central, como estados de angustia, tensión y depresión, disfunciones sexuales con causa en el sistema nervioso central y trastornos del sueño, así como para la regulación de trastornos patológicos de la ingesta de alimentos, estimulantes y sustancias adictivas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la regulación de perfusión cerebral y representan agentes eficaces para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y la lucha contra las consecuencias de acontecimientos de infarto cerebral (apoplejía cerebral) como ictus, isquemias cerebrales y de traumatismo craneoencefálico. También se pueden emplear los compuestos de acuerdo con la invención para combatir estados de dolor.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención poseen un efecto antiinflamatorio y, por tanto, se pueden emplear como agentes antiinflamatorios.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear en solitario o, en caso necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las afecciones que se han mencionado anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan, a modo de ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO, como, por ejemplo, nitroprusiato sódico, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1,2 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE-5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- estimuladores independientes de NO, sin embargo, dependientes de hemo de la guanilatociclase, como, particularmente, los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;

- agentes de efecto antitrombótico, a modo de ejemplo y preferentemente, del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
 - principios activos que reducen la presión sanguínea, a modo de ejemplo y preferentemente, del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de los mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
 - principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, a modo de ejemplo y preferentemente, del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la colesterol sintasa tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, inhibidores de HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, antagonistas PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).
- Por agentes de efecto antitrombótico se entiende, preferentemente, compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, como, a modo de ejemplo y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, como, a modo de ejemplo y preferentemente, ximelagatran, melagatran, bivalirudina o Clexane.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, como, a modo de ejemplo y preferentemente, tirofiban o abciximab.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de factor Xa, como, a modo de ejemplo y preferentemente, BAY 59-7939, DU-176b, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, como, a modo de ejemplo y preferentemente, cumarina.
- Por los agentes que disminuyen la presión sanguínea se entiende, preferentemente, compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides así como de los diuréticos.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, como, a modo de ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores alfa-1, como, a modo de ejemplo y preferentemente, prazosina.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta, 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.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, como, a modo de ejemplo y preferentemente, losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, como, a modo de ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, bosentan,

darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, alisquireno, SPP-600 o SPP-800.

- 5 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, como, a modo de ejemplo y preferentemente, espironolactona o epleronona.

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, como, a modo de ejemplo y preferentemente, furosemida.

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

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

- 20 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de receptor tiroideo, como, a modo de ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

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

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

- 30 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, como, a modo de ejemplo y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

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

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

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

- 40

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, como, a modo de ejemplo y preferentemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

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

- 45

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbedor polimérico de ácido biliar, como, a modo de ejemplo y preferentemente, colestiramina, colestipol, Colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, 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 preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran

en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), como, a modo de ejemplo y preferentemente, gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

5 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados así como su uso para los fines que se han mencionado anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener un efecto sistémico y/o local. Con este fin se pueden administrar de forma adecuada, como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

10 Para estas vías de administración se pueden administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica, que ceden los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de forma modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en una forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo, con revestimientos resistentes a jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsula de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

20 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o intercalando una reabsorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

25 Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas inhaladas (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas a administrar por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pasta, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o endoprótesis vasculares.

30 Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto puede ocurrir de forma en sí conocida mediante mezcla 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 dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

40 En general se ha visto que es ventajoso administrar con la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de forma muy particularmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

45 A pesar de esto, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y de hecho dependiendo del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de la preparación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima que se ha mencionado anteriormente, mientras que se tiene que superar el límite superior mencionado en otros casos. En el caso de la administración de cantidades mayores puede ser recomendable distribuir las mismas en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, a menos que se indique de otro modo, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren, respectivamente, al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas

abs.	absoluto
ac.	acuoso
ej.	ejemplo
IQ	ionización química (en EM)
CCF	cromatografía en capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
IIE	ionización por impacto de electrones (en EM)
equiv.	equivalente(s)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
CG	cromatografía de gases
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
EM/CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
R _f	índice de retención (en CCF)
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
UV	espectroscopía de ultravioleta
v/v	proporción de volumen a volumen (de una solución)

Procedimientos de EM/CL

Procedimiento 1 (EM-CL)

- 5 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: serie HP 1100; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ 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; caudal: 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 (EM-CL)

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ 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 → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 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 3 (EM-CL)

- 5 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 µ 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 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; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (EM-CL)

- 10 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50 %/ 1; eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50 %/ 1; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 3,0 min 95 % de B → 4,0 min 95 % de B; horno: 35 °C; caudal: 0,0 min 1,0 ml/min → 3,0 min 3,0 ml/min → 4,0 min 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (EM-CL)

- 15 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Symmetry C 18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico, eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 3,5 min 90 % de B → 5,5 min 90 % de B; horno: 50 °C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimientos de CG/EM:

- 20 Procedimiento 1 (CG-EM)

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 60 °C (mantener 0,30 min), 50 °C/min → 120 °C, 16 °C/min → 250 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener 1,7 min).

Procedimiento 2 (CG-EM)

- 25 Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 60 °C (mantener 0,30 min), 50 °C/min → 120 °C, 16 °C/min → 250 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener 8,7 min).

Procedimientos de HPLC:

Procedimiento 1 (HPLC)

- 30 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml HClO₄ (al 70 %) / l de 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; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (HPLC)

- 35 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 6,5 min 90 % de B → 6,7 min 2 % de B → 7,5 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (HPLC)

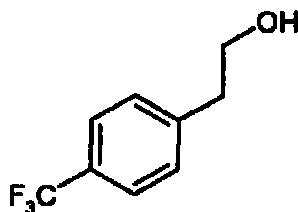
- 40 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 15 min 90 % de B → 15,2 min 2 % de B → 16 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (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 HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 30,0 min 90 % de B → 30,2 min 2 % de B → 32 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida e intermedios:**Ejemplo 1A**

2-(4-trifluorometil-fenil)etanol



5

Se dispusieron 3,0 g (14,7 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilacético a 0 °C en 30 ml de THF absoluto, después se añadió gota a gota una solución 1 M de 557 mg (14,7 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 14,7 ml de THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la reacción se haya completado. La preparación se puso sobre hielo, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtienen 2 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

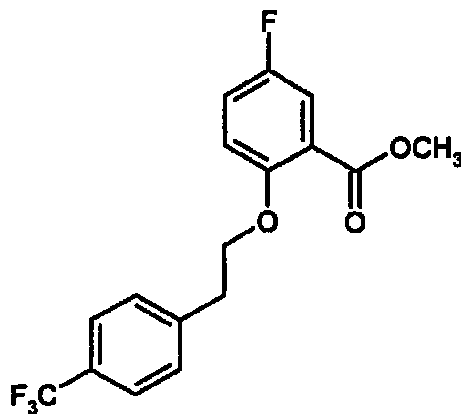
10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 2,95 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,6 (t, 2H).

CG-EM (procedimiento 1): R_t 4,61 min; m/z 190 (M^+).

Ejemplo 2A

Éster metílico de ácido 5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]benzoico



20

Se disponen 1,79 g (10,5 mmol) de éster metílico de ácido 5-fluorosalicílico, 20 g (10,5 mmol) de 2-(4-trifluorometilfenil)-etanol y 2,76 g (10,5 mmol) de trifenilfosfina en 50 ml de THF y después se añade gota a gota a 0 °C una solución de 1,83 g (10,5 mmol) de DEAD en 10 ml de THF. Se continúa agitando a TA durante una noche y a continuación se retiran los componentes volátiles al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:1). Se obtienen 2,09 g (58 % del valor teórico) del compuesto de título.

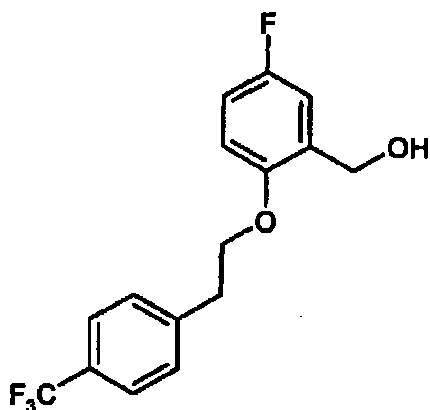
25

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 3,2 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,6 (d, 2H),

CG-EM (procedimiento 2): R_t 10,54 min; m/z 342 (M^+).

Ejemplo 3A

Alcohol 5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]bencílico



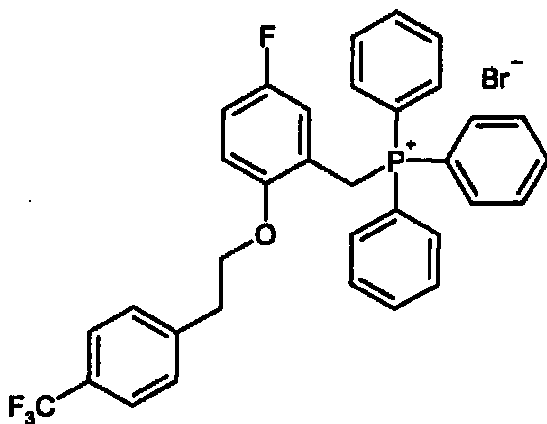
- 5 Se disponen 2,0 g (5,84 mmol) de éster metílico de ácido 5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]benzoico en 25 ml de THF, después se añaden gota a gota a 0 °C 4,38 ml (4,38 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF y se agita la mezcla a TA hasta que la reacción se haya completado. La preparación se vierte sobre agua helada, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Todos los componentes volátiles se retiran al vacío y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 1,7 g (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 3,2 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

- 10 CG-EM (procedimiento 1): R_t 10,71 min; m/z 314 (M^+).

Ejemplo 4A

Bromuro de {5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]bencil}-trifenilfosonio



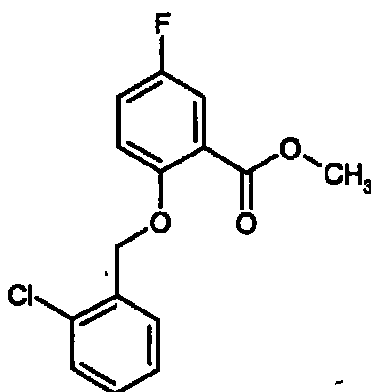
- 15 Se calientan 1,7 g (5,41 mmol) de alcohol 5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]bencílico y 1,76 g (5,14 mmol) de bromhidrato de trietilfosfina en 20 ml de acetonitrilo durante tres horas a reflujo. Se cristaliza una primera fracción de producto a -20 °C. Las aguas madre se concentran, el residuo disuelve en diclorometano y se cristaliza con dietiléter una segunda fracción. En total se obtienen 2,71 g (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 2,75 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,85 (d, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,6 (m, 8H), 7,7 (m, 6H), 7,9 (t, 3H).

- 20 EM-CL (procedimiento 2): P_t 2,15 min; m/z 559 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 5A

Éster metílico de ácido 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobenzoico



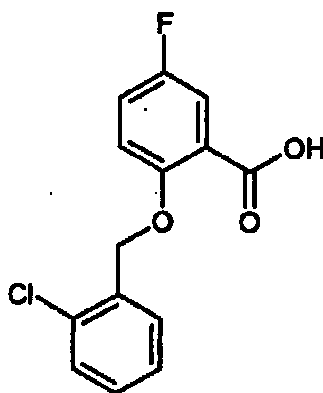
Se disuelven 10,0 g (58 mmol) de éster metílico de ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico [CAS 391-92-4], 13,3 g (64,5 mmol) de bromuro de 2-clorobencilo [CAS 611-17-6], 40,6 g (293 mmol) de carbonato de potasio y 14,6 g (88 mmol) de yoduro de potasio en 50 ml de acetona y se agitan a reflujo durante 12 h. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava respectivamente dos veces con hidróxido sódico al 10 %, ácido clorhídrico 1 N y agua. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se vuelve a lavar con acetato de etilo y se concentra. El residuo se agita con éter de petróleo, se separa por filtración con succión el sólido y se seca sobre un plato de arcilla. Se obtienen 10,0 g (33,9 mmol, 59 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 3,81 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,51 (m_c, 2H), 7,72 (m_c, 1H).

EM-CL (procedimiento 2): R_t 2,6 min; m/z 295 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 6A

Ácido 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobenzoico



Se disuelven 10,0 g (34 mmol) de éster metílico de ácido 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobenzoico en 80 ml de metanol y 40 ml de hidróxido sódico al 40 % y se agita a TA durante 12 h. El disolvente se destila al vacío, el residuo se mezcla con agua hasta que se haya disuelto todo y después se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se lava de nuevo con acetato de etilo y se concentra. El residuo se mezcla con éter de petróleo, se separan por filtración con succión los cristales precipitados y se seca sobre un plato de arcilla. Se obtienen 6,00 g (21,3 mmol, 63 % del valor teórico) del compuesto del título.

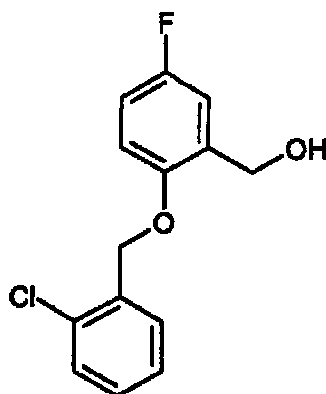
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,55 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,19 (t, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,42-7,3 (m, 2H), 7,51 (m_c, 1H), 7,61 (m_c, 1H).

HPLC (procedimiento 2): R_t 4,6 min.

EM (IQD): 284 ($M+NH_4^+$).

Ejemplo 7A

Alcohol 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobencílico



Se disuelven 5,50 g (20 mmol) de ácido 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobenzoico en 25 ml de THF, se calientan a reflujo y después se mezclan gota a gota con 20 ml de complejo de boranodimetilsulfuro 1 M. Se continúa agitando durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se destila al vacío y el residuo se mezcla con agua. A continuación se acidifica cuidadosamente (intenso desprendimiento de gas) con ácido clorhídrico 1 N. Mediante adición de hidróxido sódico 1 N, a continuación se basifica ligeramente y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se vuelve a lavar con diclorometano y se concentra. El residuo se mezcla con éter de petróleo, se separa por filtración con succión el cristalizado precipitado y se seca sobre un plato de arcilla. Se obtienen 3,65 g (13,6 mmol, 68 % del valor teórico) del compuesto del título.

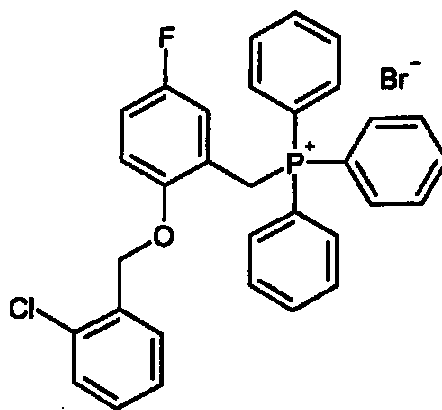
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,55 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,19 (t, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,51 (m_c , 1H), 7,61 (m_c , 1H).

HPLC (procedimiento 2): R_t 4,6 min.

EM (IQD): 284 ($M+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 8A

Bromuro de [2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobencil]-trifenilfosfonio



Se disuelven 4,60 g (17 mmol) de alcohol 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobencílico en 10 ml de acetonitrilo, después se añaden 5,62 g (16 mmol) de bromhidrato de triphenilfosfina y se agita la suspensión durante 12 h a reflujo. Se añaden otros 2,80 g (8 mmol) de bromhidrato de triphenilfosfina y se agita nuevamente durante 3 h a reflujo. El disolvente se destila en su mayor parte al vacío, los cristales precipitados se agitan con éter de petróleo, se separan por filtración con succión y se secan sobre un plato de arcilla. Se obtienen 9,82 g (15,7 mmol, 92 % del valor teórico) del compuesto del título.

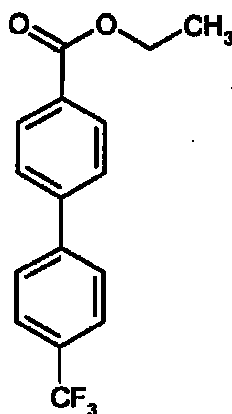
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,66 (d, 2H), 4,99 (d, 2H), 6,90 (dt, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,15 (m_c , 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,46-7,70 (m, 13H), 7,86 (m_c , 3H).

HPLC (procedimiento 1): R_t 5,0 min.

EM (IEN): 511 ($M-\text{Br}$) $^+$.

Ejemplo 9A

Éster etílico de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico



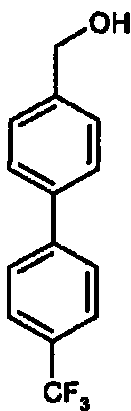
Se disuelven 7,00 g (30,6 mmol) de éster etílico de ácido 4-bromobenzoico en 60 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con argón con 6,96 g (36,7 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 271 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) y 40,7 ml de una solución acuosa de carbonato sódico 2 M. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 12 horas a reflujo. Después se enfría la preparación, se filtra a través de 1 g de Extrelut, se lava con diclorometano y el disolvente se retira al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/diclorometano 2:1). Se obtienen 6,31 g (21,4 mmol, 70 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,43 (t, 3H), 4,41 (c, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,72 (s, 4H), 8,17 (d, 2H).

EM (IIE): 294 (M^+).

Ejemplo 10A

(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)metanol



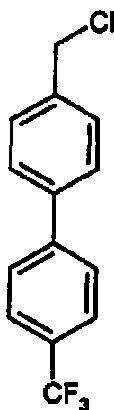
Una solución de 6,24 g (21,2 mmol) de éster etílico de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico en 60 ml de THF seco se mezcla a 0 °C lentamente con 12,7 ml (12,7 mmol) de una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF. Después de completada la reacción se hidroliza con solución saturada de cloruro de amonio, se recoge en acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato sódico. Después de la filtración se retira al vacío el disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 5,10 g (20,2 mmol, 95 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 4,58 (d, 2H), 5,23 (t, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).

EM (IIE): 252 (M^+).

Ejemplo 11A

4-clorometil-4'-trifluorometil-bifenilo



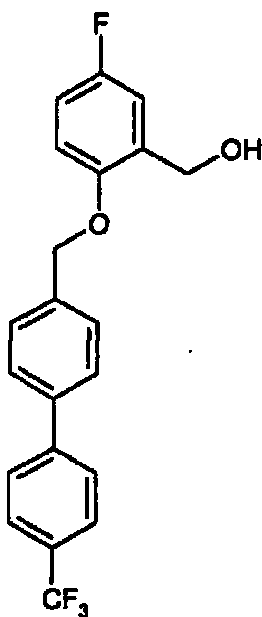
Una solución de 5,00 g (19,8 mmol) de (4'-trifluorometil-bifenil-4-il)metanol en 40 ml de cloroformo se mezcla con 2,89 ml (39,7 mmol) de cloruro de tionilo, disuelto en 10 ml de cloroformo, y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completada la reacción se concentra hasta la sequedad la mezcla de reacción, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con solución saturada de carbonato sódico. La fase orgánica a continuación se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra después de filtración. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 5,26 g (19,4 mmol, 98 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,83 (s, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

EM (IIE): 270 (M^+).

Ejemplo 12A

[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]metanol



Una solución de 4,59 g (36,9 mmol) de alcohol 5-fluoro-2-hidroxibencílico [CAS 2357-33-7] en 200 ml de acetonitrilo seco se mezcla con 10,0 g (36,9 mmol) de 4-clorometil-4'-trifluorometil-bifenilo y 6,13 g (44,3 mmol) de carbonato de potasio sin agua y se calienta a reflujo durante 12 horas. A continuación se concentra a sequedad la preparación. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada y se seca sobre sulfato sódico. Después de la concentración se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía instantánea en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 11,8 g (32,9 mmol, 89 % del valor teórico) del compuesto del título.

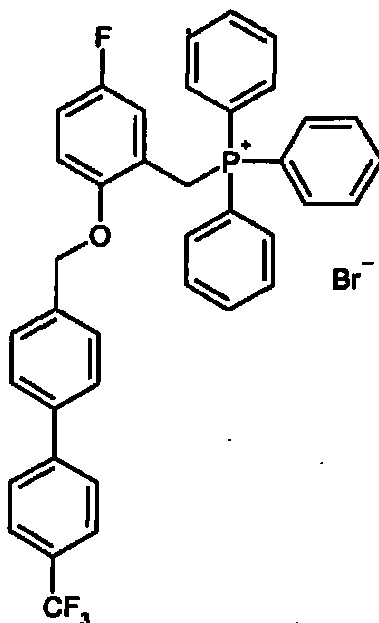
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,57 (d, 2H), 5,18 (m_c , 3H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,75-7,83 (m, 4H), 7,91 (d, 2H).

EM (IQD): 394 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

HPLC (procedimiento 2): R_t 5,3 min.

Ejemplo 13A

Bromuro de trifenil-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)bencil]-fosfonio



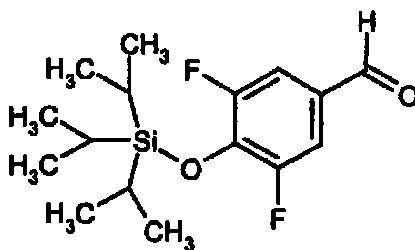
5 Una solución de 3,00 g (7,97 mmol) de [2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]metanol en 20 ml de acetonitrilo se mezcla con 2,60 g (7,57 mmol) de bromhidrato de trifenilfosfina y se calienta a reflujo durante 20 horas. A continuación se concentra a sequedad la solución de reacción y el aceite obtenido se recoge en éter de petróleo y se frota. De este modo, el producto cristaliza en forma de sólido blanco. Se obtienen 2,31 g (3,29 mmol, 41 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 4,72 (s, 2H), 5,05-4,98 (d, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,75-7,57 (m, 14H), 7,95-7,82 (m, 7H).

EM (IEN): 621 ($\text{M}-\text{Br}^+$).

Ejemplo 14A

3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-benzaldehído



15 30,0 g (190 mmol) de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído [CAS 118276-06-5] se disuelven bajo argón en 600 ml de diclorometano y se mezclan a 0 °C con 44,7 g (417 mmol) de 2,6-lutidina. A continuación se añaden gota a gota 87,2 g (284 mmol) de éster de triisopropilsililo de ácido trifluorometanosulfónico y entonces se agita durante 12 h a TA. El disolvente se destila al vacío y el residuo se mezcla con una solución de cloruro de amonio, se agita durante 5 min y se separa la fase orgánica. Se vuelve a extraer con diclorometano, se combinan las fases orgánicas, se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se vuelve a lavar con diclorometano y se destila el disolvente al vacío. Después de la cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano) se obtienen 34,9 g (111 mmol, 58 % del valor teórico) del compuesto del título.

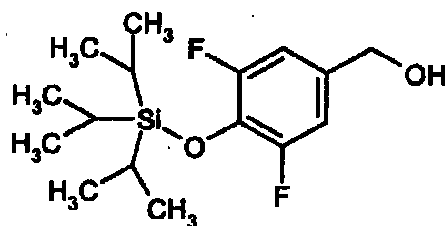
20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 1,06 (d, 18H), 1,29 (sept, 3H), 7,68-7,74 (m, 2H), 9,86 (s, 1H).

25 HPLC (procedimiento 3): R_t 3,2 min.

EM (IIE): 314 (M^+).

Ejemplo 15A

1,3-difluoro-5-hidroximetil-2-triisopropilsilaniloxi-benceno



Se disponen 35,0 g (111 mmol) de 3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-benzaldehído en 150 ml de agua y 40 ml de metanol, se enfría a 0 ° C, se añaden por porciones 8,42 g (222 mmol) de borohidruro sódico y a continuación se agita durante una noche a TA. Se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N, se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila el disolvente al vacío. Después de cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1) se obtienen 29,5 g (93,2 mmol, 84 % del valor teórico) del compuesto del título.

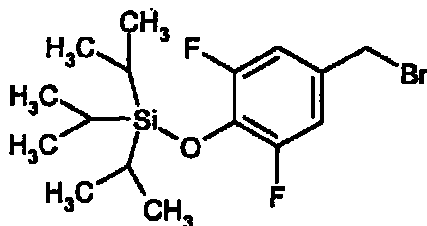
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,05 (d, 18H), 1,25 (sept, 3H), 4,42 (d, 2H), 5,31 (t, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): R_t 5,9 min.

EM (IQD): 333 ($M+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 16A

5-bromometil-1,3-difluoro-2-triisopropilsilaniloxi-benceno



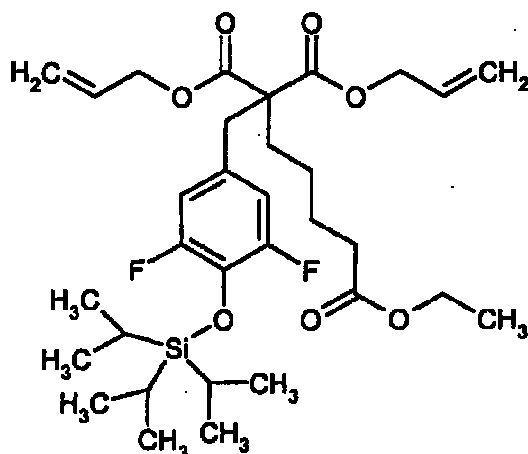
Bajo argón se disuelven 7,40 g (23,4 mmol) de 1,3-difluoro-5-hidroximetil-2-triisopropilsilaniloxibenceno en 90 ml de diclorometano seco con agitación a 0 ° C. A esta solución se añaden sucesivamente 10,1 g (30,4 mmol) de tetrabromometano, así como 7,97 g (30,4 mmol) de trifenilfosfina y a continuación se agita durante 12 h bajo argón a reflujo. La mezcla de reacción se lava con agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se destila al vacío. El residuo oleoso se recoge en dietiléter y se agita a TA, después se retira mediante filtración y se concentra el filtrado. Después de la cromatografía del residuo en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1) se obtienen 7,42 g (15,6 mmol, 84 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,05 (d, 18H), 1,25 (sept, 3H), 4,61 (s, 2H), 7,19-7,28 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): R_t 7,4 min.

Ejemplo 17A

1-aliléster-7-etiléster de ácido 2-aliloxycarbonil-2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)heptanodioico



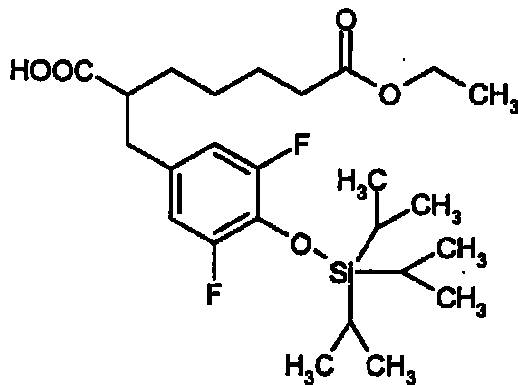
Se disuelven 3,17 g (10,14 mmol) de 1-aliléster-7-etiléster de ácido 2-aliloxycarbonil-heptanodioico (Ejemplo 48A) en 30 ml de DMF, se mezclan a 0 °C por porciones con 0,45 g (11,15 mmol) de hidruro sódico al 60 % y la mezcla se continúa agitando durante 30 minutos a TA. Después de nuevo enfriamiento a 0 °C se añade gota a gota una solución de 5 g (13,18 mmol) de bromuro de 3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencilo en 20 ml de DMF y la mezcla se continúa agitando durante una noche con calentamiento a temperatura ambiente. La preparación se vierte sobre hielo, se acidifica débilmente con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico y se concentran. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano, después ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 4,57 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,1 (d, 18H), 1,25 (m, 8H), 1,65 (c, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,3 (t, 2H), 3,1 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,6 (d, 4H), 5,25 (d, 2H), 5,35 (d, 2H), 5,85 (m, 2H), 6,6 (d, 2H).

EM-CL (procedimiento 1): R_t 3,75 min; m/z 611 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 18A

7-etiléster de ácido 2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)heptanodioico



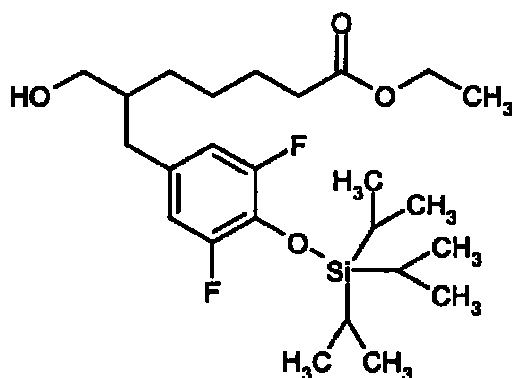
Se agitan bajo argón en 30 ml de dioxano 4,2 g (6,88 mmol) de 1-aliléster-7-etiléster de ácido 2-aliloxycarbonil-2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)-heptanodioico, 39 mg (0,17 mmol) de acetato de paladio(II) y 135 mg (0,52 mmol) de trifenilfosfina. A continuación se añade gota a gota una solución de 2,3 g (22,69 mmol) de trietilamina y 0,79 g (17,19 mmol) de ácido fórmico en 20 ml de dioxano y se calienta la mezcla durante una noche a 100 °C. La preparación enfriada se concentra y el producto bruto se cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, 3:1). Se obtienen 2,07 g (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,1 (d, 18H), 1,25 (t, 3H), 1,3-1,7 (m, 8H), 2,3 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 4,15 (c, 2H), 6,7 (d, 2H).

EM-CL (procedimiento 3): R_t 3,42 min; m/z 485 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Ejemplo 19A

Éster etílico de ácido 6-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)-7-hidroxiheptanoico



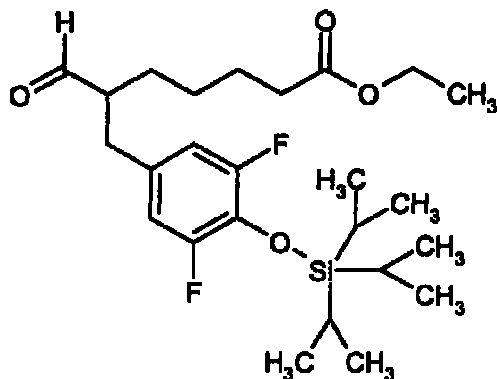
Se disuelven en 30 ml de THF 1,6 g (3,29 mmol) de 7-etiléster de ácido 2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)heptanodioico y se enfrían bajo argón a -10 °C. A continuación se añaden gota a gota 4,27 ml (4,27 mmol) de una solución de complejo de borano-THF 1 M y la mezcla se continúa agitando a 0 °C hasta que la reacción se haya completado. La preparación se hidroliza con agua, se extrae con acetato de etilo y se concentran las fases orgánicas combinadas. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:1, 3:1). Se obtienen 1,18 g (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,1 (d, 18H), 1,25 (t, 3H), 1,3-1,8 (m, 10H), 2,3 (t, 2H), 2,55 (ddd, 2H), 3,5 (d, 2H), 4,15 (c, 2H), 6,7 (d, 2H).

EM-CL (procedimiento 3): R_t 3,53 min; m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 20A

Éster etílico de ácido 7-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-6-formilheptanoico



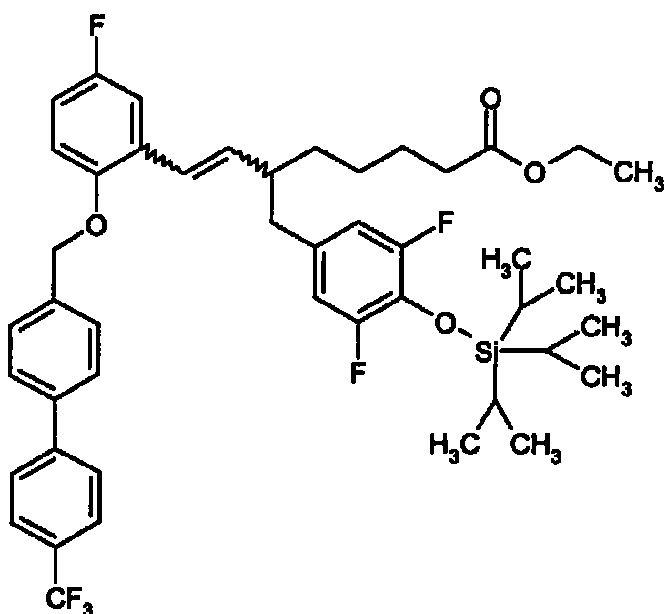
Se agitan 1,19 g (2,52 mmol) de éster etílico de ácido 6-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)-7-hidroxiheptanoico con 5 g de tamiz molecular 4 Å y 442 mg (3,78 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina en 50 ml de diclorometano durante diez minutos a temperatura ambiente. Se añaden 44 mg (0,13 mmol) de perrutenato de tetrapropilamonio y se agita la mezcla hasta que la reacción se haya completado a temperatura ambiente. La preparación se filtra y el filtrado se lava con agua y con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Se obtiene 1,0 g (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,1 (d, 18H), 1,25 (t, 3H), 1,3-1,8 (m, 9H), 2,3 (t, 2H), 2,6 (dd, 2H), 2,9 (dd, 1H), 4,1 (c, 2H), 6,65 (d, 2H), 9,65 (d, 1H).

EM-CL (procedimiento 3): R_t 3,63 min; m/z 488 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 21A

Éster etílico de ácido 6-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il-metoxi)fenil]oct-7-enoico



A una suspensión de 784 mg (1,06 mmol) de bromuro de [5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il-metoxi)bencil]-trifenilfosfonio en 10 ml de THF se añaden a 0 °C gota a gota 0,7 ml (1,12 mmol) de una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexano y a continuación se continúa agitando durante 45 min. Después se añade gota a gota una solución de 500 mg (1,06 mmol) de éster etílico de ácido 7-(3,5-difluoro-4-trisopropil-silaniloxi-fenil)-6-formilheptanoico en 10 ml de THF a 0 °C y se continúa agitando durante 2 h a esta temperatura. La preparación se mezcla con solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:1). Se obtienen 813 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título como mezcla *E/Z* (2:1).

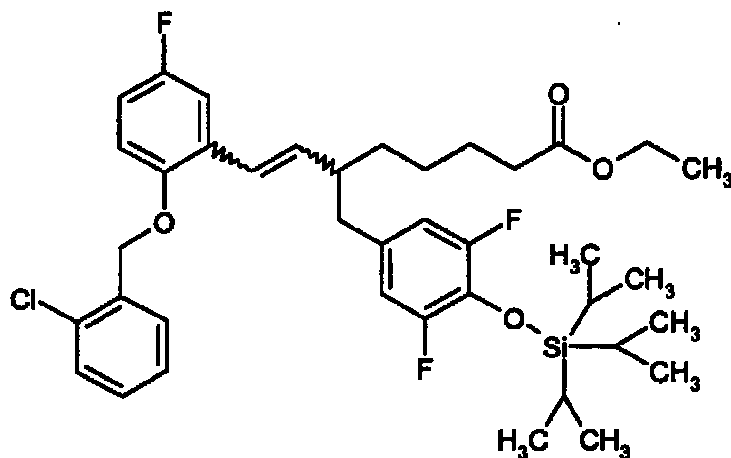
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,1 (m, 18H), 1,2 (m, 3H), 1,3-1,7 (m, 9H), 2,35 (m, 2H), 2,4-2,85 (m, 3H), 4,1 (c, 2H), 5,0 (s, 2H (*Z*)), 5,05 (s, 2H (*E*)), 5,45 (t, 1H (*Z*)), 5,95 (dd, 1H (*E*)), 6,5-6,7 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H (*E*)), 7,5 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,7 (d, 4H).

HPLC (procedimiento 4): R_t 18,4 y 18,9 min.

EM (IEN): m/z 830 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 22A

Éster etílico de ácido 6-(3,5-difluoro-4-trisopropilsilaniloxi-bencil)-8-[5-fluoro-2-(2-clorobenciloxi)fenil]oct-7-enoico



De forma análoga al Ejemplo 21A, en la reacción de [2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobencil]-trifenilfosfonio y éster etílico de ácido 7-(3,5-difluoro-4-trisopropilsilaniloxi-fenil)-6-formilheptanoico se obtiene el compuesto del título con el 70 % del valor teórico como mezcla *E/Z* (2:1).

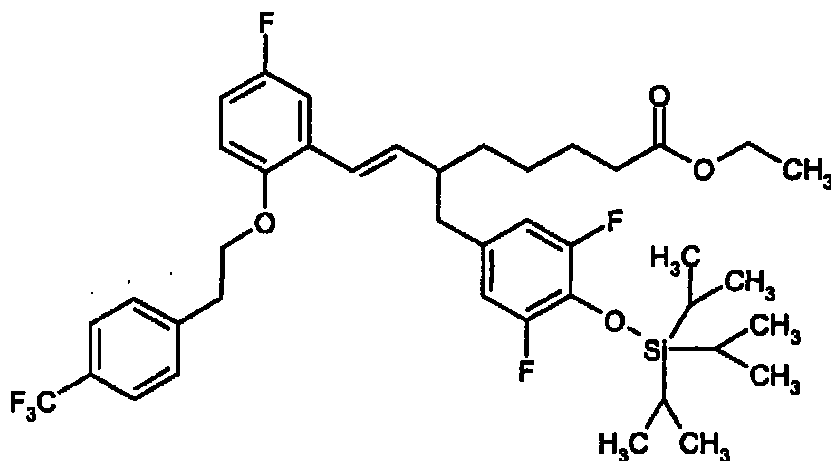
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,1 (m, 18H), 1,25 (m, 3H), 1,3-1,7 (m, 9H), 2,15-2,3 (m, 2H), 2,4-2,85 (m,

3H), 4,1 (cd, 2H), 5,05 (s, 2H (Z)), 5,15 (s, 2H (E)), 5,45 (t, 1H (Z)), 5,95 (dd, 1H (E)), 6,5-6,7 (m, 3H), 6,8 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H (E)), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,45 (m, 1H).

EM-CL (procedimiento 2): R_t 4,15 min; m/z 720 ($M+NH_4$)⁺.

Ejemplo 23A

- 5 Éster etílico de ácido *E*-6-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxy-bencil)-8-[[5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etoxi]fenil]oct-7-enoico



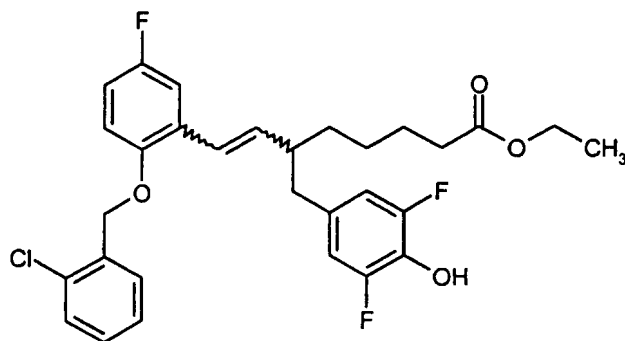
- 10 De forma análoga al Ejemplo 21A, en la reacción de {5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etoxi]bencil}-trifenilfosfonio y éster etílico de ácido 7-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxy-fenil)-6-formilheptanoico se obtiene el compuesto de título con el 70 % del valor teórico.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1,1 (m, 18H), 1,2 (m, 3H), 1,3-1,7 (m, 9H), 2,25 (m, 3H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 5,85 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,7-6,9 (m, 2H), 7,0 (dd, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H).

- 15 EM-CL (procedimiento 1): R_t 4,34 min; m/z 593 ($M-C_9H_{21}Si$)⁻.

Ejemplo 24A

Éster etílico de ácido 6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]oct-7-enoico



- 20 Se disponen 720 mg (0,89 mmol) de éster etílico de ácido 6-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxy-bencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluoro-metil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]oct-7-enoico en 15 ml de THF a 0 °C bajo argón, se mezclan con 1,77 ml (1,77 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF y la mezcla se continúa agitando a temperatura ambiente hasta que la reacción se haya completado. Todos los componentes volátiles se retiran al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/etanoato de etilo 7:1). Se obtienen 400 mg (68 % del valor teórico) del compuesto del título como mezcla *E/Z*.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,25 (dt, 3H), 1,3-1,7 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,4-2,8 (m, 3H), 4,1 (cd, 2H), 5,0 (s, 2H (Z)), 5,05 (s, 2H (E)), 5,45 (t, 1H (Z)), 5,95 (dd, 1H (E)), 6,55-6,9 (m, 5H), 7,1 (dd, 1H (E)), 7,45 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,7 (d, 4H).

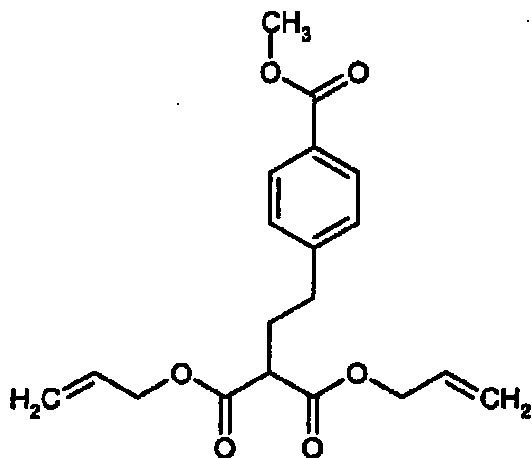
EM-CL (procedimiento 1): R_t 3,42 min; m/z 674 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

5 De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
25A		RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3, δ/ppm): 1,25 (m, 3H), 1,3-1,7 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,3-2,8 (m, 3H), 4,1 (c, 2H), 5,05 (s, 2H (Z)), 5,1 (s, 2H (E)), 5,45 (t, 1H (Z)), 5,95 (dd, 1H (E)), 6,55 (m, 2H), 6,7 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H (E)), 7,3 (m, 2H), 7,45 (m, 2H). EM-CL (procedimiento 2): R_t 3,12 min; m/z 564 ($\text{M}+\text{NH}_4$)$^+$.
26A		RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3, δ/ppm): 1,2 (m, 3H), 1,3-1,7 (m, 6H), 2,3 (m, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,1 (m, 4H), 5,85 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,6 (m, 2H), 6,7-6,9 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H). EM-CL (procedimiento 2): R_t = 3,11 min; m/z 595 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

Ejemplo 27A

Éster de dialilo de ácido 2-[2-(4-metoxicarbonil-fenil)etil]malónico



- 10 Una solución de 5 g (27,15 mmol) de éster de dialilo de ácido malónico en 25 ml de dioxano se mezcla a 0 °C por porciones con 814 mg (20,36 mmol) de hidruro sódico (cuidado: formación de hidrógeno). Después del calentamiento a temperatura ambiente se continúa agitando la preparación durante 30 min a 40 °C. A continuación se añaden gota a gota 3,3 g (13,57 mmol) de éster metílico de ácido 4-(2-bromoetil)benzoico, disueltos en 25 ml de dioxano, lentamente a 40 °C y la solución de reacción se agita durante una noche a 110 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se pone la mezcla de reacción sobre 120 ml de solución saturada de cloruro de
- 15

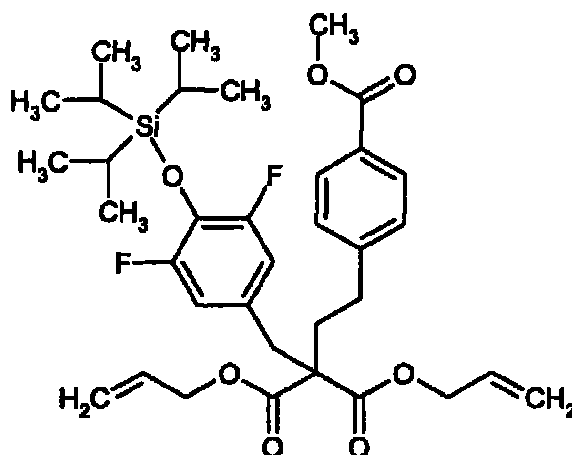
amonio. La preparación se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico. Después de la filtración se concentra a sequedad el disolvente al vacío. A continuación se retira mediante destilación de alto vacío el exceso de éster de dialilo de ácido malónico (punto de ebullición: 57 °C, 7,4 Pa (0,074 mbar)). El residuo de destilación se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1 → 1:1). Se obtienen 2,8 g (26 % del valor teórico) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,90 (2H, d), 7,37 (2H, d), 5,98-5,81 (2H, m), 5,38-5,18 (4H, m), 4,68-4,54 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,59 (1H, t), 2,69 (2H, t), 2,17-2,04 (2H, m).

EM (IQD): 364 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 28A

Éster de dialilo de ácido 2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-bencil)-2-[2-(4-metoxycarbonil-fenil)etil]malónico



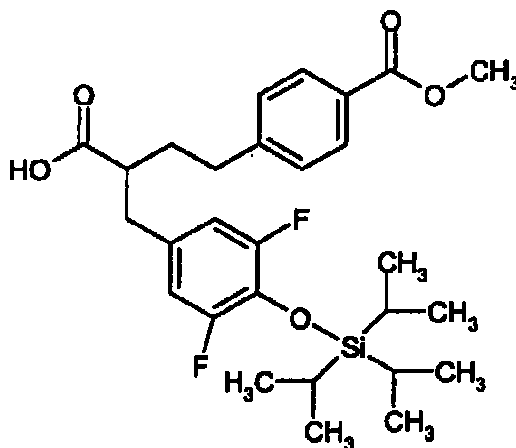
Se disuelven en 125 ml de dioxano 5,9 g (17,05 mmol) de éster de dialilo de ácido 2-[2-(4-metoxycarbonil-fenil)etil]malónico, se mezclan a 0 °C por porciones con 818 mg (20,46 mmol) de hidruro sódico al 60 % y se continúa agitando la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Después de nuevo enfriamiento a 0 °C se añade gota a gota una solución de 9,7 g (25,57 mmol) de 3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilbromuro en 125 ml de dioxano y la preparación se continúa agitando con calentamiento a temperatura ambiente durante 2 h. Después se vierte la solución de reacción sobre 250 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 7,2 g (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,88 (2H, d), 7,30 (2H, d), 6,91 (2H, d), 5,98-5,81 (2H, m), 5,39-5,20 (4H, m), 4,63 (4H, d), 3,83 (3H, s), 3,27 (2H, s), 2,71-2,58 (2H, m), 1,98-1,83 (2H, m), 1,30-1,12 (3H, m), 1,02 (18H, d).

EM (IIE): 645 ($\text{M}+\text{H}^+$), 667 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 29A

Éster metílico de ácido 4-[3-carboxi-4-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-fenil)butil]benzoico



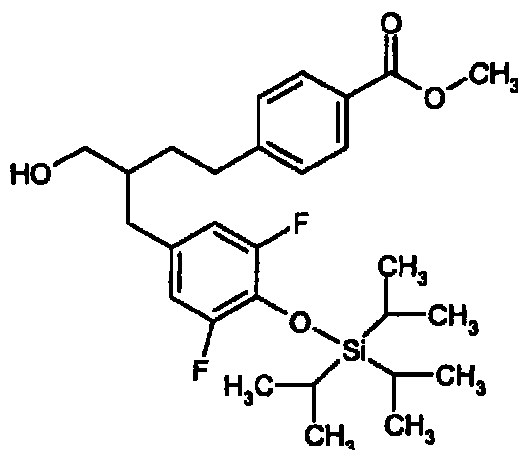
Se agitan 9,2 g (14,27 mmol) de éster de dialilo de ácido 2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-bencil)-2-[2-(4-metoxycarbonil-fenil)etil]malónico, 64 mg (0,29 mmol) de acetato de paladio(II) y 262 mg (1 mmol) de trifenilfosfina en 300 ml de dioxano bajo argón. A continuación se añade gota a gota una solución de 4,76 g (47,08 mmol) de trietilamina y 1,64 g (35,67 mmol) de ácido fórmico en 200 ml de dioxano y se calienta la mezcla durante 2 h lentamente a 100 °C. La preparación enfriada se concentra y el producto bruto se cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen 3,69 g (49 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 12,50-10,00 (1H, ancho), 7,95 (2H, d), 7,20 (2H, d), 6,65 (2H, d), 3,91 (3H, s), 2,99-2,84 (1H, m), 2,83-2,49 (4H, m), 2,08-1,90 (1H, m), 1,89-1,71 (1H, m), 1,34-1,17 (3H, m), 1,09 (18H, m).

EM (IIE): 519 (M-H⁻).

Ejemplo 30A

Éster metílico de ácido 4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-bencil)-4-hidroxibutil]benzoico



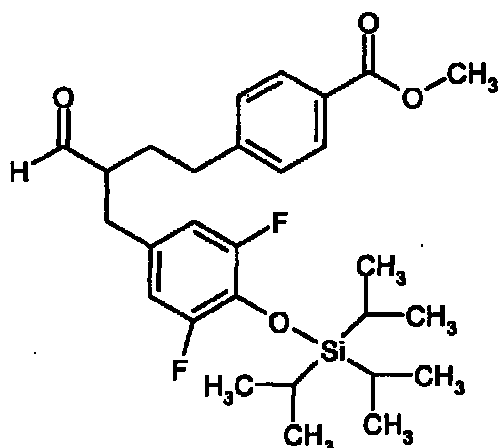
Se disuelven 4,2 g (8,07 mmol) de éster metílico de ácido 4-[3-carboxi-4-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-bencil)butil]benzoico en 200 ml de THF y se enfrían bajo argón a -10 °C. A continuación se añaden gota a gota 16,13 ml (16,13 mmol) de una solución de complejo de borano-THF 1 M y la mezcla se continúa agitando a 0 °C hasta que la reacción se haya completado. La preparación se hidroliza con solución saturada de cloruro de amonio, se extrae con dietiléter y las fases orgánicas combinadas se concentran. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1 → 4:1). Se obtienen 2,92 g (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 7,85 (2H, d), 7,28 (2H, d), 6,89 (2H, d), 4,54 (1H, t), 3,83 (3H, s), 2,75-2,54 (3H, m), 1,72-1,52 (3H, m), 1,50-1,37 (3H, m), 1,30-1,15 (3H, m), 1,04 (18H, d).

EM (IQD): 524 (M+NH₄⁺).

Ejemplo 31A

Éster metílico de ácido 4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-bencil)-4-oxo-butil]benzoico



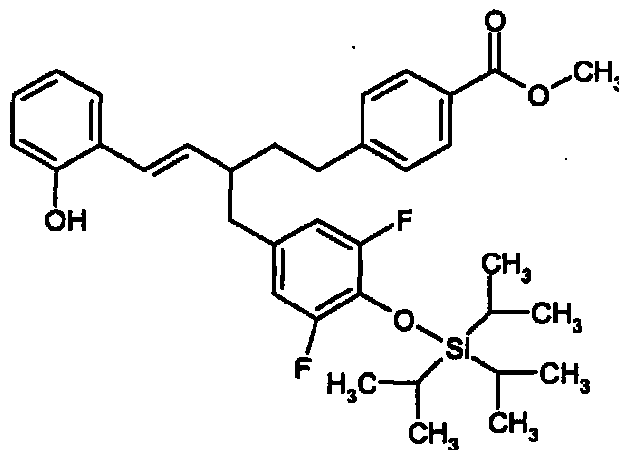
Una solución de 2,9 g (5,72 mmol) de éster metílico de ácido 4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-bencil)-4-hidroxibutil]benzoico en 50 ml de diclorometano se mezcla con 1,48 g (6,87 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completada la reacción se añaden aproximadamente 10 g de gel de sílice y se retira el disolvente al vacío hasta la sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen 1,96 g (68 % del valor teórico) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,64 (1H, s), 7,86 (2H, d), 7,29 (2H, d), 6,98 (2H, d), 3,83 (3H, s), 3,32 (2H, d), 3,01-2,82 (1H, m), 2,76-2,54 (2H, m), 1,94-1,73 (1H, m), 1,72-1,56 (1H, m), 1,31-1,11 (3H, m), 1,04 (18H, d).

EM (IQD): 522 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 32A

Éster metílico de ácido *E*-4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-bencil)-5-(2-hidroxifenil)pent-4-enil]benzoico



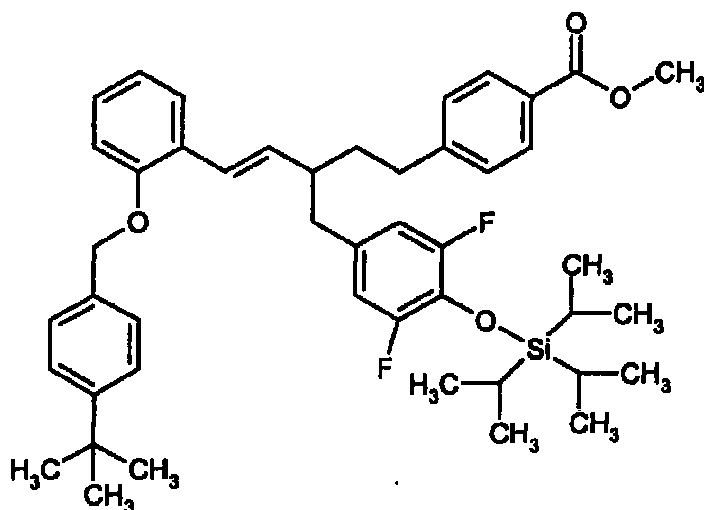
A una solución de 2,38 g (5,14 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 50 ml de THF se añaden lentamente a 0 °C 7,49 ml (11,98 mmol) de una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 2,16 g (4,28 mmol) de éster metílico de ácido 4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilanilo-bencil)-4-oxo-butil]benzoico. La solución de reacción se continúa agitando a 0 °C durante 2 horas, después se mezcla con 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico. Después de la filtración se concentra a sequedad el disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 2,37 g (90 % del valor teórico) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,44 (1H, s), 7,85 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,01 (1H, t), 6,91 (2H, d), 6,79 (1H, d), 6,72 (1H, t), 6,45 (1H, d), 6,08-5,97 (1H, m), 3,84 (3H, s), 2,80-2,67 (2H, m), 2,66-2,54 (2H, m), 2,48-2,36 (1H, m), 1,80-1,67 (1H, m), 1,67-1,54 (1H, m), 1,29-1,11 (3H, m), 1,01 (18H, d).

EM (IIE): 595 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 33A

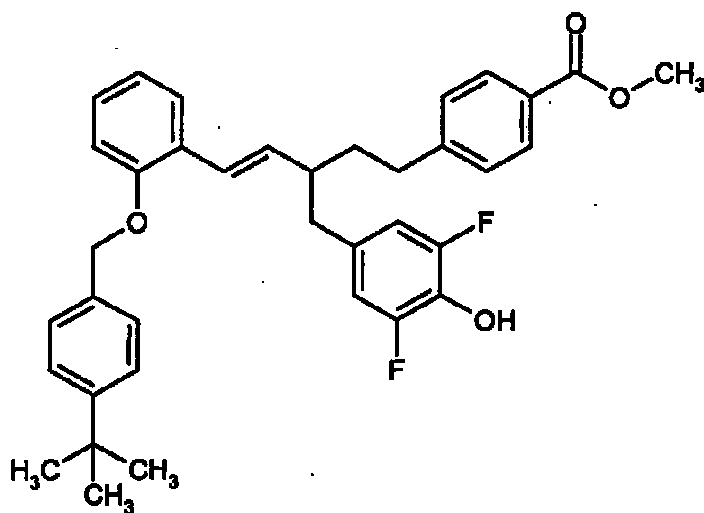
Éster metílico de ácido *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)pent-4-enil]benzoico



- 5 Una solución de 1,3 g (2,19 mmol) de éster metílico de ácido *E*-4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)-5-(2-hidroxifenil)pent-4-enil]benzoico en 20 ml de acetonitrilo seco se mezclan con 600 mg (2,62 mmol) de bromuro de 4-*tert*-butilbencilo y 450 mg (3,28 mmol) de carbonato de potasio sin agua y se calientan durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la preparación a sequedad. El residuo se recoge de acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 780 mg (48 % del valor teórico) de un aceite incoloro.
- 10 EM-CL (procedimiento 4): R_t 4,23 min; m/z 759 ($M+NH_4^+$).

Ejemplo 34A

Éster metílico de ácido *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)pent-4-enil]benzoico

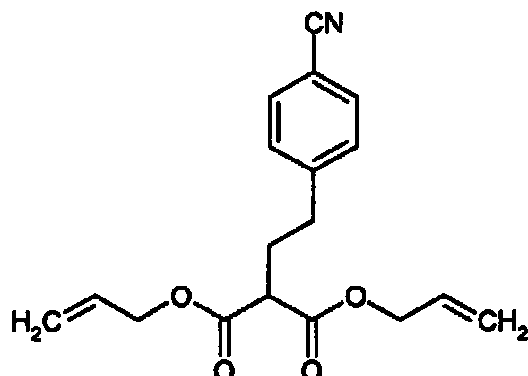


- 15 780 mg (1,05 mmol) de éster metílico de ácido *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)pent-4-enil]benzoico se disponen en 20 ml de THF a temperatura ambiente bajo argón, se mezclan con 2,11 ml (2,11 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF y la mezcla se continúa agitando a temperatura ambiente hasta que la reacción se haya completado. Después se retiran al vacío todos los componentes volátiles. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 229 mg (37 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,79 (1H, s), 7,83 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,39-7,24 (6H, m), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,98-6,87 (1H, m), 6,81 (2H, d), 6,52 (1H, d), 6,14-6,02 (1H, m), 5,08 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,79-2,52 (4H, m), 2,47-2,35 (1H, m), 1,82-1,69 (1H, m), 1,68-1,54 (1H, m), 1,24 (9H, s).

EM (IIE): 607 ($M+Na^+$).

Ejemplo 35A

Éster de dialilo de ácido 2-[2-(4-cianofenil)etil]malónico



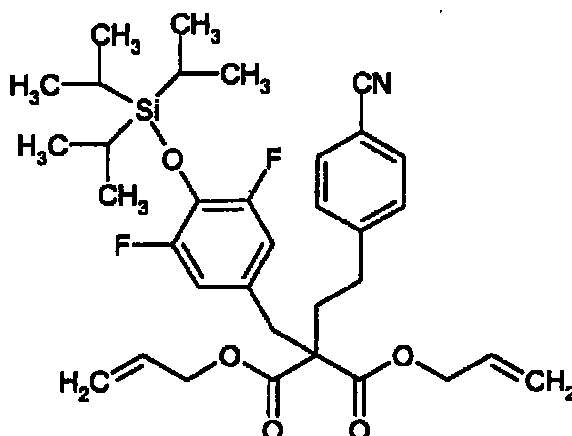
Una solución de 34,35 g (186,51 mmol) de éster de dialilo de ácido malónico en 300 ml de dioxano se mezcla a 0 °C por porciones con 5,59 g (139,88 mmol) de hidruro sódico al 60 % (cuidado: formación de hidrógeno). Después del calentamiento a temperatura ambiente se continúa agitando la preparación durante 30 min a 40 °C. A continuación se añaden gota a gota 19,59 g (93,25 mmol) de 4-(2-bromoetil)benzonitrilo, disueltos en 200 ml de dioxano, lentamente a 40 °C y entonces se agita la solución de reacción durante una noche a 110 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se pone la mezcla de reacción sobre 200 ml de solución saturada de cloruro de amonio. Entonces se extrae la preparación tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico. Después de la filtración se concentra el disolvente al vacío a sequedad. A continuación se retira mediante destilación de alto vacío el exceso de éster de dialilo de ácido malónico (punto de ebullición: 57 °C, 7,4 Pa (0,074 mbar)). El residuo de destilación se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1 → 4:1). Se obtienen 14,18 g (24 % del valor teórico) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,77 (2H, d), 7,41 (2H, d), 5,98-5,80 (2H, m), 5,39-5,16 (4H, m), 4,70-4,51 (4H, m), 3,59 (1H, t), 2,70 (2H, t), 2,18-2,02 (2H, m).

EM (IQD): 331 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 36A

Éster de dialilo de ácido 2-[2-(4-cianofenil)etil]-2-(3,5-difluoro-4-trisopropilsilanilo-bencil)malónico



Se mezclan 10 g (31,91 mmol) de éster de dialilo de ácido 2-[2-(4-cianofenil)etil]malónico se disuelven en 250 ml de dioxano, a 0 °C por porciones con 1,4 g (35,1 mmol) de hidruro sódico al 60 % y se continúa agitando la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Después de nuevo enfriamiento a 0 °C se añade gota a gota una solución de 14,53 g (38,30 mmol) de bromuro de 3,5-difluoro-4-trisopropilsilanilo-bencilo en 250 ml de dioxano y se continúa agitando con calentamiento a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se pone la solución de reacción sobre 500 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen

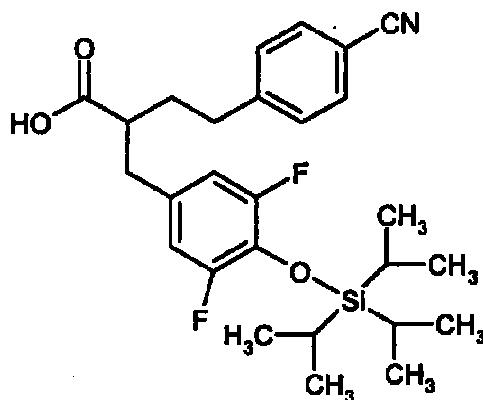
14,3 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,76 (2H, d), 7,37 (2H, d), 6,91 (2H, d), 5,98-5,82 (2H, m), 5,38-5,20 (4H, m), 4,68-4,56 (4H, m), 3,24 (2H, s), 2,74-2,61 (2H, m), 1,98-1,84 (2H, m), 1,29-1,13 (3H, m), 1,04 (18H, d).

EM (IIE): 612 ($\text{M}+\text{H}^+$), 634 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

5 Ejemplo 37A

Ácido 4-(4-cianofenil)-2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)butanoico



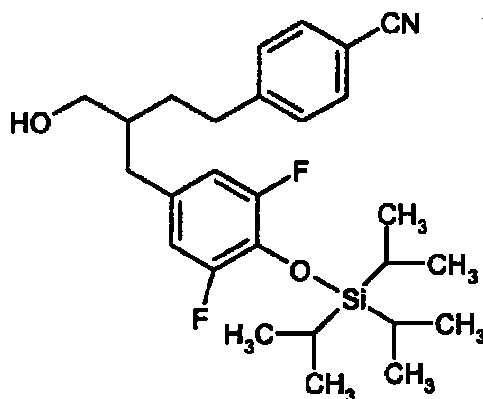
Se agitan 4720 mg (7,72 mmol) de éster de dialilo de ácido 2-[2-(4-cianofenil)etil]-2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)-malónico, 34,6 mg (0,15 mmol) de acetato de paladio(II) y 141,6 mg (0,5 mmol) de trifenilfosfina en 180 ml de dioxano con argón. A continuación se añade gota a gota una solución de 2576 mg (25,60 mmol) de trietilamina y 887,7 mg (19,29 mmol) de ácido fórmico en 90 ml de dioxano y se calienta la mezcla durante 2 h a 100 °C. La preparación enfriada se concentra y el producto bruto se cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1 $\rightarrow$ 2:1 $\rightarrow$ 1:1). Se obtienen 3682 g (97,9 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,39-12,28 (1H, ancho), 7,72 (2H, d), 7,35 (2H, d), 6,92 (2H, d), 2,84-2,59 (5H, m), 1,85-1,72 (1H, m), 1,71-1,60 (1H, m), 1,28-1,15 (3H, m), 1,04 (18H, d).

EM-CL (procedimiento 1): R_t 3,48 min; m/z 478 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Ejemplo 38A

4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)-4-hidroxibutil]benzonitrilo



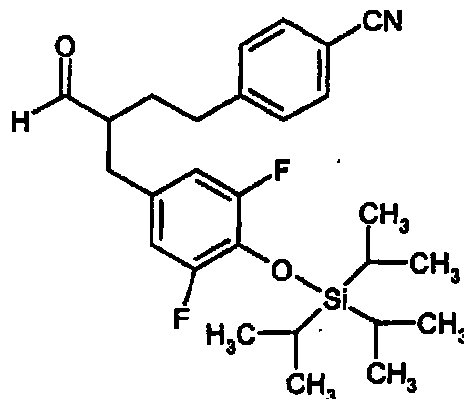
Se disuelven 4879 mg (10 mmol) de ácido 4-(4-cianofenil)-2-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)butanoico en 244 ml de THF y se enfrían bajo argón a -10 °C. A continuación se añaden gota a gota 20,01 ml (20,01 mmol) de una solución de complejo borano-THF 1 M y la mezcla se continúa agitando a 0 °C hasta que la reacción se haya completado. La preparación se hidroliza con solución saturada de cloruro de amonio, se extrae con diétiléter y se concentran las fases orgánicas combinadas. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1 $\rightarrow$ 4:1 $\rightarrow$ 2:1 $\rightarrow$ 1:1). Se obtienen 2705 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,71 (2H, d), 7,34 (2H, d), 6,89 (2H, d), 4,54 (1H, t), 2,75-2,44 (6H, m), 1,72-1,51 (2H, m), 1,49-1,35 (1H, m), 1,30-1,15 (3H, m), 1,04 (18H, d).

EM-CL (procedimiento 2): R_t 3,38 min; m/z 518 ($M-H+HCO_2H$)⁻, 316 ($M-SiC_9H_{21}$).

Ejemplo 39A

4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxy-bencil)-4-oxo-butil]benzonitrilo



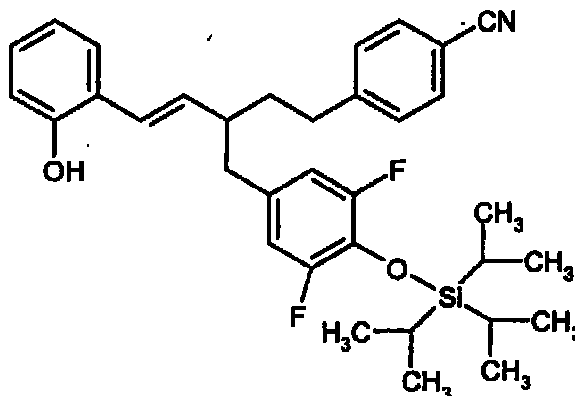
- 5 Una solución de 750 mg (1,58 mmol) de 4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxy-bencil)-4-hidroxibutil]benzonitrilo en 9 ml de diclorometano se mezcla con 409 mg (1,9 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completada la reacción se añaden aproximadamente 10 g de gel de sílice y se retira el disolvente al vacío hasta la sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1 → 2:1). Se obtienen 493 mg (64 % del valor teórico) de un sólido incoloro.

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,63 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,35 (2H, d), 6,98 (2H, d), 2,99-2,84 (1H, m), 2,76-2,55 (4H, m), 1,91-1,78 (1H, m), 1,71-1,57 (1H, m), 1,29-1,15 (3H, m), 1,04 (18H, d).

EM-CL (procedimiento 2): R_t 3,38 min; m/z 472 ($M+H^+$).

Ejemplo 40A

- 15 *E*-4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxy-bencil)-5-(2-hidroxifenil)pent-4-enil]benzonitrilo



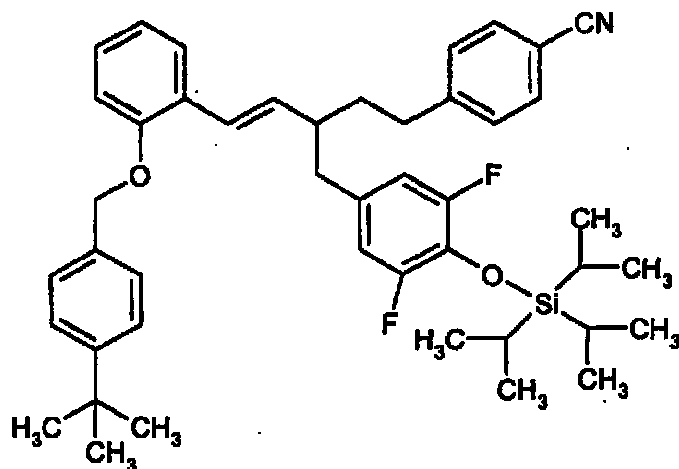
- A una solución de 579 mg (1,25 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 11,5 ml de THF se añaden lentamente a 0 °C 1,82 ml (2,91 mmol) de una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexano. A continuación, a esta temperatura se dosifican lentamente 490 mg (1,04 mmol) de 4-[3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxy-bencil)-4-oxobutil]benzonitrilo. La solución de reacción se continúa agitando durante 2 h a 0 °C y después se mezcla con 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico. Después de filtración se concentra el disolvente hasta la sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 379,7 mg (54 % del valor teórico) de un sólido incoloro.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,42 (1H, s), 7,71 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,05 (1H, m), 6,91 (2H, d), 6,79 (1H, d), 6,72 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,08-5,96 (1H, m), 2,79-2,65 (2H, m), 2,64-2,56 (2H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 1,78-1,53 (2H, m), 1,29-1,10 (3H, m), 1,00 (18H, d).

EM (IQD): 579 ($M+NH_4^+$).

Ejemplo 41A

E-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)pent-4-enil]benzonitrilo



- 5 Se mezclan 1,7 g (3 mmol) de 4-[(4*E*)-3-{3,5-difluoro-4-[(triisopropilsilil)oxi]bencil}-5-(2-hidroxifenil)pent-4-en-1-il]benzonitrilo en 35 ml de acetonitrilo con 627 mg (4,5 mmol) de carbonato de potasio y 1 g (4,5 mmol) de bromuro de 4-*tert*-butilbencilo y se agitan a reflujo durante 12 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava una vez con solución de hidrogenocarbonato sódico y una vez con solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante
- 10 cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 628 mg (pureza del 85 %, 0,76 mmol, 25% del valor teórico) del compuesto del título.

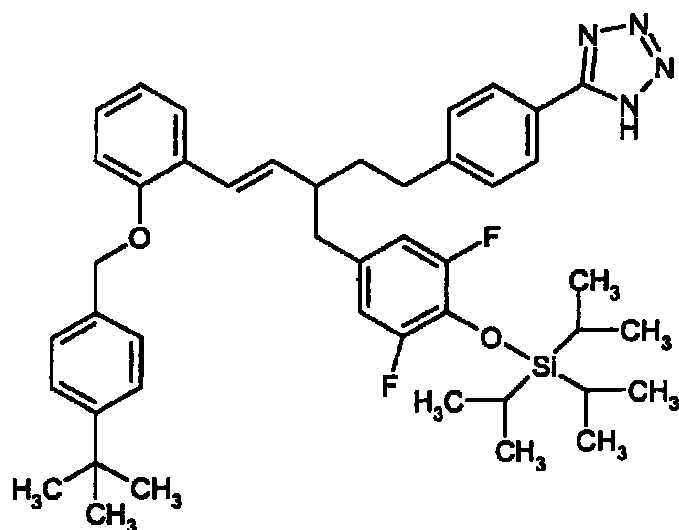
HPLC (procedimiento 3): $R_t = 9,11$ min

EM (IENpos): $m/z = 708$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 7,65 (d, 2H), 7,4-7,28 (m, 6H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,1-5,0 (m, 2H), 2,77-2,5 (m, 4H), 2,46-2,31 (m, 1H), 1,8-1,55 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,22-1,1 (m, 3H), 0,98 (d, 18H).

Ejemplo 42A

E-5-[4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)pent-4-enil]fenil]-1*H*-tetrazol



20

Una solución de 625 mg (al 85%, 0,75 mmol) de *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxi-bencil)pent-4-enil]benzonitrilo en 12 ml de tolueno se mezcla con 1,76 ml (13,24 mmol) de

trimetilsililazida y 329,6 mg (1,3 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño y se agitan durante 12 h a 80 °C. Después de completada la reacción, la mezcla se agita con solución de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se retro-extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:2 → acetato de etilo). Se obtienen 447,3 mg (0,51 mmol, pureza del 86 %, 58 % del valor teórico) del compuesto del título.

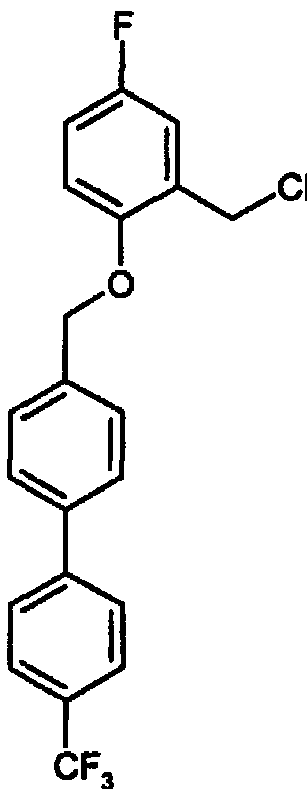
HPLC (procedimiento 3): $R_t = 7,97$ min

EM (IENpos): $m/z = 751$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 7,92 (d, 2H), 7,42-7,26 (m, 7H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93-6,84 (m, 3H), 6,5 (d, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,8-2,55 (m, 4H), 2,55-2,4 (m, 1H), 1,84-1,6 (m, 2H), 1,27-1,1 (m, 12H), 1,0 (d, 18H).

Ejemplo 43A

4-[[2-clorometil]-4-fluorofenoxi]metil}-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo

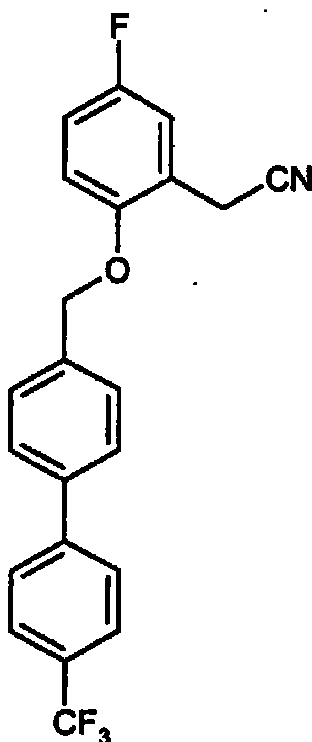


Se disponen 205 g (0,54 mmol) de (5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metoxi]fenil]metanol en 1322 ml de diclorometano a temperatura ambiente bajo argón y se mezclan con algunas gotas de dimetilformamida. A continuación se añaden gota a gota lentamente 122,5 ml (1,68 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla se continúa agitando a temperatura ambiente hasta que la reacción se haya completado. Todos los componentes volátiles se retiran al vacío. El residuo bruto obtenido se recoge con enfriamiento en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con solución saturada de carbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 211 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 4,70 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,90 (2H, m), 7,10 (1H, m), 7,50 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,70 (4H, m).

Ejemplo 44A

(5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metoxi]fenil)acetonitrilo

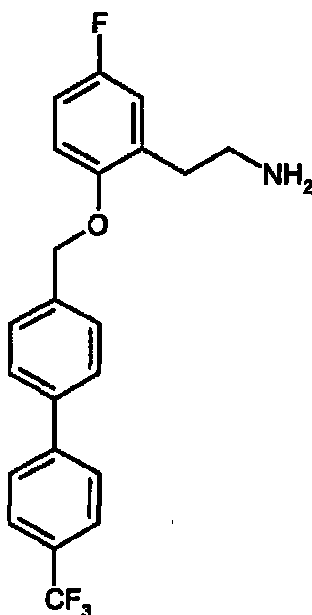


Se disuelven 211 g (0,51 mmol) de 4-[[2-clorometil]-4-fluorofenoxi]metil]-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo en 1,78 litros de dimetilformamida/agua (5:1 v/v). A continuación se dosifican a temperatura ambiente 149,1 g (3,04 moles) de cianuro sódico y una cantidad catalítica de yoduro potásico. La solución de reacción se agita durante una noche a 120 °C. Después de completada la reacción (control con CCF con ciclohexano/acetato de etilo 2:1) se enfría la solución de reacción a temperatura ambiente y se concentra hasta aproximadamente el 60 % del volumen del disolvente al vacío. Después de la adición de 5 litros de agua se extrae la solución de reacción tres veces con, respectivamente, 3 litros de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo obtenido se cromatografía dos veces a través de 10 kg de gel de sílice (eluyente: tolueno). Se obtienen 145,7 g (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 3,70 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,90 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,50 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,70 (4H, s).

Ejemplo 45A

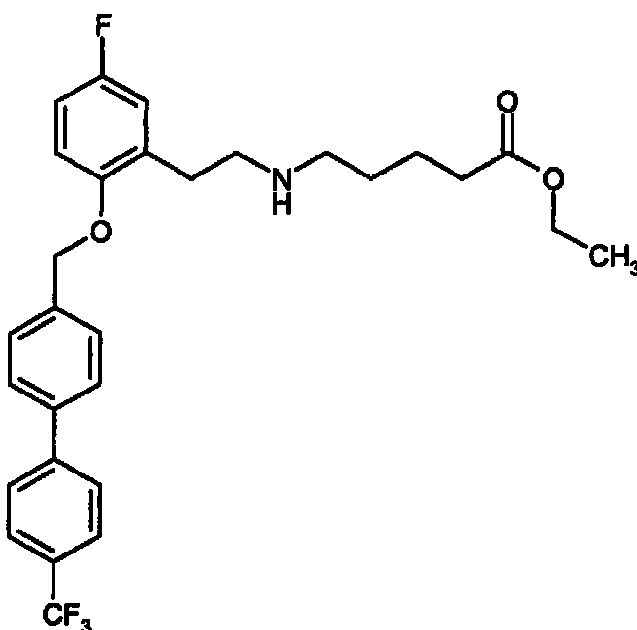
2-(5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metoxi]fenil)etilamina



- Se disuelven 140,97 g (0,366 mmol) de (5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]metoxi]fenil)acetonitrilo bajo argón en 701 ml de THF anhidro, se enfrían a 0 °C y se mezclan con 361,6 ml (0,362 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF. A continuación se añaden gota a gota lentamente 73,2 g (0,55 mmol) de tricloruro de aluminio en 701 ml de THF a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agita durante 3,5 h a temperatura ambiente. Después de completada la reacción se enfría la solución a 0 °C y se mezcla lentamente con solución acuosa de hidróxido sódico. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío hasta la sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía a través de 10 kg de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 6:4). Se obtienen 90,28 g (61 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 1,50 (2H, s. a), 3,00 (4H, m), 5,10 (2H, s), 6,90 (3H, m), 7,50 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,70 (4H, s).

Ejemplo 46A

Éster etílico de ácido 5-[[2-(5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino]pentanoico

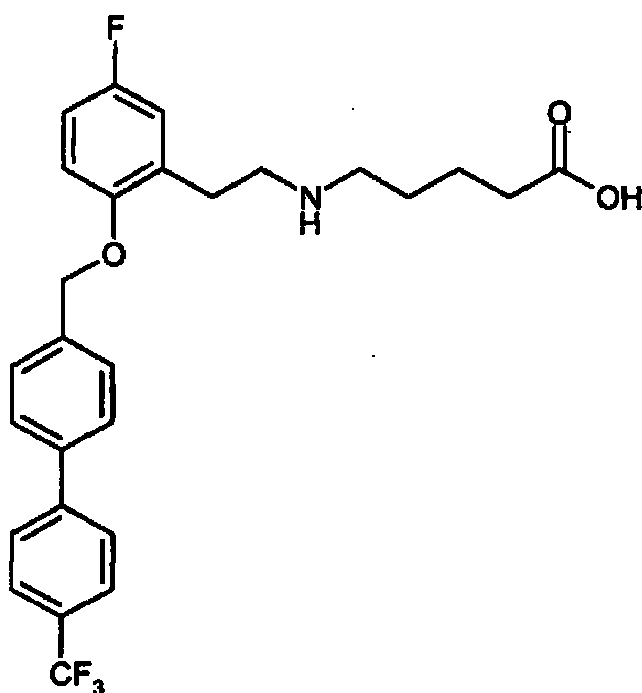


- 15 Se disponen 13,8 g (30 mmol) de clorhidrato de 2-(5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etilamina [obtenible mediante recogida del compuesto del Ejemplo 45A en una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en dioxano, nueva concentración de la solución y secado del residuo resultante] en 200 ml de DMF, se mezclan con 32,4 ml (0,23 mmol) de trietilamina y se calientan a 60-65 °C. A esta temperatura se añaden gota a gota 9,48 g (0,05 mmol) de éster etílico de ácido 5-bromoaléico y se agita la mezcla durante 12 horas. Después del enfriamiento se
- 20 pone la preparación sobre agua, se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se retira el disolvente al vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen 4,5 g (8,9 mmol, 18 % del valor teórico) del compuesto de título.

EM-CL (procedimiento 5): R_t 2,58 min; m/z 504 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 47A

Ácido 5-[[2-(5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino]pentanoico

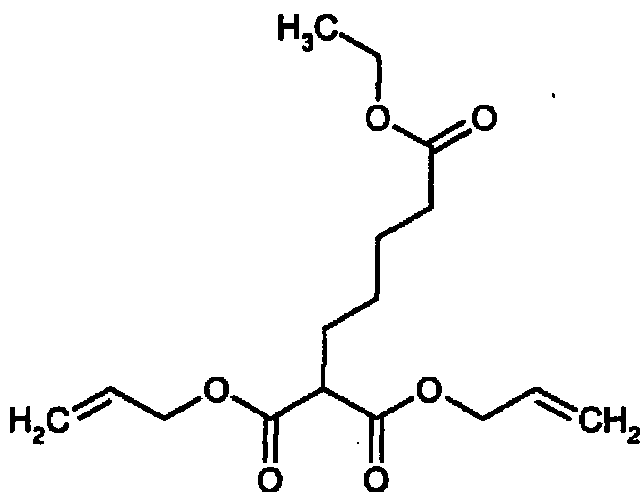


Una solución de 4,5 g (6,93 mmol) de éster etílico de ácido 5-[[2-(5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-fenil)etil]amino]pentanoico en 90 ml de THF se mezcla con 18 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se calienta durante 20 min a 100 °C. Después del enfriamiento se pone la preparación sobre agua y se neutraliza con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira al vacío. El residuo cristaliza de acetato de etilo/dietiléter (1:1). Los cristales obtenidos se separan por filtración con succión y se secan con alto vacío. Se obtienen 2,4 g (4,9 mmol, 71 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM (IENpos): m/z 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 48A

1-aliléster-7-etiléster de ácido 2-aliloxycarbonil-heptanodioico



A una solución de 100 g (542,92 mmol) de éster de dialilo de ácido malónico en 900 ml de dioxano seco se añaden por porciones a 5 °C 16,29 g (407,19 mmol) de hidruro sódico. Después de la finalización del desprendimiento de gas se calienta la mezcla de reacción a 40 °C y se continúa agitando durante 30 min. A continuación se añaden gota a gota 56,76 g (271,46 mmol) de éster etílico de ácido 5-bromovalérico en 100 ml de dioxano seco y la mezcla se agita durante 12 horas a 110 °C. Después de la finalización de la reacción se enfría la preparación a temperatura ambiente y se vierte sobre aproximadamente 400 ml de agua helada. Después de la neutralización de la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae tres veces con, respectivamente, 250 ml de acetato de etilo. Después de la combinación de las fases orgánicas se lava con solución

salina saturada y se seca sobre sulfato sódico. Después de la filtración se concentra la solución de reacción al vacío. Después se retira mediante destilación de alto vacío el exceso de éster de dialilo de ácido malónico (punto de ebullición: 57 °C, 7,4 Pa (0,074 mbar)). El residuo de destilación se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 73,92 g (236,65 mmol, 44 % del valor teórico) de un líquido incoloro.

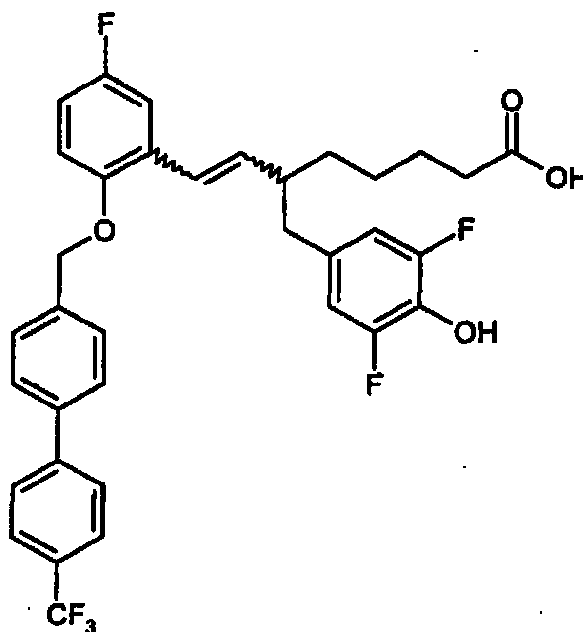
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,99-5,81 (2H, m), 5,38-5,16 (4H, m), 4,68-4,51 (4H, m), 4,04 (2H, c), 3,59 (1H, t), 2,28 (2H, t), 1,86-1,71 (2H, m), 1,61-1,45 (2H, m), 1,35-1,20 (2H, m), 1,17 (3H, t).

EM (IQD): m/z 330 ($M+\text{NH}_4^+$).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

Ácido 6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]oct-7-enoico



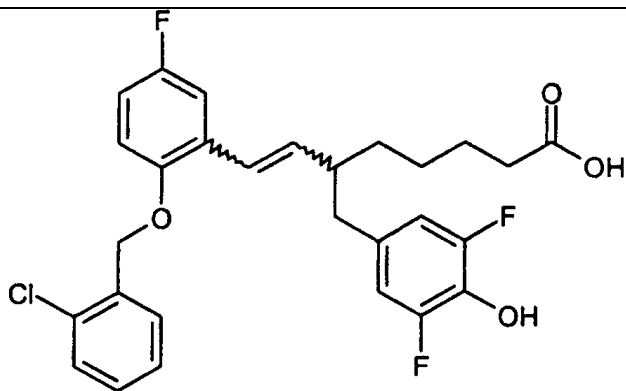
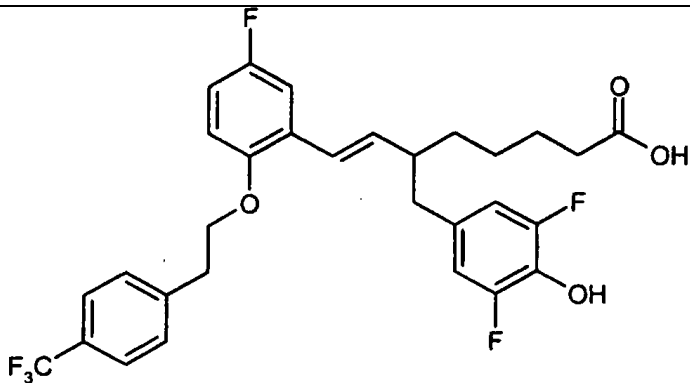
Se agitan 400 mg (0,61 mmol) de éster etílico de ácido 6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]oct-7-enoico con 73 mg (1,83 mmol) de hidróxido sódico en una mezcla de 20 ml de THF y 10 ml de agua durante una noche a 50 °C. La preparación enfriada se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se obtienen 333 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título como mezcla *E/Z* (2:1).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 1,3-1,7 (m, 6H), 2,2-2,8 (m, 5H), 5,0 (s, 2H (*Z*)), 5,05 (s, 2H (*E*)), 5,45 (t, 1H (*Z*)), 5,95 (dd, 1H (*E*)), 6,55-6,9 (m, 5H), 7,1 (dd, 1H (*E*)), 7,45 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,7 (d, 4H).

EM-CL (procedimiento 3): R_t 3,18 min; m/z 627 ($M-\text{H}$) $^-$.

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

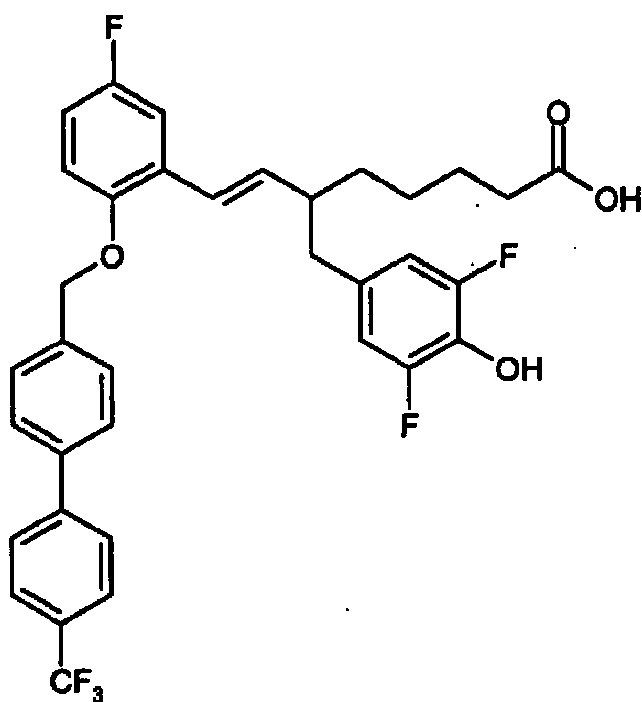
Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
------------	------------	------------------

Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
2		RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3, δ/ppm): 1,3-1,7 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 5,05 (s, 2H (Z)), 5,1 (s, 2H (E)), 5,45 (t, 1H (Z)), 5,95 (dd, 1H (E)), 6,55 (m, 2H), 6,7 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,1 (dd, 1H (E)), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 2H). EM-CL (procedimiento 2): R_t 2,70 min; m/z 536 ($\text{M}+\text{NH}_4$)$^+$.
3		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3, δ/ppm): 1,3-1,65 (m, 6H), 2,3 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,85 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H). EM-CL (procedimiento 1): R_t 2,95 min; m/z 565 ($\text{M}-\text{H}$)$^-$.

Se separan adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase quiral 333 mg (0,53 mmol) de ácido *E/Z*-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]oct-7-enoico (Ejemplo 1). Se obtienen respectivamente con pureza enantiomérica 60 mg o 46 mg de los dos isómeros *E* así como 42 mg o 38 mg de los dos isómeros *Z* en forma de sólidos incoloros (véanse los Ejemplos 4-7).

Ejemplo 4

Ácido *E*-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-oct-7-enoico (Enantiómero 1)



Procedimiento de separación de enantiómeros:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % ácido trifluoroacético) / isohexano 30:70 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 24 °C.

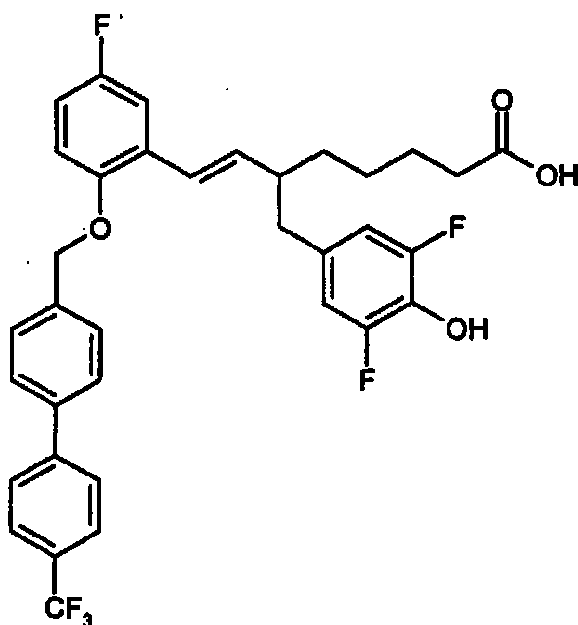
5 R_t 8,79 min; pureza 99 %; >99 % ee

Rendimiento: 60 mg

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 1,25-1,7 (m, 6H), 2,3 (t, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (ddd, 2H), 5,1 (s, 2H), 5,95 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,1 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,7 (s, 4H).

Ejemplo 5

10 Ácido *E*-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-oct-7-enoico
(*Enantiómero 2*)



Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 4.

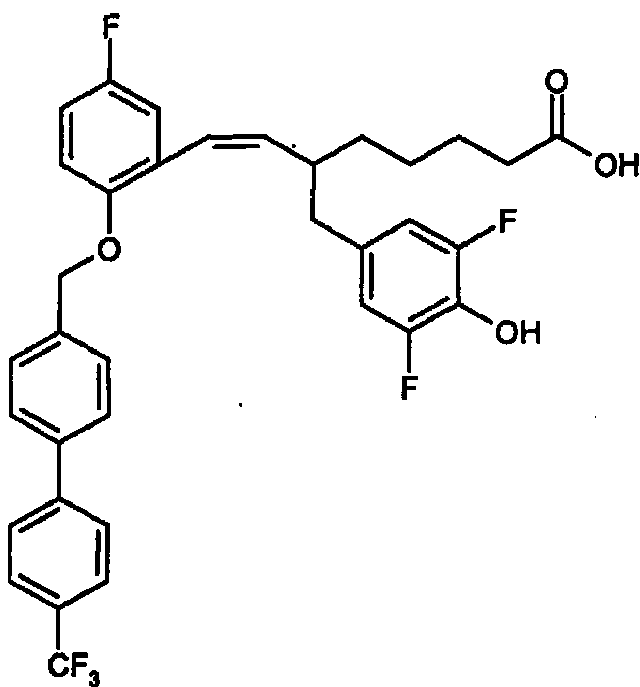
R_t 9,35 min; pureza 99 %; >98 % ee

Rendimiento: 46 mg

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1,25-1,7 (m, 6H), 2,3 (t, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (ddd, 2H), 5,1 (s, 2H), 5,95 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,1 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,7 (s, 4H).

Ejemplo 6

Ácido Z-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-oct-7-enoico
(Enantiómero 1)



10

Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 4.

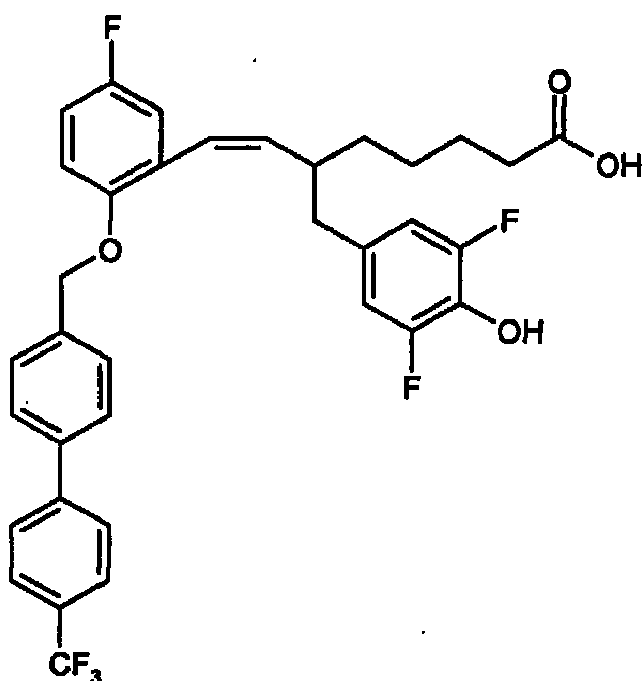
R_t 6,59 min; pureza 100 %; 100 % ee

Rendimiento: 42 mg

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,45 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 5,45 (t, 1H), 6,55 (m, 2H), 6,6 (d, 2H), 6,8 (dd, 1H), 6,85 (ddd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,7 (s, 4H).

Ejemplo 7

20 Ácido Z-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-8-[5-fluoro-2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-oct-7-enoico
(Enantiómero 2)



Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 4.

R_t 7,14 min; pureza 99,6 %; >99 % ee

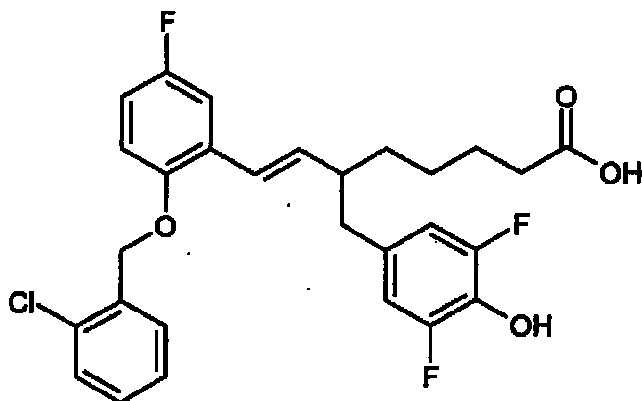
Rendimiento: 38 mg

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, $^1\text{CDCl}_3$, δ /ppm): 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,45 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 5,45 (t, 1H), 6,55 (m, 2H), 6,6 (d, 2H), 6,8 (dd, 1H), 6,85 (ddd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,7 (s, 4H).

- 10 293 mg (0,56 mmol) de ácido *E/Z*-8-[2-(2-clorobenciloxy)-5-fluorofenil]-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-oct-7-enoico (Ejemplo 2) se separan adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen respectivamente con pureza de enantiómeros 50 mg o 34 mg de los dos isómeros *E* así como 56 mg o 26 mg de los dos isómeros *Z* en forma de sólidos incoloros (Ejemplos 8-11).

Ejemplo 8

Ácido *E*-8-[2-(2-clorobenciloxy)-5-fluorofenil]-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)oct-7-enoico (*Enantiómero 1*)



- 15 Procedimiento de separación de enantiómeros:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % ácido acético) / isohexano 20:80 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C.

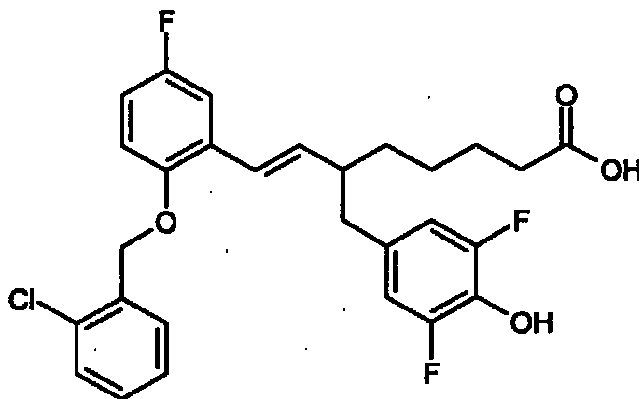
R_t 7,60 min; pureza >99 %; >99 % ee

Rendimiento: 50 mg

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,25-1,7 (m, 6H), 2,3 (t, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 5,95 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,1 (dd, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,45 (m, 2H).

Ejemplo 9

Ácido *E*-8-[2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorofenil]-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)oct-7-enoico (*Enantiómero 2*)



5

Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 8.

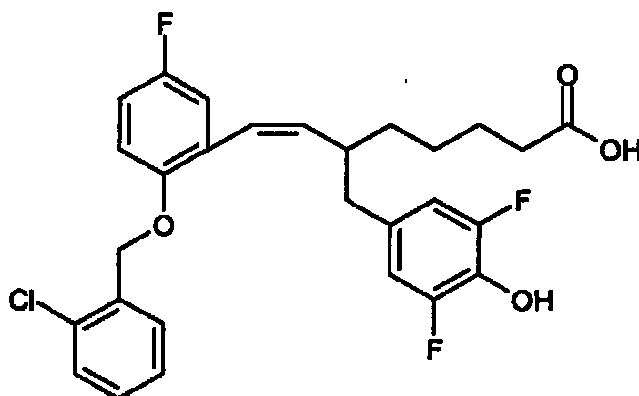
R_t 8,43 min; pureza >99 %; >98,5 % ee

Rendimiento: 34 mg

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,25-1,7 (m, 6H), 2,3 (t, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 5,95 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,1 (dd, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,45 (m, 2H).

Ejemplo 10

Ácido *Z*-8-[2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorofenil]-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)oct-7-enoico (*Enantiómero 1*)



Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 8.

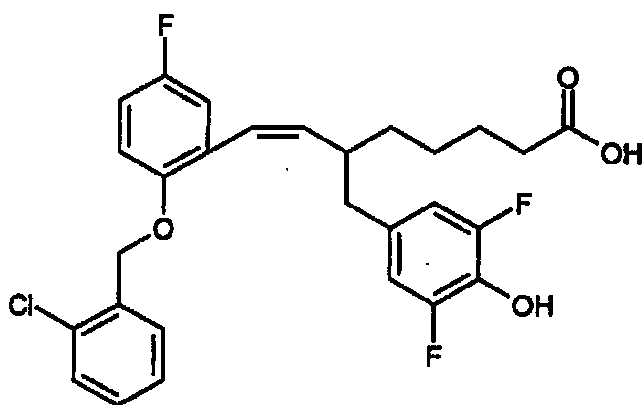
15 R_t 6,17 min; pureza >99 %; >99 % ee

Rendimiento: 56 mg

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,45 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,45 (t, 1H), 6,5 (m, 2H), 6,6 (d, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H).

20 **Ejemplo 11**

Ácido *Z*-8-[2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorofenil]-6-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)oct-7-enoico (*Enantiómero 2*)



Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 8.

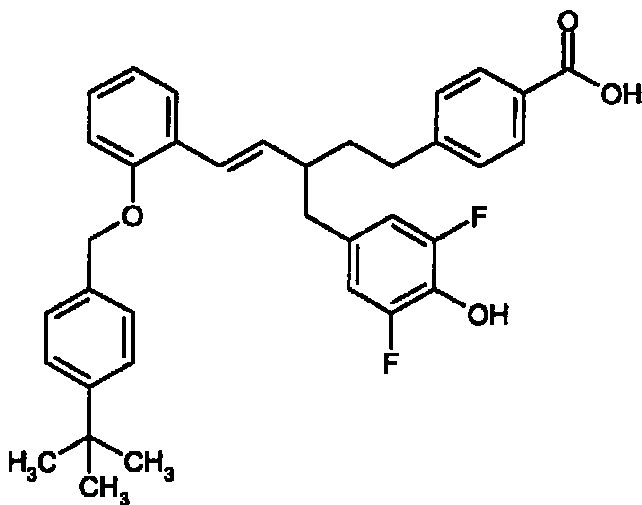
R_t 7,17 min; pureza >99 %; >99 % ee

Rendimiento: 26 mg

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,45 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,45 (t, 1H), 6,5 (m, 2H), 6,6 (d, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H).

Ejemplo 12

Ácido *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)pent-4-enil]benzoico



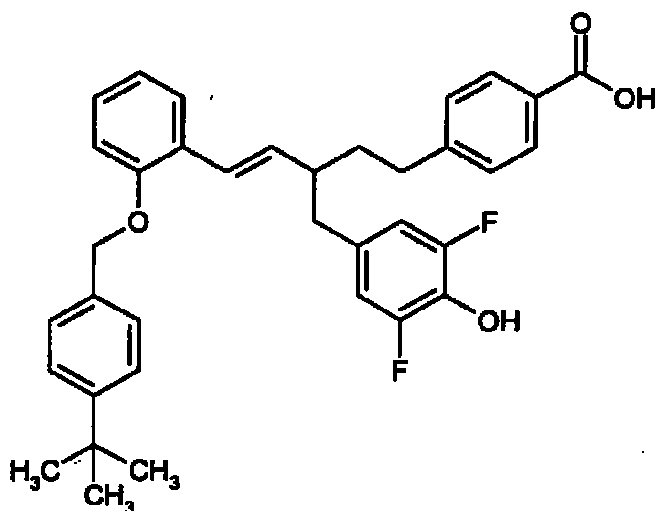
- 10 Se agitan 229 mg (0,39 mmol) de éster metílico de ácido *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-pent-4-enil]benzoico en 10 ml de metanol con 2 ml de hidróxido sódico al 45 % durante una noche a temperatura ambiente. Después de completada la reacción se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El producto bruto
- 15 obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 154 mg (67 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 2): R_t 3,08 min; m/z 569 (M-H^-).

- 20 Se separan adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase quiral 154 mg (0,27 mmol) de ácido *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)-pent-4-enil]benzoico. Se obtienen respectivamente con pureza enantiomérica 55 mg o 51 mg de los dos isómeros *E* en forma de sólidos incoloros (véanse los Ejemplos 13 y 14).

Ejemplo 13

Ácido *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)pent-4-enil]benzoico (*Enantiómero 1*)



Procedimiento de separación de enantiómeros:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % ácido trifluoroacético) / isohexano 30:70 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 24 °C.

- 5 R_t 5,79 min; pureza 99,5 %; >99 % ee

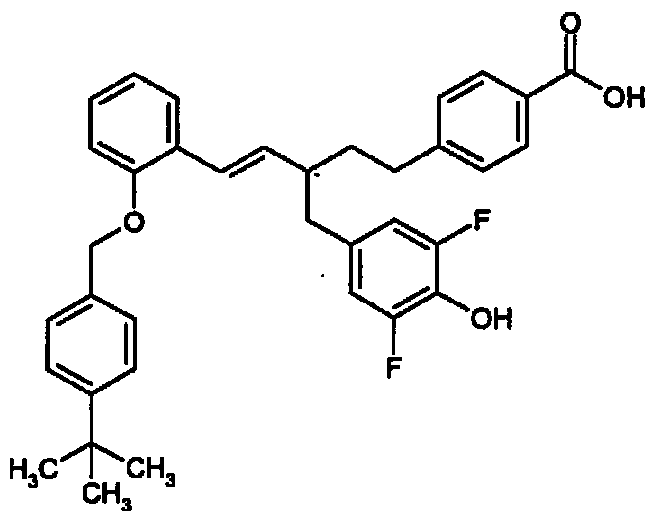
Rendimiento: 55 mg

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,82-12,71 (1H, ancho), 9,81 (1H, s), 7,82 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,39-7,29 (4H, m), 7,25 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,90 (1H, t), 6,82 (2H, d), 6,53 (1H, d), 6,13-6,03 (1H, m), 5,07 (2H, s), 2,77-2,63 (3H, m), 2,62-2,35 (2H, m), 1,80-1,68 (1H, m), 1,67-1,52 (1H, m), 1,24 (9H, s).

- 10 EM (IIE): 569 (M-H) $^-$.

Ejemplo 14

Ácido *E*-4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)pent-4-enil]benzoico (*Enantiómero 2*)



- 15 Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 13.

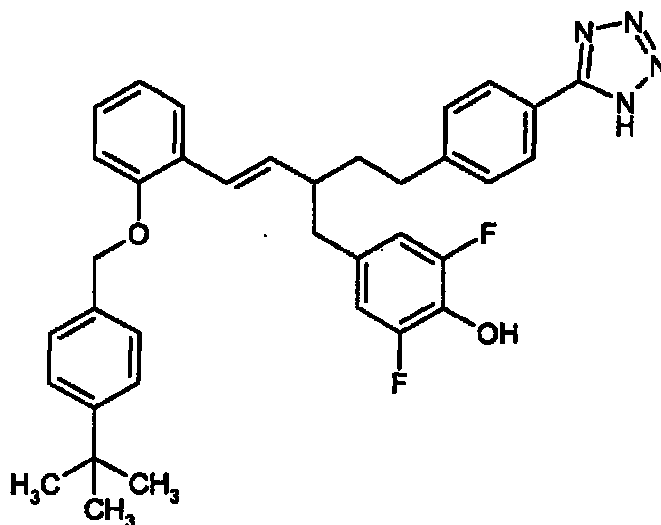
R_t 6,33 min; pureza 99 %; >99 % ee

Rendimiento: 51 mg

EM (IIE): 569 (M-H) $^-$.

Ejemplo 15

Ácido *E*-4-(4-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-2-{2-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]etil}but-3-enil)-2,6-difluorofenol



Se disponen 442 mg (0,51 mmol, al 86 %) de *E*-5-{4-[5-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-3-(3,5-difluoro-4-triisopropilsilaniloxy-bencil)pent-4-enil]fenil}-1*H*-tetrazol en 12 ml de THF, se enfrían a 0 °C, se mezclan con exclusión de oxígeno con 1,18 ml (1,18 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF y se agitan a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se mezcla la preparación con solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se obtienen 297 mg (0,5 mmol, 98 % del valor teórico) del compuesto del título.

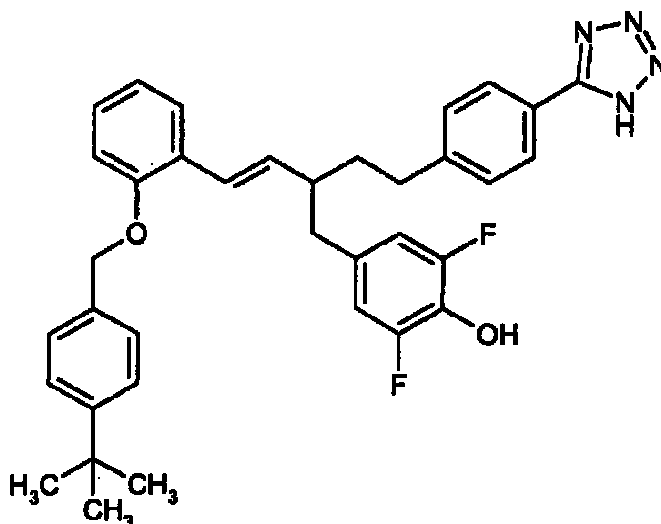
EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 3,3$ min

10 EM (IENpos): $m/z = 595$ ($M+H$)⁺.

Se separan adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase quiral 297 mg (0,5 mmol) de 4-((3*E*)-4-{2-[4-(*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-{2-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]etil}but-3-en-1-il)-2,6-difluorofenol. Se obtienen respectivamente con pureza enantiomérica 140 mg o 52 mg de los dos isómeros *E* (véanse los Ejemplos 16 y 17).

Ejemplo 16

15 *E*-4-(4-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-2-{2-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]etil}but-3-enil)-2,6-difluorofenol (*Enantiómero 1*)



Procedimiento de separación de enantiómeros:

20 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isohexano 30:70 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C.

R_t 5,16 min; pureza >80 %; >95 % ee

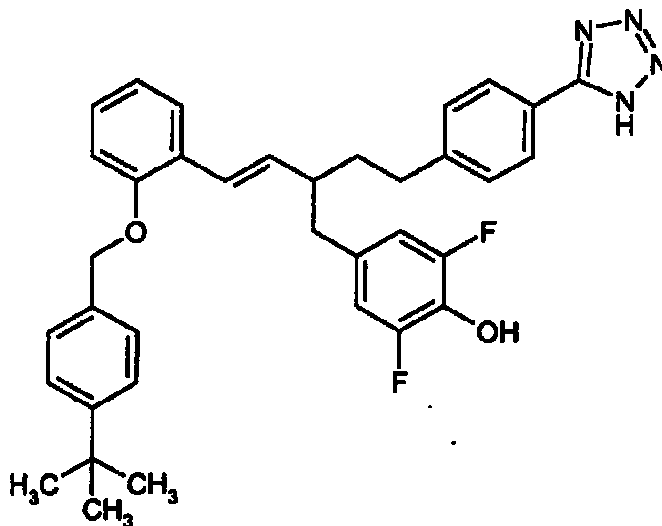
Rendimiento: 140 mg

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 3,19 min

EM (IENpos): m/z = 595 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 17**

E-4-(4-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-2-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]etil)but-3-enil)-2,6-difluorofenol (*Enantiómero 2*)



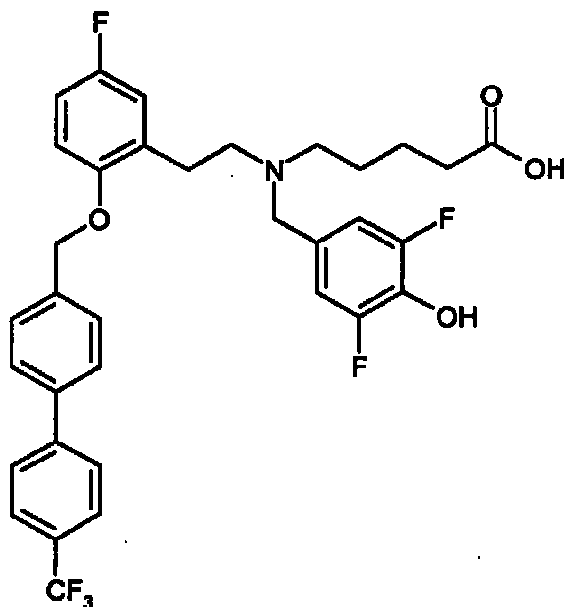
Procedimiento de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 16.

10 R_t 5,81 min; pureza >80 %; >60 % ee

Rendimiento: 52 mg.

Ejemplo 18

Ácido 5-[(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)[2-(5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)-bifenil-4-il]metoxi]-fenil)etil]amino]pentanoico



15 Una solución de 40 mg (0,08 mmol) de ácido 5-[[2-(5-fluoro-2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino]pentanoico en 5 ml de acetona se mezcla con 54,5 mg (0,09 mmol) de [4-(bromometil)-2,6-

difluorofenoxi](triisopropil)silano (Ejemplo 16A), 22,6 mg (0,16 mmol) de carbonato potásico y 20,3 mg (0,12 mmol) de yoduro potásico y se calienta a reflujo durante 12 horas. Después del enfriamiento se mezcla la preparación con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se retira mediante destilación el disolvente al vacío. El residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 15,3 mg (0,024 mmol, 30 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,89 (2H, d), 7,80 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,5 (2H, d), 7,05 (3H, m), 6,82 (2H, d), 5,09 (2H, s), 3,44 (2H, s), 2,77-2,70 (4H, m), 2,65-2,58 (1H, m), 2,43-2,36 (2H, m), 2,29-2,25 (1H, m), 2,12-2,05 (2H, m), 1,45-1,34 (2H, m).

EM (IENpos): $m/z = 632$ (M+H) $^+$.

B. Valoración de la eficacia farmacológica

La eficacia farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos:

B-1. Efecto relajante vascular *in vitro*:

Se anestesian o sacrifican conejos mediante inyección intravenosa de tiopental sódico (aproximadamente 50 mg/kg) y se extrae la sangre. La arteria safena se retira y se divide en anillos de 3 mm de anchura. Los anillos se montan individualmente sobre respectivamente un par de ganchos con forma de triángulo abierto en el extremo de alambre especial de 0,3 mm de espesor (Remanium®). Cada anillo se pone con pre-tensión en baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit caliente a 37 °C, gasificada con carbógeno con 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; KH_2PO_4 1,2 mM; NaHCO_3 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina sérica bovina al 0,001 %. La fuerza de contracción se registra con celdas Statham UC2, se amplifica y se digitaliza a través de un transformador A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) y se registra en paralelo en trazadores de curvas. Se inducen contracciones mediante adición de fenilefrina.

Después de varios (generalmente 4) ciclos de control se añade la sustancia a examinar en cada ciclo adicional en una dosificación creciente y se compara la magnitud de la contracción conseguida bajo la influencia de la sustancia de ensayo con la magnitud de la contracción alcanzada en el último ciclo previo. A partir de esto se calcula la concentración que se necesita para reducir la contracción conseguida en el control previo hasta el 50 % (valor de CI_{50}). El volumen de administración convencional asciende a 5 μl . La proporción de DMSO en la solución de baño corresponde al 0,1 %.

Resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención están indicados en la Tabla 1:

Tabla 1: Efecto relajante vascular *in vitro*

Ejemplo N°	CI_{50} [nM]
4	960
5	300
6	2700
7	2600
8	647
13	24,5
14	1218
18	43

B-2. Estimulación de la guanilatociclasa soluble recombinante (GCs) *in vitro*:

Los exámenes para la estimulación de la guanilatociclasa soluble (GCs) recombinante mediante los compuestos de acuerdo con la invención con y sin nitroprusiato sódico así como con y sin el inhibidor de GCs dependiente de hemo 1*H*-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-quinolaxin-1-ona (ODQ) se llevan a cabo según el procedimiento descrito con detalle en la siguiente cita de la bibliografía: 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 guanilatociclasa sin hemo se obtiene mediante adición de Tween 20 al tampón de muestra (al 0,5 % en la concentración final).

La activación de la GCs mediante una sustancia de ensayo se indica como estimulación de n-veces de la actividad basal. El resultado del Ejemplo 13 está mostrado en la Tabla 2:

Tabla 2: Estimulación (n-veces) de la guanilatociclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro* por el Ejemplo 13

Concentración Ejemplo 13 [μ M]	GCs que contiene hemo			GCs sin hemo	
	Basal	+0,1 μ M DEA/NO	+10 μ M ODQ	Basal	+10 μ M ODQ
0,0	1,0	26,5	35,6	1,0	0,8
0,001	1,7	26,3	37,5	4,1	4,0
0,01	6,7	31,2	38,8	30,6	27,1
0,1	19,2	40,2	43,8	94,4	88,6
1	24,2	43,2	52,2	122,8	118,5
10	36,2	62,0	63,7	126,3	118,4
[DEA/NO = 2-óxido de 2-(N,N-dietilamino)diazanolato; ODQ = 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-quinoxalín-1-ona].					

- 5 En la Tabla 2 se puede ver que se consigue una estimulación tanto de la enzima que contiene hemo como de la enzima sin hemo. Además, la combinación del Ejemplo 13 y 2-óxido de 2-(N,N-dietil-amino)diazanolato (DEA/NO), un donador de NO, no muestra ningún efecto sinérgico, es decir, no se potencia el efecto de DEA/NO como sería de esperar en el caso de un activador de GCs que actúa a través de un mecanismo dependiente de hemo. Además no se bloquea el efecto del activador de GCs de acuerdo con la invención por el inhibidor dependiente de hemo de la
- 10 guanilatociclasa soluble ODQ, sino que incluso se aumenta. Por tanto, los resultados de la Tabla 2 demuestran el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como activadores de la guanilatociclasa soluble.

B-3. Medición radiotelemétrica de presión sanguínea y frecuencia cardíaca en ratas SH despiertas

- 15 Para las mediciones descritas en lo sucesivo en ratas SH despiertas se emplea un sistema de telemetría disponible en el mercado de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU.

El sistema está compuesto de 3 componentes principales: (1) emisores implantables, (2) receptores que están unidos a través de un multiplexor con un (3) ordenador de adquisición de datos. La instalación de telemetría posibilita un registro continuo de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en animales despiertos en su hábitat habitual.

- 20 Los exámenes se llevan a cabo en ratas espontáneamente hipertensas (ratas SH) hembra adultas con un peso corporal de >200 g. Los animales de experimentación se mantienen, después del implante del emisor, individualmente en jaulas de Makrolon de tipo 3. Tienen acceso libre a pienso convencional y agua. El ritmo circadiano en el laboratorio de ensayo se cambia mediante iluminación ambiental a las 6:00 de la mañana y a las 19:00 de la tarde.
- 25 Los emisores de telemetría (TAM PA-C40, DSI) empleados se implantan quirúrgicamente a los animales de experimentación al menos 14 días antes del primer intento de ensayo en condiciones asépticas. Los animales instrumentados de este modo se pueden emplear repetidamente después de la cicatrización de la herida y ajuste del implante.

- 30 Para el implante se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan en un área amplia en el abdomen. Después de la apertura de la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición lleno de líquido del sistema por encima de la bifurcación hacia craneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo tisular (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fija de forma intraperitoneal en la musculatura de la pared abdominal y se cierra capa a capa la herida. Después de la cirugía se administra para la profilaxis de infecciones un antibiótico (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.).

35 Desarrollo del ensayo:

Las sustancias a examinar se administran por vía oral respectivamente a un grupo de animales (n = 6) mediante sonda esofágica. De forma correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de ensayo en mezclas adecuadas de disolvente o se suspenden en tilosa al 0,5 %. Un grupo tratado con disolvente de animales se emplea como control.

El equipo de medición de telemetría está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo.

5 A las ratas instrumentadas que viven en la instalación está asignada, respectivamente, una antena de recepción propia (1010 Receiver, DSI). Los emisores implantados se pueden activar desde el exterior a través de un conmutador magnético instalado y se conmutan a emisión antes del ensayo. Las señales irradiadas se pueden registrar en línea a través de un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. para Windows, DSI) y se pueden tratar correspondientemente. El archivo de los datos se realiza, respectivamente, en una carpeta abierta para esto que lleva el número de ensayo.

10 Durante el desarrollo convencional se miden durante respectivamente 10 segundos: (1) presión sanguínea sistólica (SBP), (2) presión sanguínea diastólica (DBP), (3) presión arterial media (MAP) y (4) frecuencia cardíaca (HR).

El registro de los valores de medición se repite de forma controlada por ordenador en separaciones de 5 minutos. Los datos de fuente obtenidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente y se archivan en datos individuales. Otros detalles técnicos están indicados en la documentación de la empresa del fabricante (DSI).

15 La administración de las sustancias de ensayo se realiza el día del ensayo a las 9:00 horas. Después de la administración se miden los parámetros que se han descrito anteriormente a lo largo de 24 horas. Después del fin del ensayo se clasifican los datos individuales obtenidos con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en blanco se asume el momento 2 horas antes de la administración de sustancia, de tal manera que el conjunto de datos seleccionado comprende el intervalo de tiempo desde las 7:00 horas el día de ensayo hasta las 20 9:00 horas al día siguiente.

Los datos se alisan a lo largo de un tiempo preajustable mediante determinación del valor medio (valor medio 15 minutos, valor medio 30 minutos) y se transfieren como archivo de texto a un soporte de datos. Los valores de medición preclasificados y comprimidos de este modo se traspasan a plantillas de Excel y se representan de forma tabulada.

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

Los compuestos de acuerdo de la invención se pueden convertir del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

30 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 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 de comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

35 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa habitual de comprimidos (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor orientativo para la compresión se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión que se puede administrar por vía oral:

40 **Composición:**

1000 mg del compuesto de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

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

Solución que se puede administrar por vía oral:

Composición:

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

Preparación:

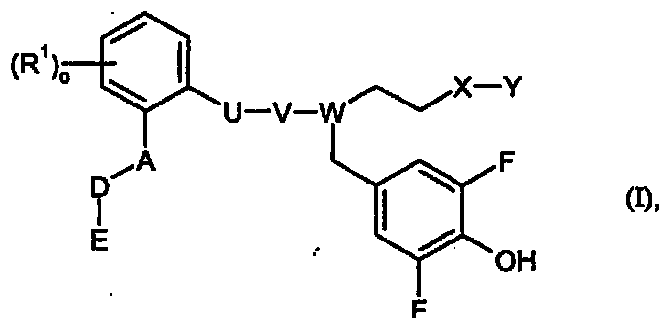
- 5 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de mezcla se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

- 10 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y sin pirógenos.

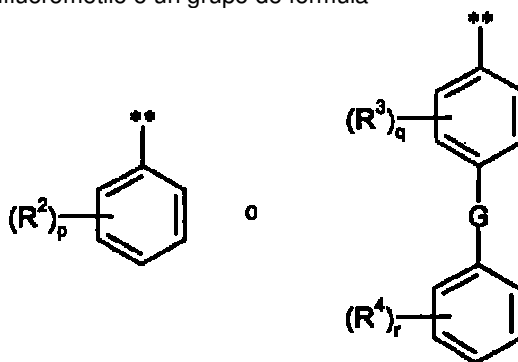
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

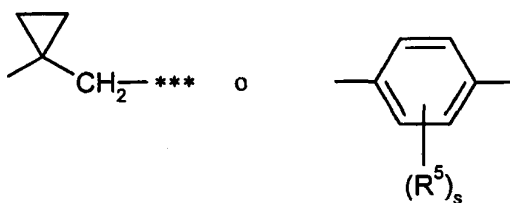


en la que

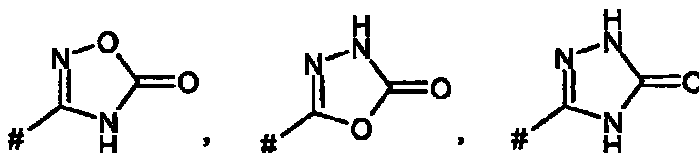
- 5 U, V y W forman, conjuntamente, un grupo de fórmula *-CH=CH-CH<, *-CH₂-CH₂-CH< o *-CH₂-CH₂-N< en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo,
 A representa O o CH₂,
 D representa un enlace o representa alcano-(C₁-C₇)-diilo, alqueno-(C₂-C₇)-diilo o alquino-(C₂-C₇)-diilo que
 10 pueden estar sustituidos, respectivamente, una o varias veces con flúor,
 E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de fórmula



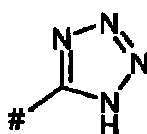
en la que ** significa el punto de enlace con el grupo D y
 G un enlace, CH₂, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,
 X representa -CH₂-CH₂- o un grupo de fórmula



15 en la que *** significa el punto de enlace con el grupo Y,
 Y representa carboxilo o un grupo de fórmula



o



20

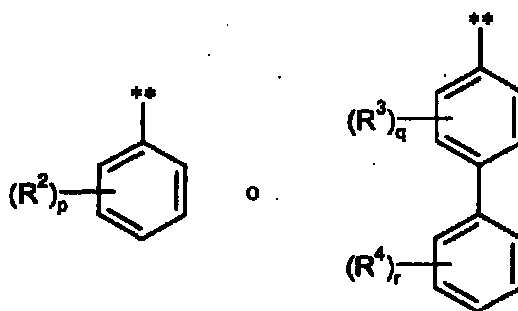
en la que # significa el respectivo punto de enlace,
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, alquilo-(C_1-C_6), trifluorometilo, alcoxi-(C_1-C_6), trifluorometoxi, ciano y nitro,

5 y o, p, q, r y s representan independientemente entre sí, respectivamente, el número 0, 1, 2, 3 o 4,

pudiendo ser los significados de R^1 , R^2 , R^3 o R^4 en caso de que aparezcan varias veces respectivamente iguales o distintos,
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

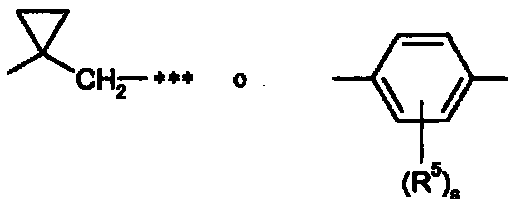
2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la que

10 U, V y W forman, conjuntamente, un grupo de fórmula $^*-CH=CH-CH<$ o $^*-CH_2-CH_2-N<$ en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo,
 A representa O,
 D representa alcano-(C_1-C_7)-diilo, que puede estar sustituido una o varias veces con flúor,
 E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de fórmula



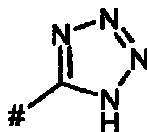
15

en la que ** significa el punto de enlace con el grupo D,
 X representa $-CH_2-CH_2-$ o un grupo de fórmula



20

en la que *** significa el punto de enlace con el grupo Y,
 Y representa carboxilo o un grupo de fórmula

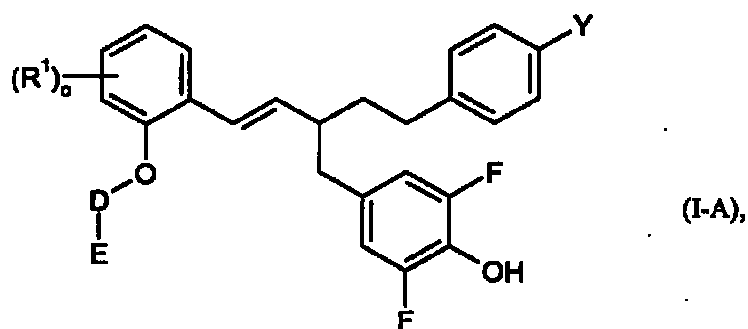


en la que # significa el punto de enlace,
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, alquilo-(C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi-(C_1-C_4) y trifluorometoxi,
 25 o, p, q y r representan independientemente entre sí, respectivamente, el número 0, 1 o 2, pudiendo ser los significados de R^1 , R^2 , R^3 o R^4 en caso de que aparezcan varias veces respectivamente iguales o distintos,
 R^5 representa flúor

y s representa el número 0 o 1,

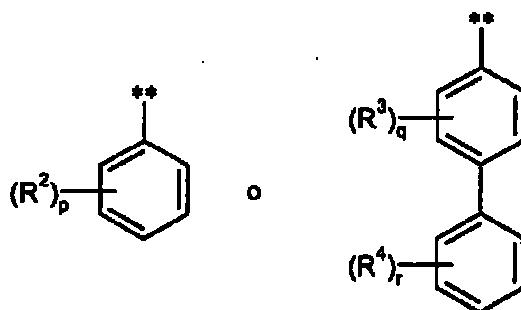
30 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I-A) de acuerdo con la reivindicación 1

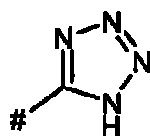


en la que

D representa alcano-(C₁-C₇)-diilo, que puede estar sustituido una o varias veces con flúor,
E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de fórmula



en la que ** significa el punto de enlace con el grupo D,
Y representa carboxilo o un grupo de fórmula

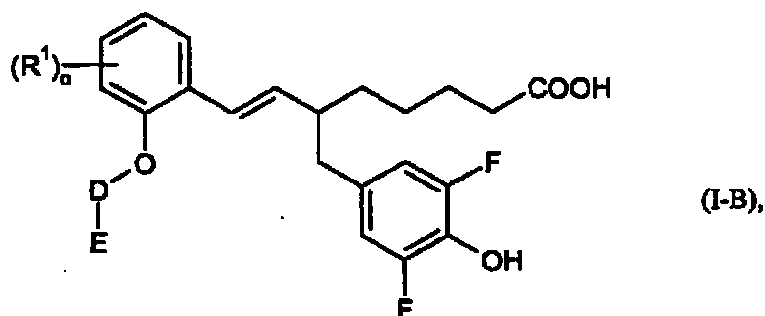


en la que # significa el punto de enlace,
R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, metilo, *tert*-butilo, trifluorometilo y metoxi
y

o, p, q y r representan independientemente entre sí, respectivamente, el número 0, 1 o 2, pudiendo ser los significados de R¹, R², R³ o R⁴ en caso de que aparezcan varias veces respectivamente iguales o distintos,

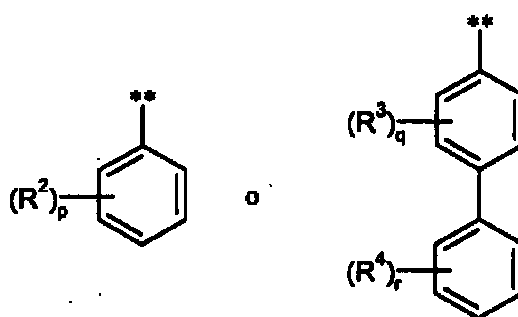
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I-B) de acuerdo con la reivindicación 1



en la que

D representa alcano-(C₁-C₇)-diilo que puede estar sustituido uno o varias veces con flúor,
E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de fórmula



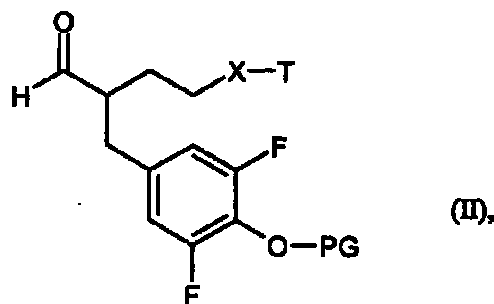
en la que ** significa el punto de enlace con el grupo D,
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro,
 5 y bromo, metilo, *tert*-butilo, trifluorometilo y metoxi

o, p, q y r representan independientemente entre sí, respectivamente, el número 0, 1 o 2,
 pudiendo ser los significados de R^1 , R^2 , R^3 o R^4 en caso de que aparezcan varias veces respectivamente
 iguales o distintos,

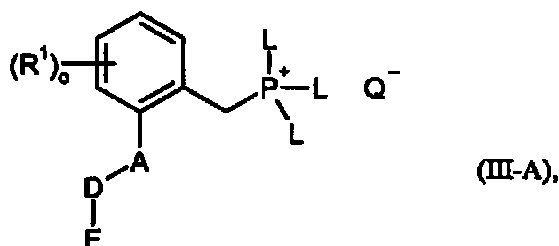
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 10 5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), (I-A) o (I-B), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, en los que U, V y W forman, conjuntamente, un grupo de Fórmula *-CH=CH-CH< en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo e Y representa carboxilo,

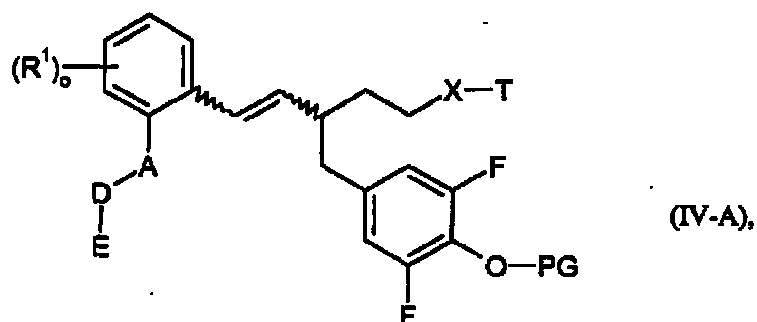
caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



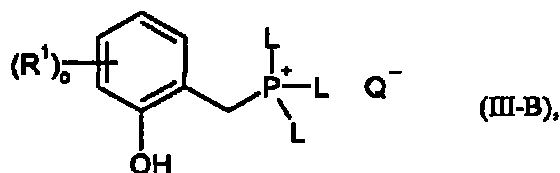
- 15 en la que X tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y
 PG representa un grupo protector de hidroxilo
 y
 T representa ciano o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo
 [A-1] en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de Fórmula (III-A)



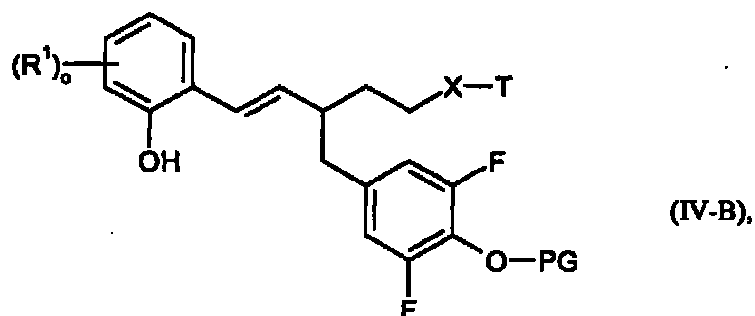
- 20 en la que A, D, E, R^1 y o tienen, respectivamente, los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4 y
 L representa fenilo u *o*-, *m*- o *p*-tolilo
 y
 Q representa halogenuro o tosilato,
 25 para dar compuestos de Fórmula (IV-A)



en la que A, D, E, X, R¹, o, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, o [A-2] en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III-B)



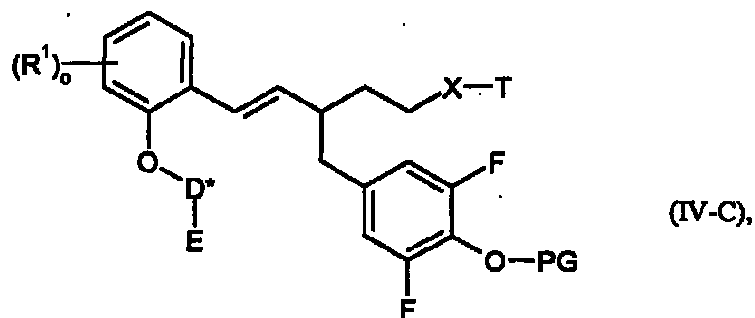
en la que R¹, o, L y Q tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, en primer lugar para dar compuestos de fórmula (IV-B)



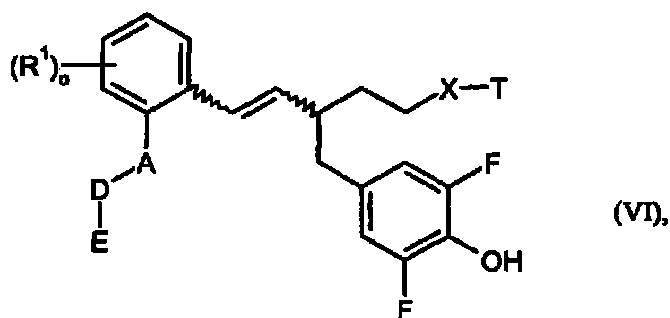
en la que X, R¹, o, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y estos se alquilan a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



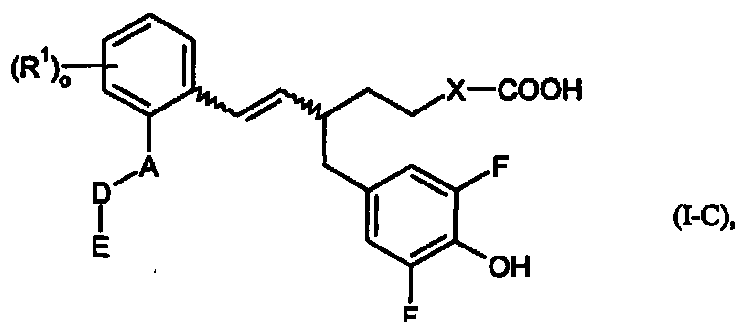
en la que E tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, D* tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 de D, sin embargo, no representa un enlace y Z¹ representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, tosilato o mesilato para dar compuestos de fórmula (IV-C)



en la que D*, E, X, R¹, o, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, los compuestos resultantes de fórmula (IV-A) o (IV-C) después, mediante escisión del grupo protector PG, se convierten en compuestos de fórmula (VI)



en la que A, D, E, X, R¹, o y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y estos, mediante hidrólisis del grupo éster o nitrilo T, se hacen reaccionar para dar ácidos carboxílicos de fórmula (I-C)

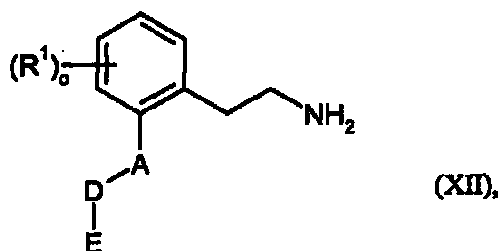


5

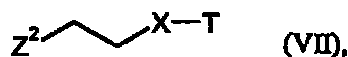
en la que A, D, E, X, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y los compuestos de fórmula (I-C) eventualmente según procedimientos conocidos por el experto se separan en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o eventualmente se convierten con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 10 6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se define en las reivindicaciones 1 y 2, en la que U, V y W forman, conjuntamente, un grupo de fórmula *-CH₂-CH₂-N< en la que * significa el punto de enlace con el anillo fenilo e Y representa carboxilo,

caracterizado porque se alquilan compuestos de fórmula (XII)

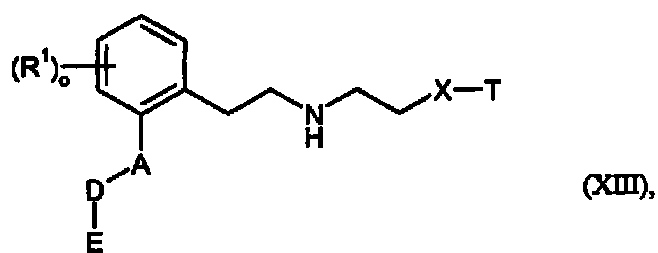


- 15 en la que A, D, E, R¹ y o tienen, respectivamente, los significados que se han indicado en la reivindicación 1 o 2 en primer lugar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VII)

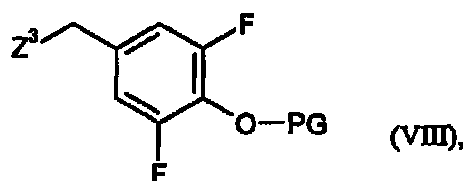


en la que X tiene el significado indicado en la reivindicación 1 o 2 y T representa ciano o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

- 20 y Z² representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato para dar compuestos de fórmula (XIII)

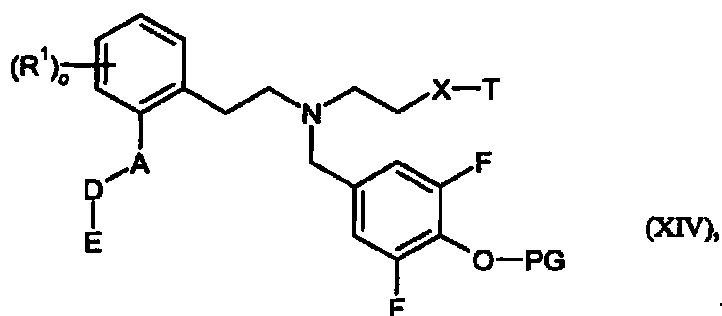


en la que A, D, E, X, R¹, o y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VIII)

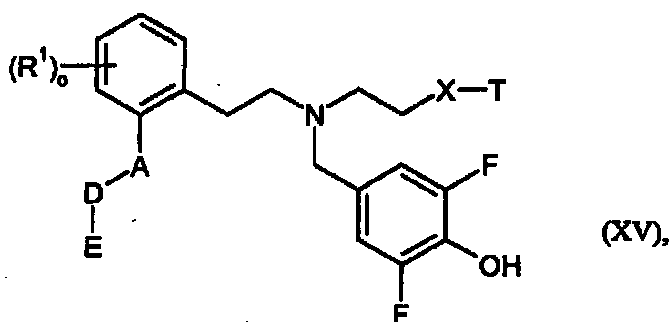


en la que
PG representa un grupo protector de hidroxilo

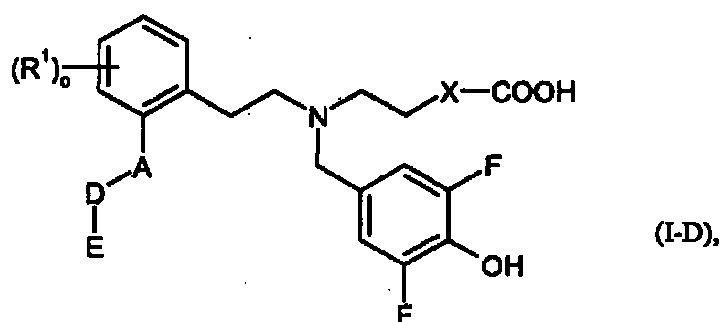
y
Z³ representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato para dar compuestos de fórmula (XIV)



en la que A, D, E, X, R¹, o, PG y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, después por escisión del grupo protector PG se convierten en compuestos de fórmula (XV)



en la que A, D, E, X, R¹, o y T tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y estos mediante hidrólisis del grupo éster o nitrilo T se hacen reaccionar para dar ácidos carboxílicos de fórmula (I-D)



en la que A, D, E, X, R¹ y n tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, y los compuestos de fórmula (I-D) se convierten eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 5 7. Compuesto como el definido en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
8. Uso de un compuesto como el definido en una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arterioesclerosis.
- 10 9. Medicamento que contiene un compuesto como el definido en una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 10 10. Medicamento que contiene un compuesto como el definido en una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con otro principio activo seleccionado del grupo compuesto de nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, estimuladores de la guanilatociclasa, agentes de efecto antitrombótico, agentes reductores de la presión sanguínea así como agentes que modifican el metabolismo de las grasas.
- 15 11. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arterioesclerosis.