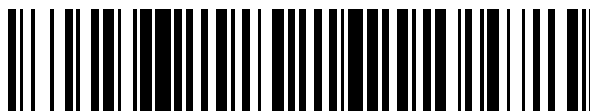


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 026**

51 Int. Cl.:

C07D 257/04 (2006.01)

A61K 31/41 (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 06792405 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 1940809**

54 Título: **Derivados de tetrazol y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

21.10.2005 DE 102005050375

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

11.03.2014

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 2 447 026 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 tetrazol y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de tetrazol, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transferencia celular más importante en células de mamíferos es el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Junto con monóxido de nitrógeno (NO), que se libera desde el endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, conforma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de trifosfato de guanosina (GTP). Los representantes de esta familia conocidos hasta la fecha se pueden dividir en dos grupos, tanto según características estructurales como también según el tipo de ligandos: las guanilatociclasas en partículas, estimulables por péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles, estimulables por NO. Las guanilato ciclasas solubles constan de dos subunidades y lo más probable es que contengan un hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Este tiene una importancia capital para el mecanismo de activación. El NO se puede unir al átomo de hierro del hemo, aumentando de este modo claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones exentas de hemo no se pueden estimular mediante NO. También el monóxido de carbono (CO) puede actuar sobre el átomo central del hierro del hemo, siendo la estimulación por CO claramente inferior que la producida por NO.

Por medio de la formación de GMPc y la regulación resultante de la misma de fosfodiesterasas, los canales iónicos y las proteína quinasas, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procesos fisiológicos, en especial en la relajación y la proliferación de células de los musculos lisos, la agregación y la adhesión plaquetaria y la transmisión de señales neuronales, así como en enfermedades basadas en una disfunción de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones patofisiológicas, puede estar suprimido el sistema NO/GMPc, lo que puede ser causa, por ejemplo, de hipertensión, una activación de las plaquetas, una mayor proliferación celular, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

Un tratamiento posible independiente de NO, dirigido a la influencia de la ruta de señalización de GMPc en organismos para este tipo de enfermedades es un enfoque prometedor debido a la elevada eficacia esperada y los reducidos efectos secundarios.

Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble, se han usado hasta la fecha exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Este se forma por bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante actuaciones sobre el átomo central de hierro del hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a las desventajas determinantes de esta forma de tratamiento.

En los últimos años se han descrito algunas sustancias que estimulan la guanilato ciclasa soluble directamente, es decir, sin liberación previa de NO tales como, por ejemplo, 3-(5'-hidroximetil-2'-furyl)-1-bencilindazol (YC-1, Wu y col., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch y col., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), 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., Brit. 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 de la guanilato ciclasa soluble descritos previamente estimulan la enzima bien directamente a través del grupo hemo (monóxido de carbono, monóxido de nitrógeno o hexafluorofosfato de difenilyodonio) mediante interacción con el centro de hierro del grupo hemo y una modificación de la conformación resultante, que provoca el aumento de la actividad enzimática (Gerzer y col., FEBS Lett. 132(1981), 71), o bien a través de un mecanismo dependiente de hemo que es independiente de NO, pero que lleva a una potenciación de la acción estimuladora de NO o CO (por ejemplo, YC-1, Hoenicka y col., J. Mol. Med. (1999) 14; o los derivados de pirazol descritos en los documentos WO 98/16223, WO 98/16507 y WO 98/23619).

La acción estimuladora que se afirma en la literatura de la isoliquiritigenina y de ácidos grasos tales como, por ejemplo, ácido araquidónico, endoperóxido de prostaglandina e hidroperóxidos de ácidos grasos sobre la guanilato ciclasa soluble no se pudo confirmar (véase, por ejemplo, Hoenicka y col., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

Si se separa el grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, la enzima sigue mostrando una actividad basal catalítica comprobable, es decir, se forma GMPc tanto antes como después. La actividad basal catalítica remanente de la enzima libre de hemo no es estimulable por medio de ninguno de los estimuladores conocidos mencionados anteriormente.

Se ha descrito una estimulación de la guanilato ciclasa soluble exenta de hemo por medio de protoporfirina IX (Ignarro y col., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). De todas las maneras, la protoporfirina IX se puede considerar que imita el aducto de hemo de NO, por lo que la adición de protoporfirina IX a la guanilato ciclasa soluble podría conducir a la formación de una de las estructuras de la enzima correspondiente a la guanilato ciclasa soluble que

contiene hemo estimulada mediante NO. Esto también se justifica por el hecho de que la acción estimuladora de la protoporfirina IX se aumenta mediante el estimulador YC-1 descrito anteriormente independiente de NO pero dependiente de hemo (Mülsch y col., Naunin Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

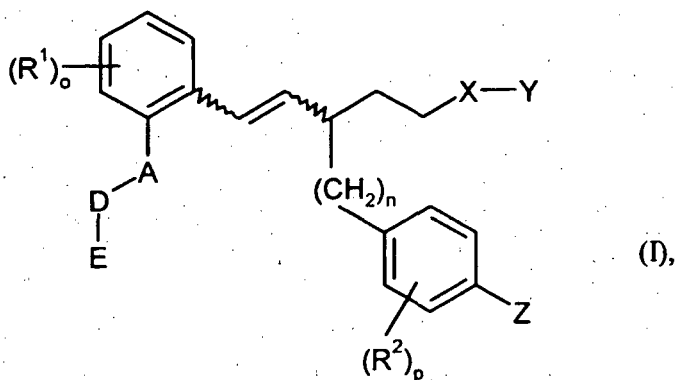
5 Contrariamente a los estimuladores de guanilato ciclasa soluble descritos anteriormente, los compuestos según la presente invención pueden estimular tanto la forma que contiene hemo como también la forma exenta de hemo de la guanilato ciclasa soluble. La estimulación de la enzima se realiza en el caso de estos nuevos estimuladores a través de una ruta independiente de hemo, lo que también se justifica porque los nuevos estimuladores, en la enzima que contiene hemo, no muestran, por una parte, ningún efecto sinérgico con NO y, por la otra, se puede bloquear la acción de estos estimuladores novedosos por medio del inhibidor dependiente de hemo de la guanilato ciclasa soluble, 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3-a)-quinoxalin-1-ona (ODQ).

10 En el documento EP 0 341 551-A1 se divulgan derivados de ácido alquénico como antagonistas de leucotrienos para el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio y del sistema respiratorio. En los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510 se describen derivados de ácido dicarboxílico o de ácido aminodicarboxílico como estimulantes de la guanilato ciclasa soluble para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. De todas las maneras, se ha demostrado que estos compuestos presentan desventajas con respecto a sus propiedades farmacocinéticas, tales como, en particular, una biodisponibilidad reducida y/o una duración de la actividad reducida después de la administración por vía oral.

20 Por lo tanto, era un objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que actúen como activadores de la guanilato ciclasa soluble, pero que no presenten las desventajas mencionadas anteriormente de los compuestos del estado de la técnica.

Este objetivo se logra mediante los compuestos descritos en la presente invención. Estos compuestos se caracterizan estructuralmente en comparación con los compuestos del estado de la técnica por una agrupación de tetrazol junto con una estructura de núcleo de 1,4-difenilbut-1-en-3-ilo o 1,5-difenilpent-1-en-3-ilo.

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



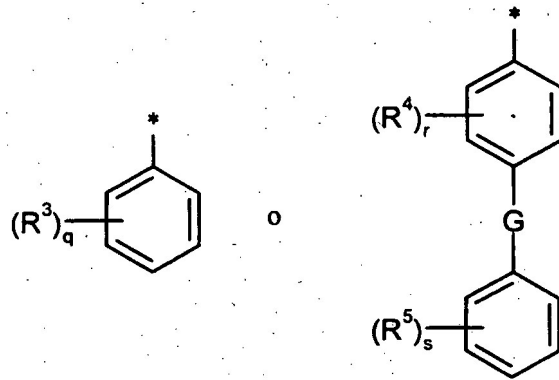
25

en la que

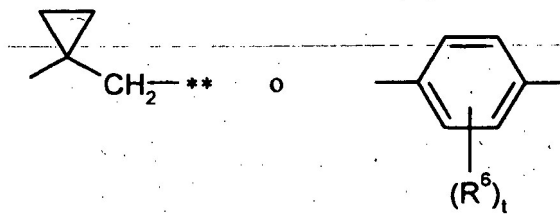
A representa O o CH₂,

D representa un enlace o alcanodiilo (C₁-C₇), alquendiilo (C₂-C₇) o alquindiilo (C₂-C₇),

E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de la fórmula



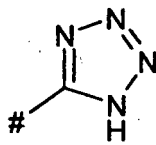
en la que * significa el punto de unión con el grupo D y
 G significa un enlace, CH₂, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,
 X representa -CH₂-CH₂- o un grupo de la fórmula,



5

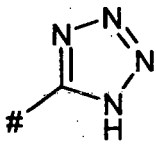
en la que ** significa el punto de unión con el grupo Y,
 Y representa carboxilo
 y
 Z representa un grupo de la fórmula

10



o

Y representa un grupo de la fórmula



en la que # significa en cada caso sitios de unión,

15

y

Z representa carboxilo,

n representa el número 1 o 2,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente uno de otro un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆), trifluorometoxi, ciano y nitro,

y

o, p, q, r, s y t representan en cada caso independientemente uno de otro el número 0, 1, 2, 3 o 4,

5 pudiendo ser su significado, para el caso en que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ aparezcan varias veces, respectivamente, igual o diferente,

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

10 Los compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas que se mencionan más adelante y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) que se mencionan más adelante como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos en la fórmula (I) que se mencionan más adelante no se trate ya de sales, solvatos o solvatos de las sales.

15 Los compuestos según la invención pueden estar presentes con independencia de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención comprende, por ello, los enantiómeros o los diastereómeros y sus mezclas correspondientes. A partir de mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los estereómeros en los componentes individuales de un modo conocido.

La agrupación



20 en la fórmula (I) significa que este enlace doble CC puede estar presente en una configuración cis o en una configuración trans. Ambas formas isoméricas están abarcadas por la presente invención. Son preferentes compuestos de la fórmula (I) con una disposición trans en este enlace doble.

Siempre que los compuestos según la invención puedan estar presentes en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

25 Como sales son preferentes en el ámbito de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención. También están comprendidas sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos según la invención.

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

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

40 Como solvatos se definen en el ámbito de la invención las formas de compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. Son preferentes como solvatos en el ámbito de la presente invención los hidratos.

45 En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen, siempre que no se especifique otra cosa, el significado siguiente:

Alquilo (C₁-C₄) y alquilo (C₁-C₄) representan en el ámbito de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

50 Alcanodiilo (C₁-C₇) representa en el ámbito de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificado

con 1 a 7 átomos de carbono. Es preferente un resto alcanodiilo de cadena lineal con 1 a 6 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metileno, 1,2-etileno, etano-1,1-diilo, 1,3-propileno, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, 1,4-butileno, butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-2,4-diilo, 3- metil-pentano-2,4-diilo y hexano-1,6-diilo.

5 Alquenodiilo (C₂-C₇) representa en el ámbito de la invención un resto alquenilo divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 7 átomos de carbono y hasta 3 enlaces dobles. Es preferente un resto alquenilo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono y hasta 2 enlaces dobles. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: eteno-1,1-diilo, eteno-1,2-diilo, propeno-1,1-diilo, propeno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, but-1-eno-1,4-diilo, but-1-eno-1,3-diilo, but-2-eno-1,4-diilo, buta-1,3-dieno-1,4-diilo, pent-2-eno-1,5-diilo, hex-3-eno-1,6-diilo y hexa-2,4-dieno-1,6-diilo.

10 Alquinodiilo (C₂-C₇) representa en el ámbito de la invención un resto alquinilo divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 7 átomos de carbono y hasta 3 enlaces triples. Es preferente un resto alquinilo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono y hasta 2 enlaces triples. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo, but-1-ino-1,4-diilo, but-1-ino-1,3-diilo, but-2-ino-1,4-diilo, pent-2-ino-1,5-diilo, pent-2-ino-1,4-diilo y hex-3-ino-1,6-diilo.

15 Alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄) representan en el ámbito de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi. Halógeno incluye en el ámbito de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes cloro o flúor.

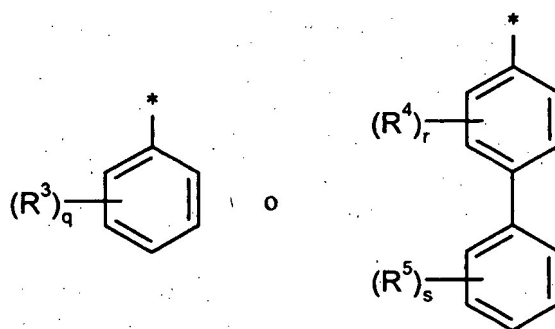
20 Cuando los restos de los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, a menos que se indique lo contrario. En el ámbito de la presente invención tiene validez que para todos los restos que están presentes varias veces su significado sea independiente uno de otro. Es preferente una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. La sustitución con un sustituyente es muy particularmente preferente.

25 Son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa O,

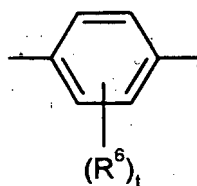
D representa alcanodiilo (C₁-C₇),

E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de la fórmula



en la que * significa el sitio de unión con el grupo D y

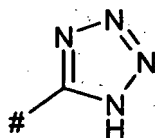
X representa -CH₂-CH₂- o un grupo de la fórmula



Y representa carboxilo

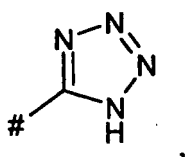
y

Z representa un grupo de la fórmula



o

Y representa un grupo de la fórmula



5

en la que # significa en cada caso el sitio de unión,

y

Z representa carboxilo,

n representa el número 1 o 2,

10 R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente uno de otro un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi,

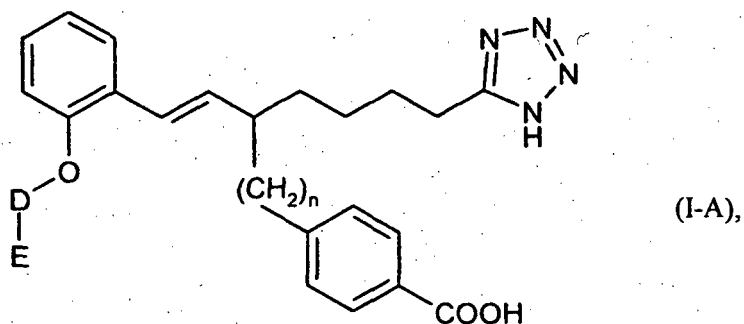
o, q, r y s representan independientemente uno de otro en cada caso el número 0, 1 o 2, pudiendo ser sus significados en cada caso, en el caso en que R¹, R³, R⁴ o R⁵ aparezcan varias veces, iguales o diferentes,

15 R² y R⁶ representan en cada caso flúor

y

p y t, independientemente uno de otro, representan en cada caso el número 0 o 1, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

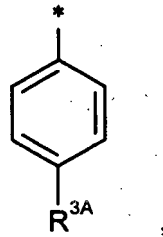


20

en la que

D representa alcanodiilo (C₁-C₇),

E representa hidrógeno o un grupo de la fórmula



en la que * significa el sitio de unión con el grupo D y

R^{3A} significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

y

5 n representa el número 1 o 2,

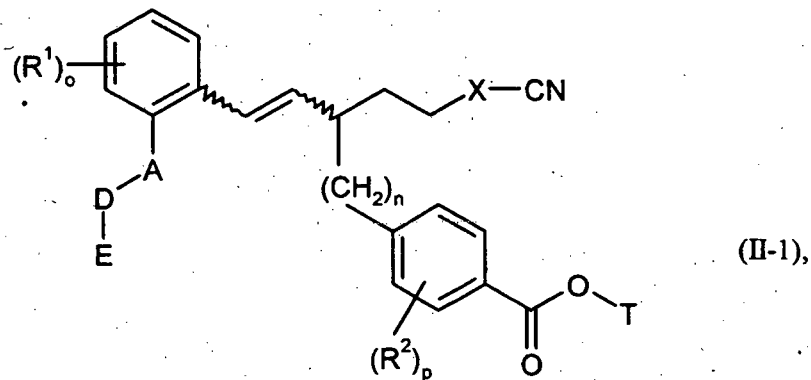
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

10 Son muy particularmente preferentes combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia indicados anteriormente.

Otro objetivo de la invención es un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la invención caracterizado porque se hacen reaccionar bien

[A] compuestos de la fórmula (II-1)

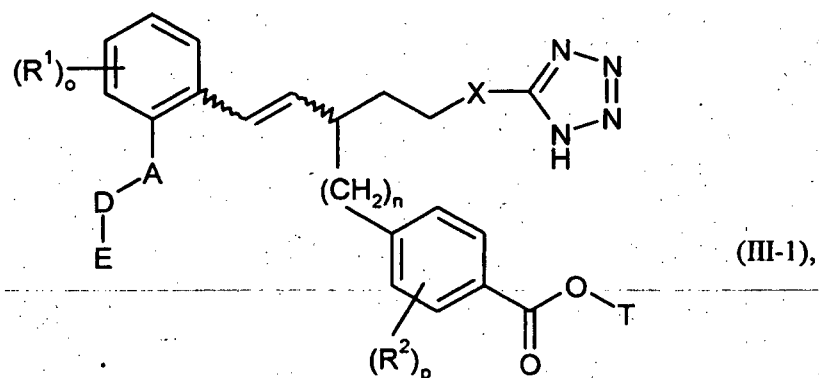


15

en la que R¹, R², A, D, E, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente y

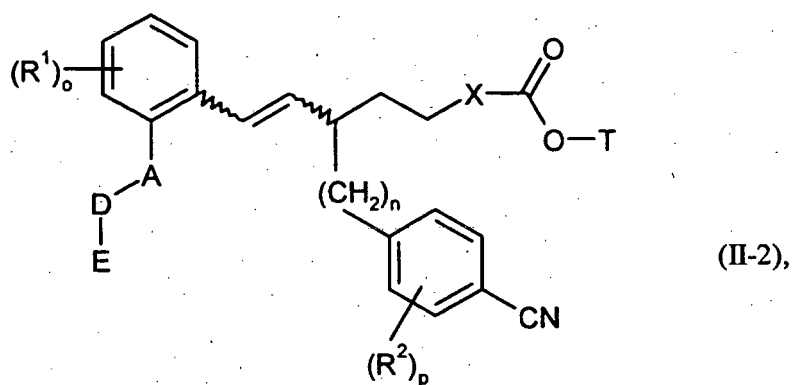
T representa alquilo (C₁-C₄),

en un disolvente inerte con una azida de metal alcalino en presencia de cloruro de amonio o con azida de trimetilsililo dado el caso en presencia de un catalizador dando compuestos de la fórmula (III-1)



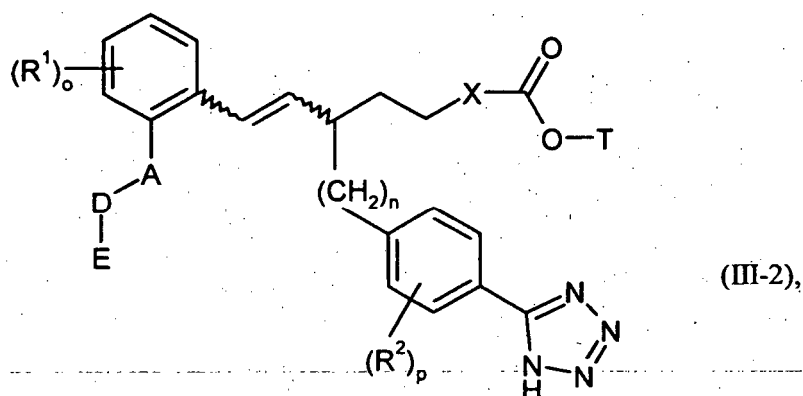
en la que R^1 , R^2 , A, D, E, X, n, o, p y T tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
o bien

[B] compuestos de la fórmula (II-2)



5

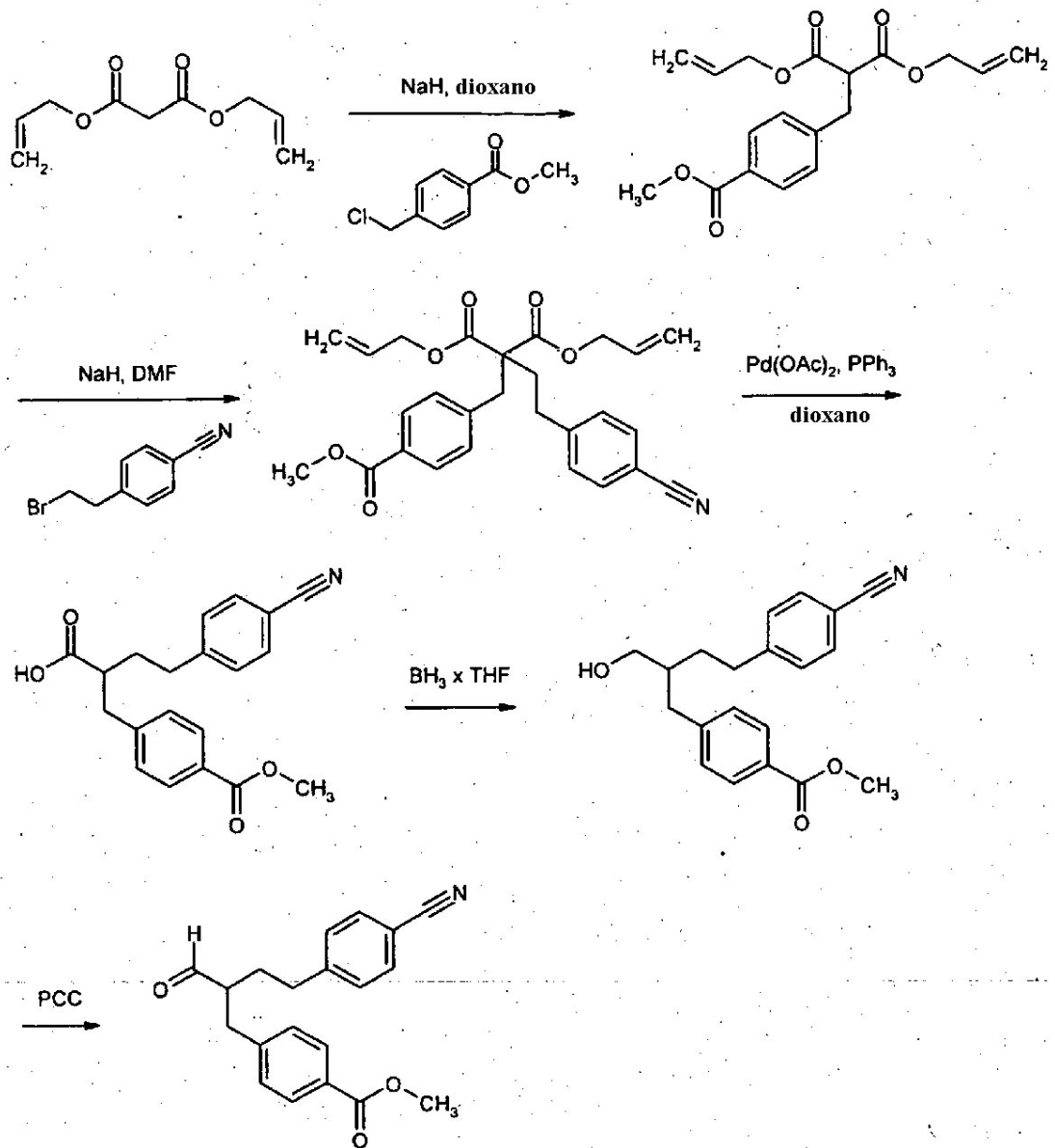
en la que R^1 , R^2 , A, D, E, X, n, o, p y T tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
en un disolvente inerte con una azida de metal alcalino en presencia de cloruro de amonio o con azida de trimetilsililo dado el caso en presencia de un catalizador dando compuestos de la fórmula (III-2)



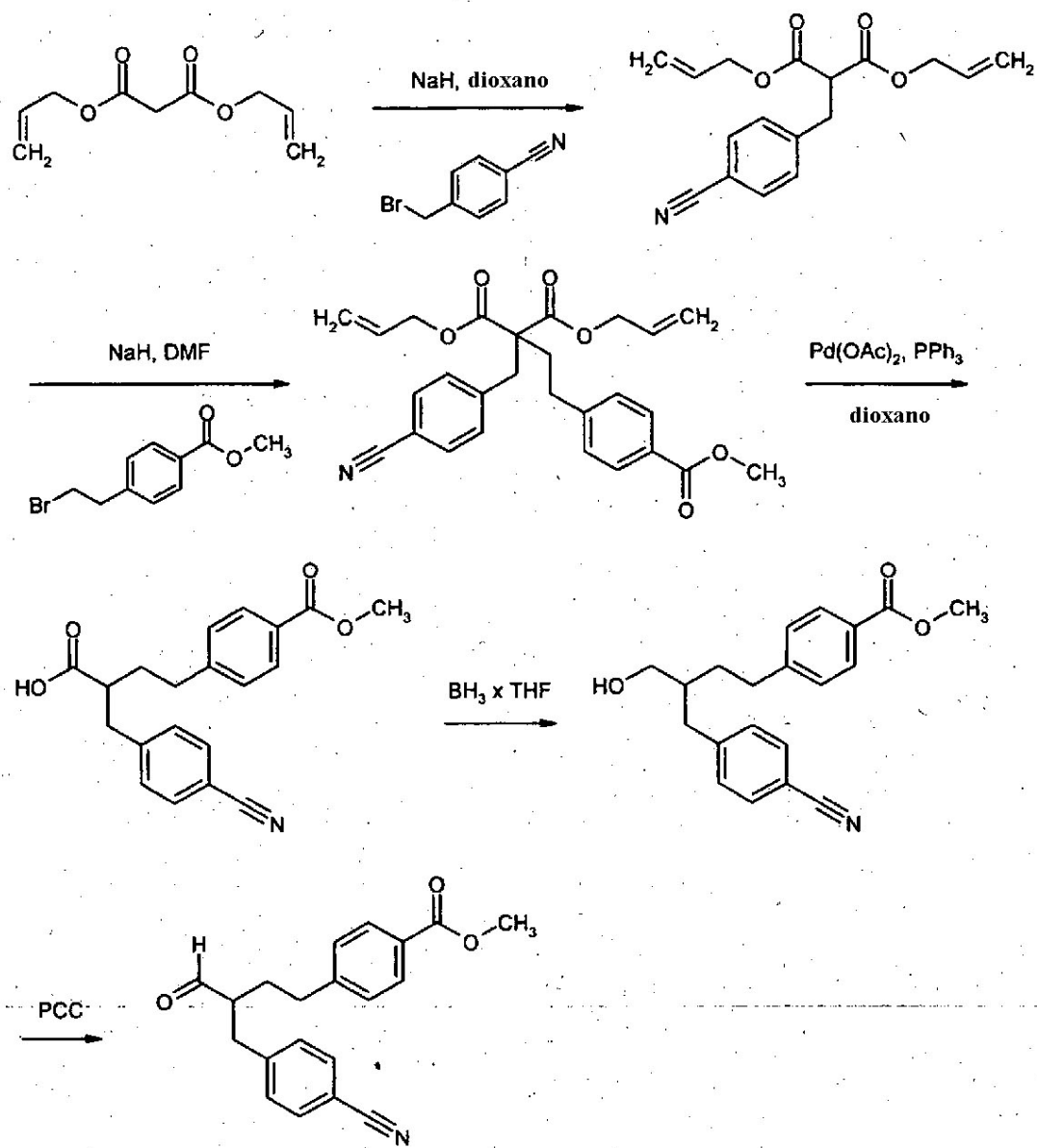
10 en la que R^1 , R^2 , A, D, E, X, n, o, p y T tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
y los compuestos resultantes de la fórmula (III-1) o (III-2) se transforman mediante hidrólisis de la agrupación éster -C(O)OT en los ácidos carboxílicos de la fórmula (I) correspondientes

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

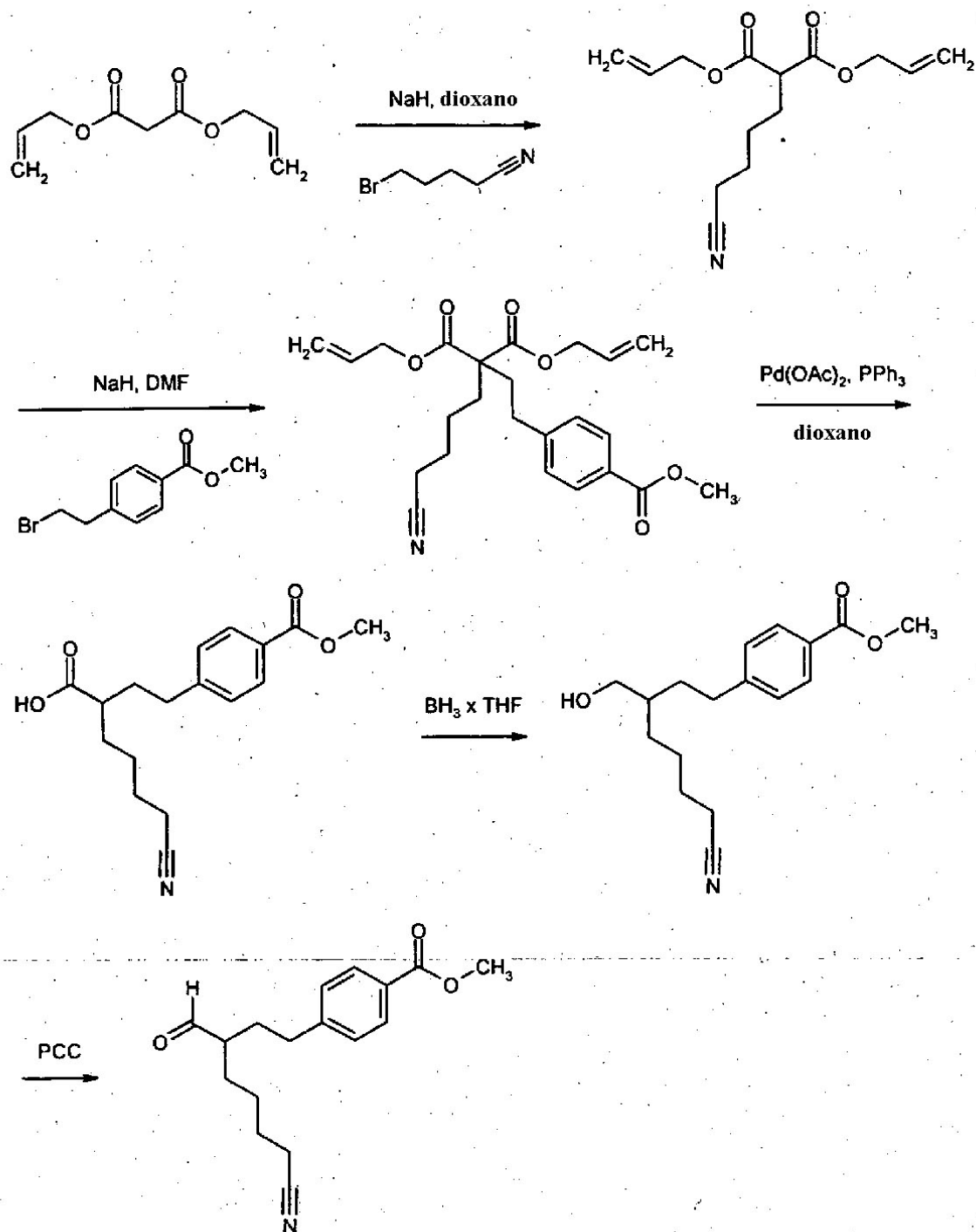
- 5 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II-1) →(III-1) o (II-2) →(III-2) son, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, dioxanos, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se usa preferentemente tolueno.
- 10 Como reactivo de azida es adecuado para esta etapa del procedimiento, en particular, la azida de sodio en presencia de cloruro de amonio o la azida de trimetilsililo. La última reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de un catalizador. Son adecuados para ello, en particular, compuestos tales como óxido de di-*n*-butilestaño, trimetilaluminio o bromuro de cinc. Se usa preferentemente azida de trimetilsililo en combinación con óxido de di-*n*-butilestaño.
- 15 La etapa del procedimiento (II-1) →(III-1) o (II-2) →(III-2) se lleva a cabo, en general, en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C, preferentemente de +60 °C a +110 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo entre 50 y 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.
- 20 La hidrólisis del éster de ácido carbónico en la etapa del procedimiento (III-1) o (III-2) → (I) se realiza mediante procedimientos habituales tratando el éster en disolventes inertes con ácidos o bases, transformando en último lugar las sales generadas a continuación mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso del éster terc-butílico, se realiza la escisión del éster preferentemente con ácidos.
- 25 Son adecuados como disolventes inertes para la hidrólisis del éster de ácido carboxílico agua o los disolventes orgánicos habituales para la escisión de ésteres. Pertenecen a los mismos, preferentemente, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o terc-butanol, o éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, u otros disolventes tales como acetona, acetonitrilo, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis del éster básica, se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol. En caso de reacción con ácido trifluoroacético, se usa preferiblemente diclorometano, y en caso de reacción con ácido clorhídrico, preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.
- 30 Como bases son adecuadas para la hidrólisis del éster las bases inorgánicas habituales. Pertenecen a las mismas, preferentemente, hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, de sodio, de potasio o de bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, de potasio o de calcio. Se usan de modo particularmente preferente hidróxido de sodio o hidróxido de litio.
- 35 Son adecuados como ácidos para la escisión de éster, en general, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas, dado el caso con adición de agua. Son preferentes cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de éster terc-butílico y ácido clorhídrico en el caso de éster metílico.
- 40 La escisión del éster se realiza, en general, a una temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente de +20 °C a +60 °C. Las reacciones pueden llevarse a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo entre 50 y 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.
- 45 Los compuestos de las fórmulas (II-1) y (II-2) pueden prepararse según los procedimientos descritos en los documentos EP 0 341 551-A1, WO 01/19355, WO 01/19776 y WO 01/19778 (véase también el esquema de reacción 1-14 siguiente); cuyo contenido relacionado de estas publicaciones se incluye en el presente documento expresamente como componente de la divulgación.
- 50 Puede realizarse una separación de los compuestos según la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes, dado el caso, según se requiera, también sobre los productos de los compuestos (II-1), (II-2), (III-1), (III-2) o los precursores fenólicos representados en los esquemas 9 y 11-14, que después se hacen reaccionar adicionalmente en forma separada correspondientemente de la secuencia del procedimiento descrita. Una separación de este tipo de los estereoisómeros puede llevarse a cabo mediante procedimientos habituales conocidos por el experto; preferentemente se usan procedimientos de cromatografía o una separación sobre las sales diastereoméricas.
- La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1

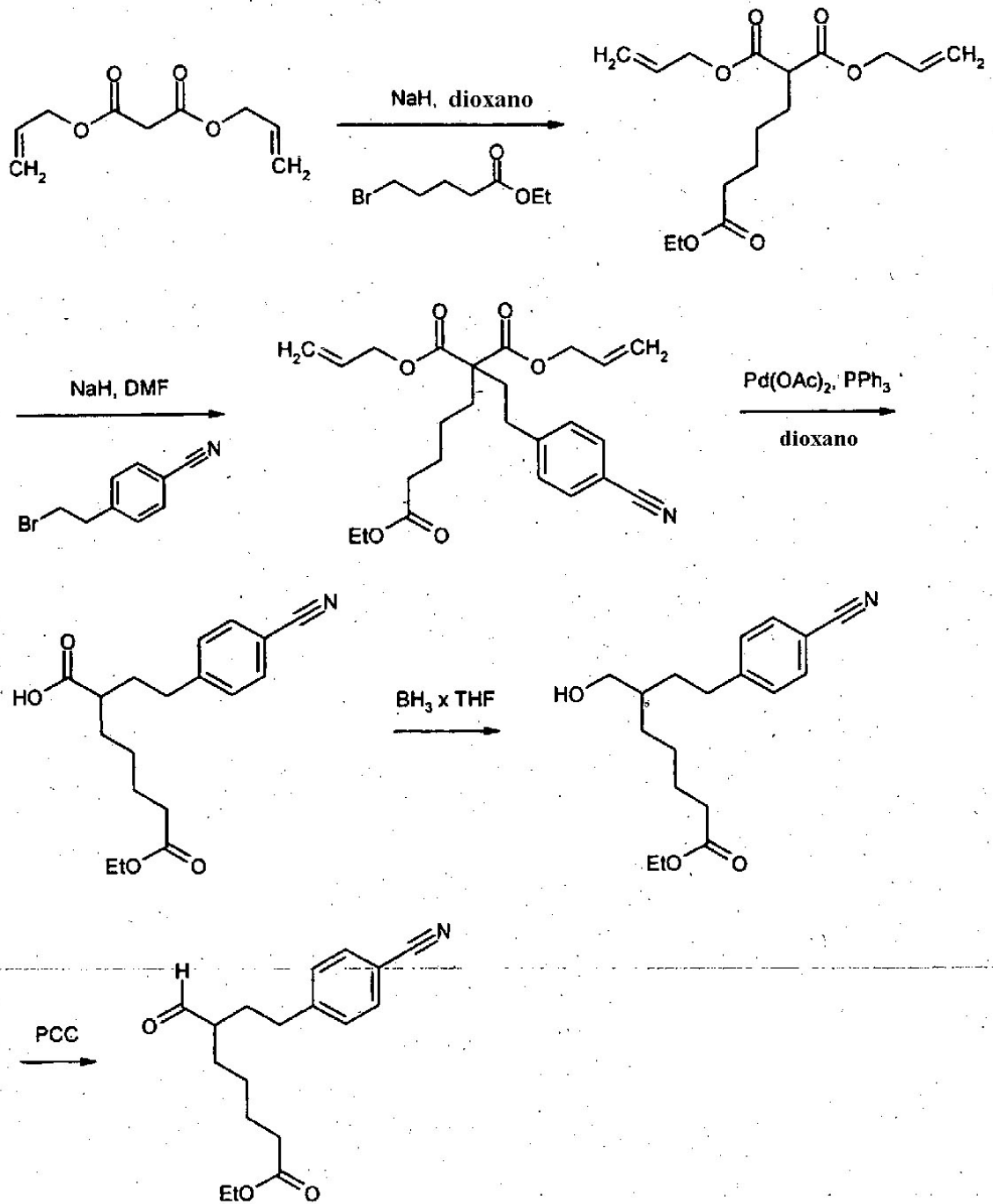
Esquema 2



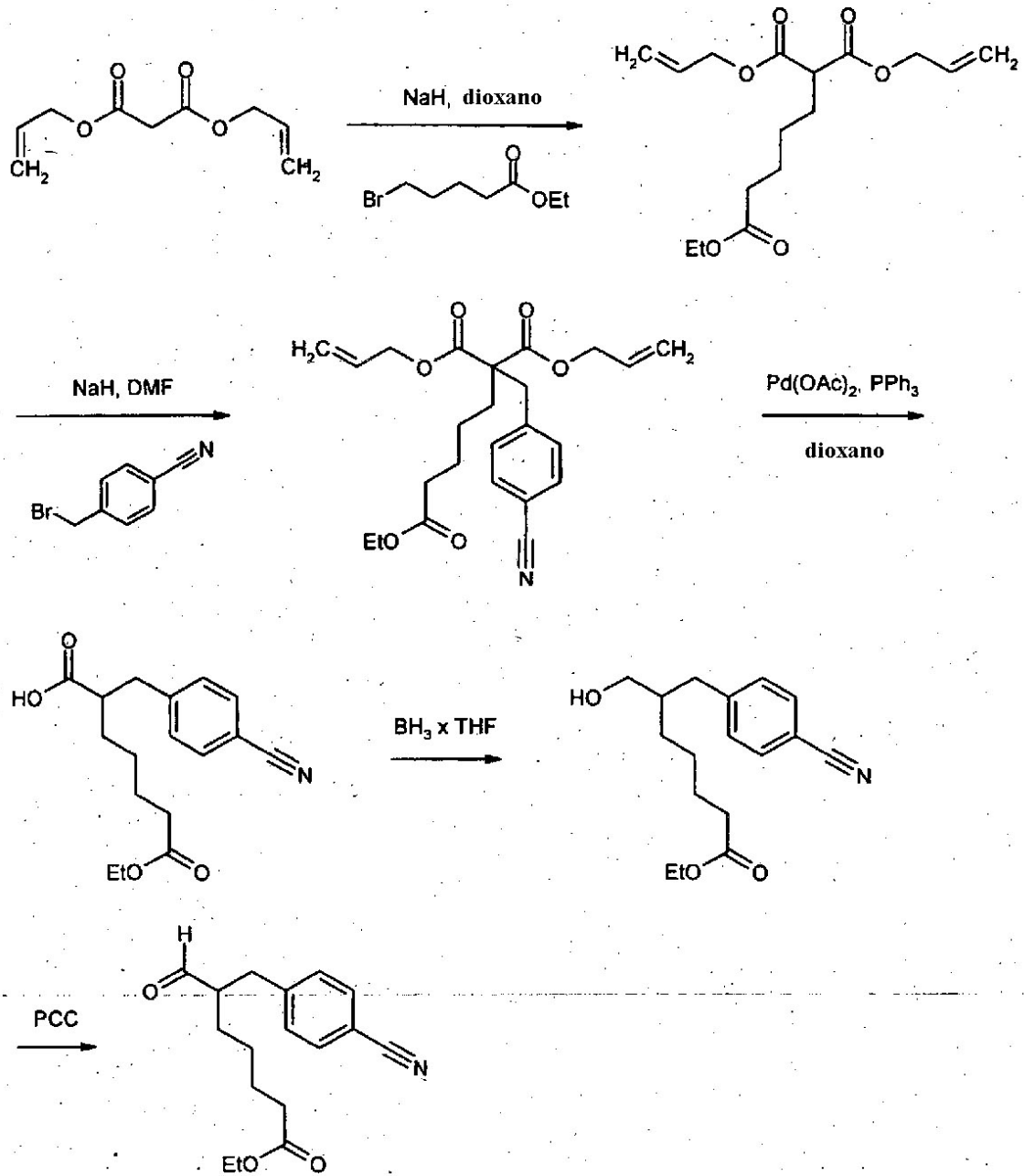
Esquema 3



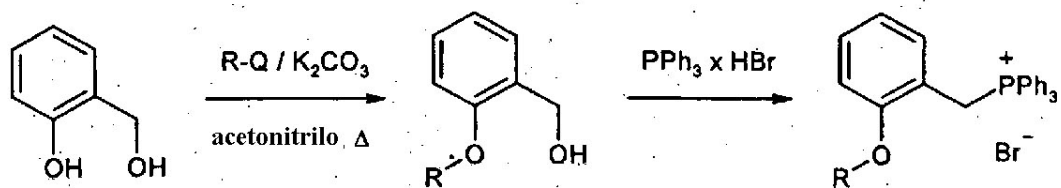
Esquema 4



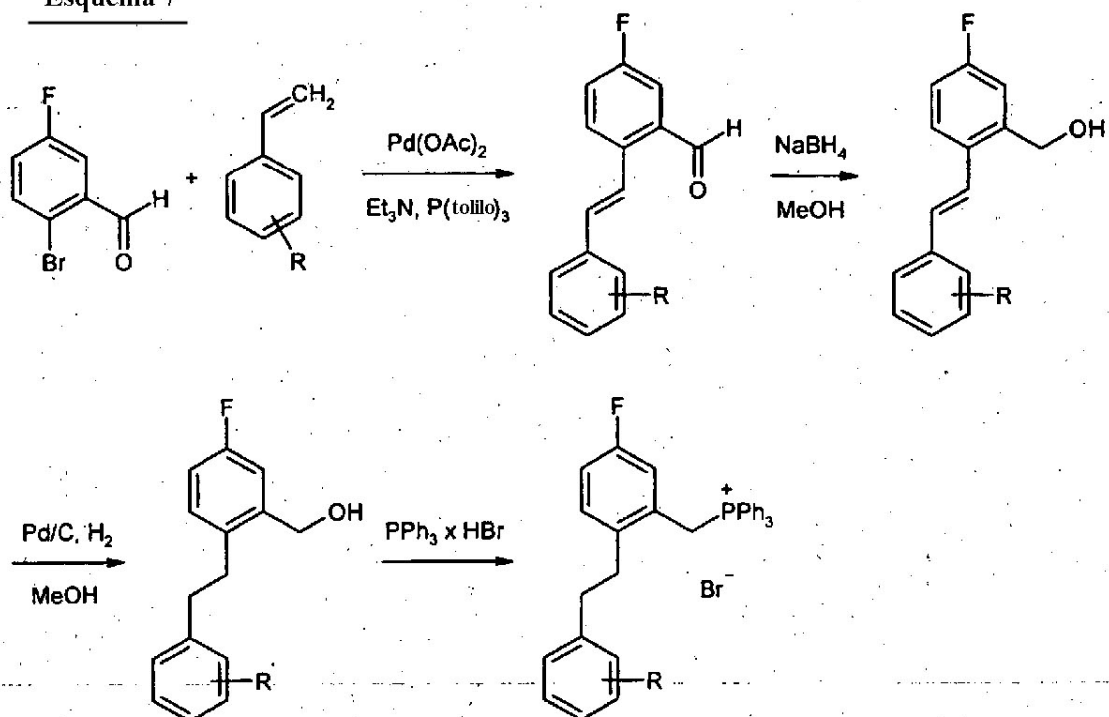
Esquema 5



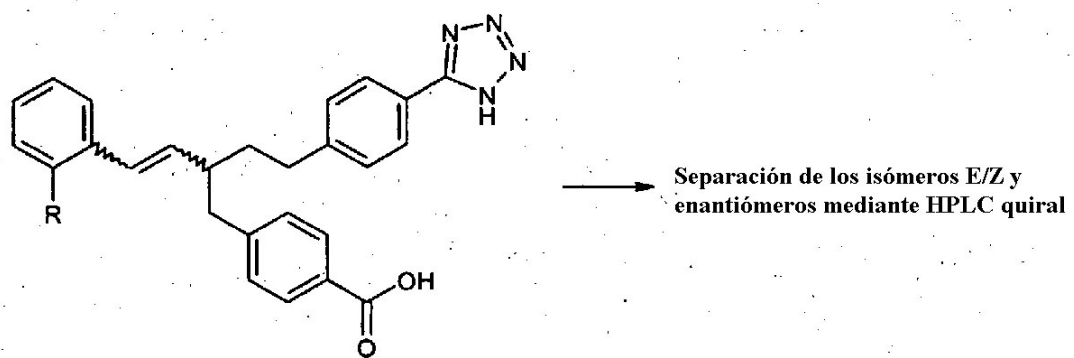
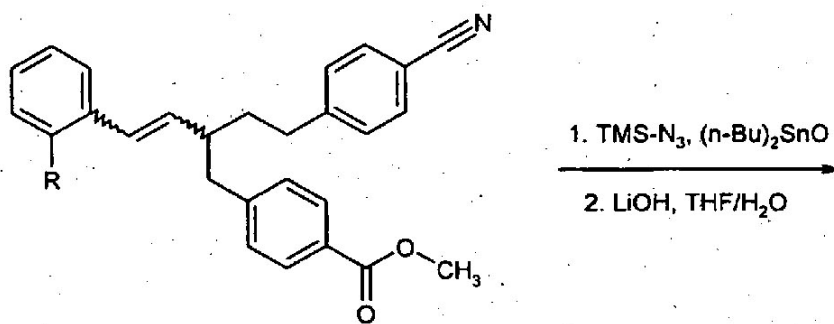
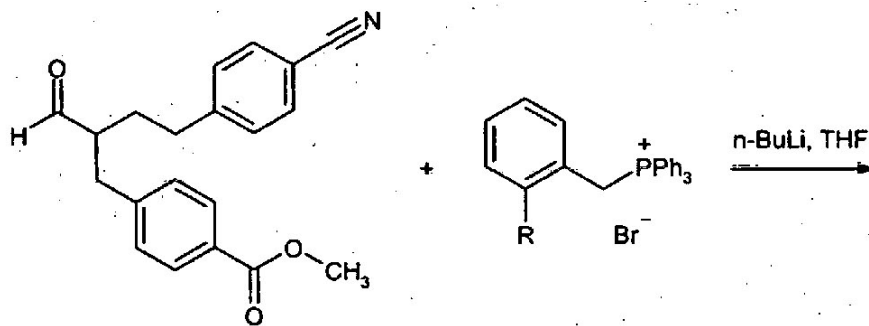
Esquema 6



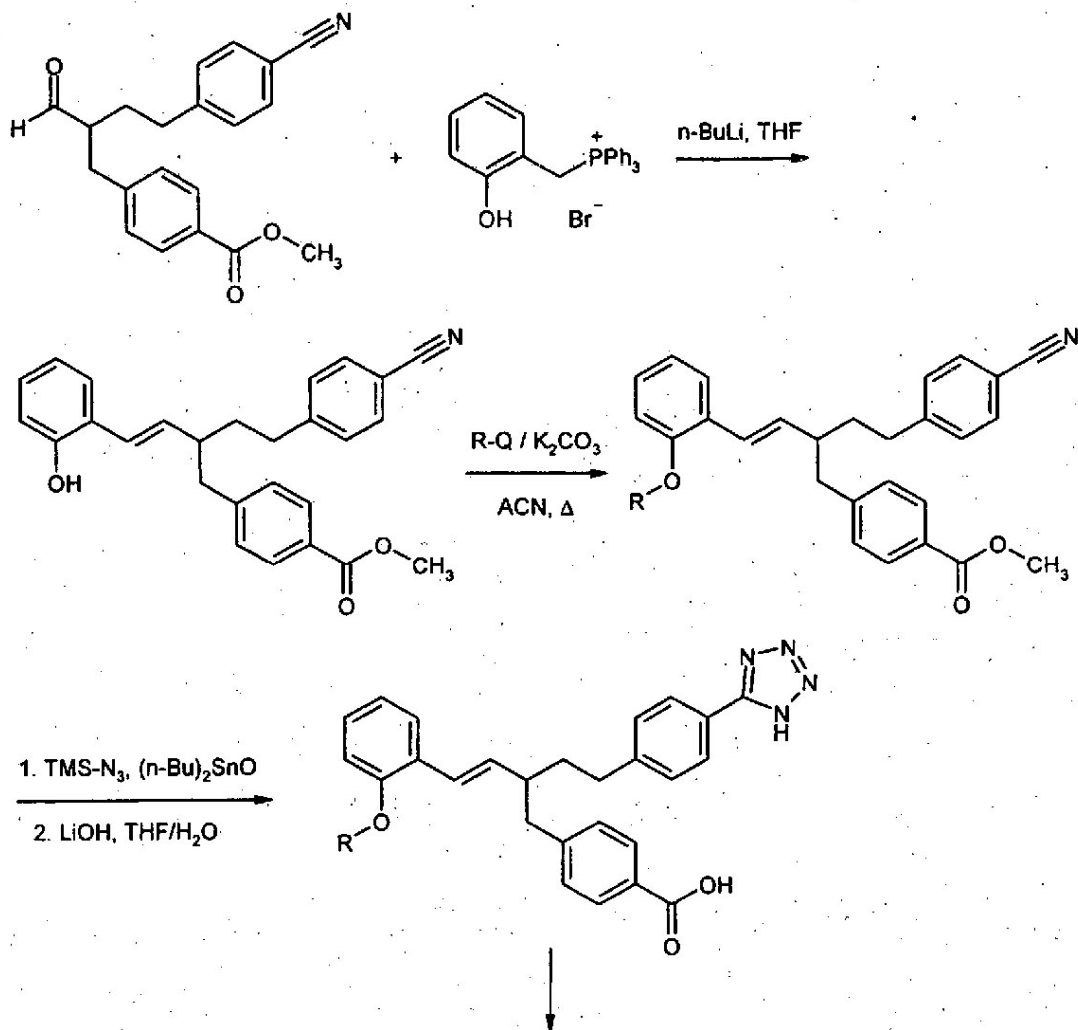
Esquema 7



Esquema 8

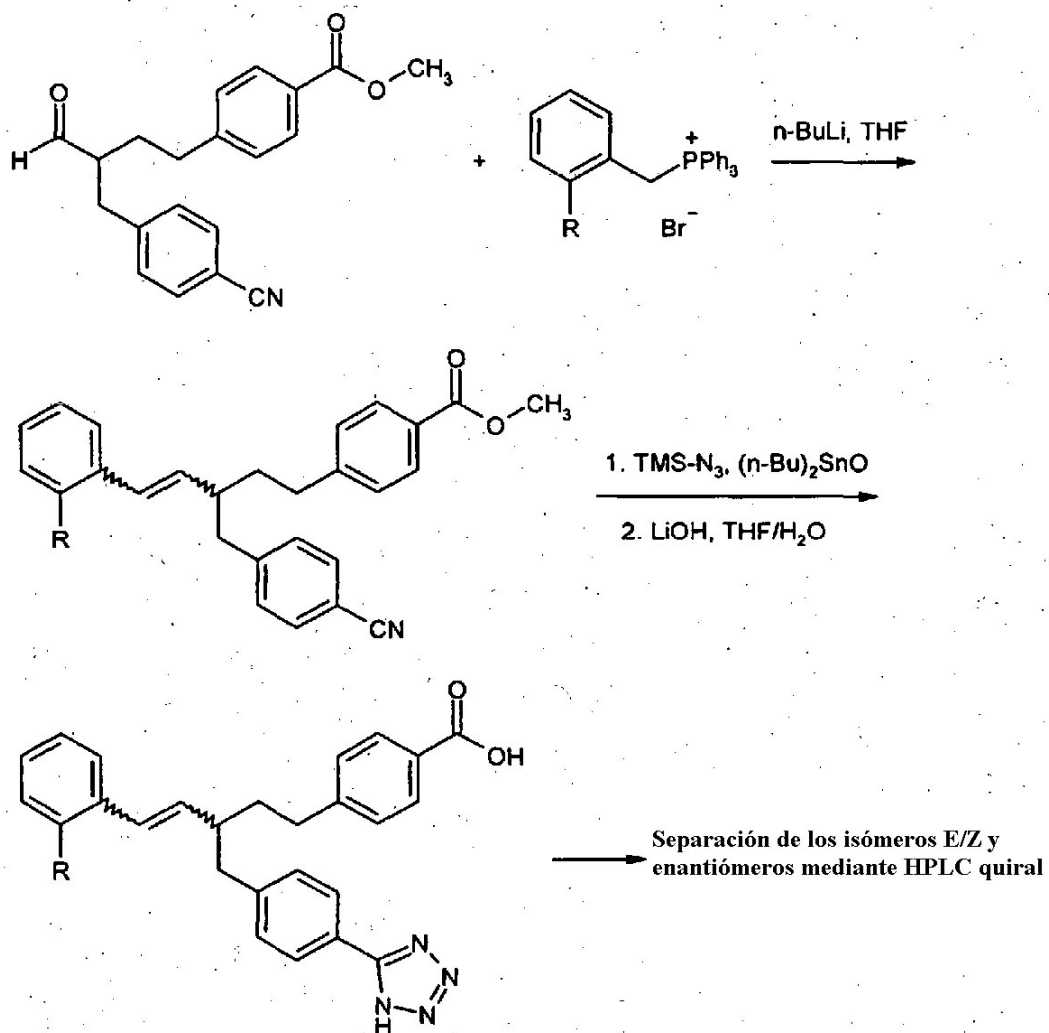


Esquema 9

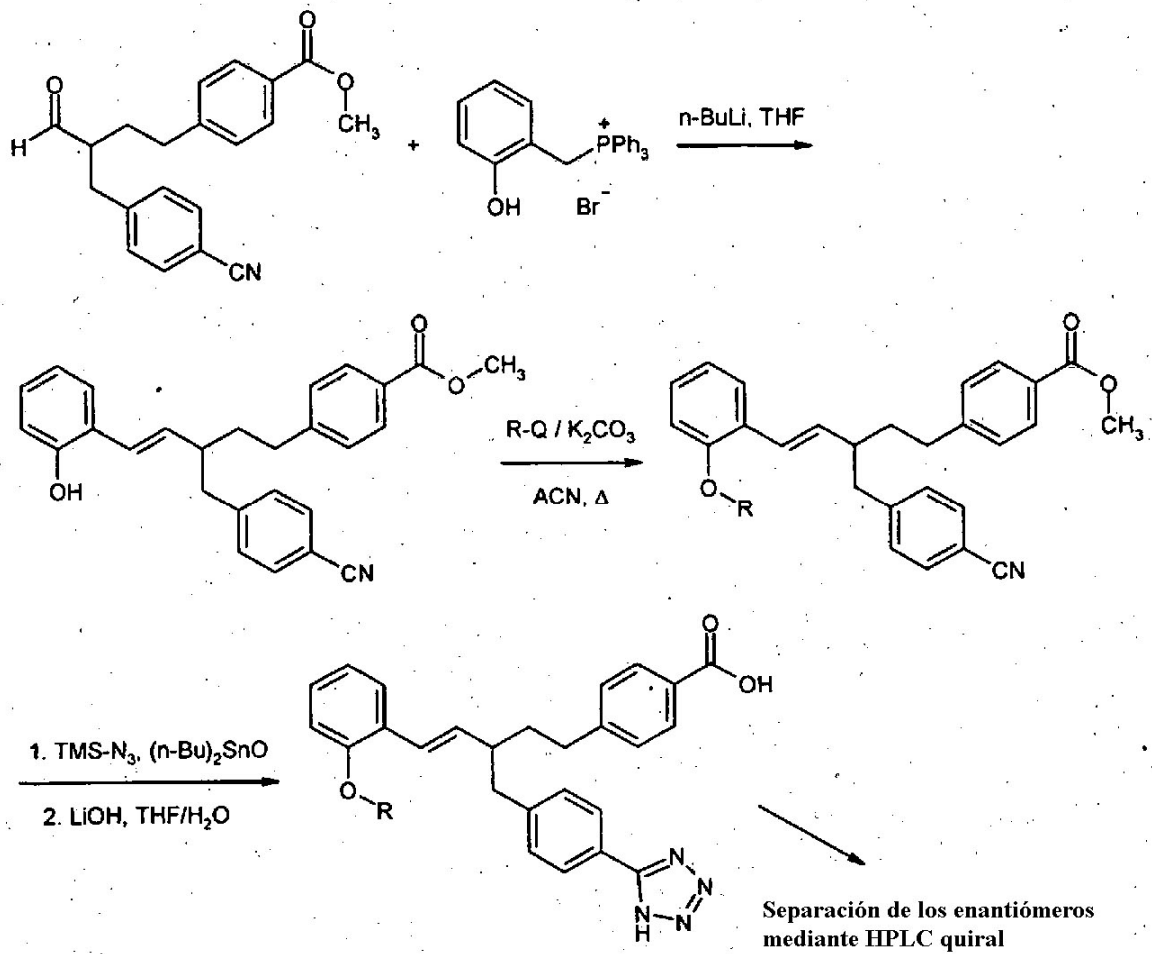


Separación de los enantiómeros
mediante HPLC quiral

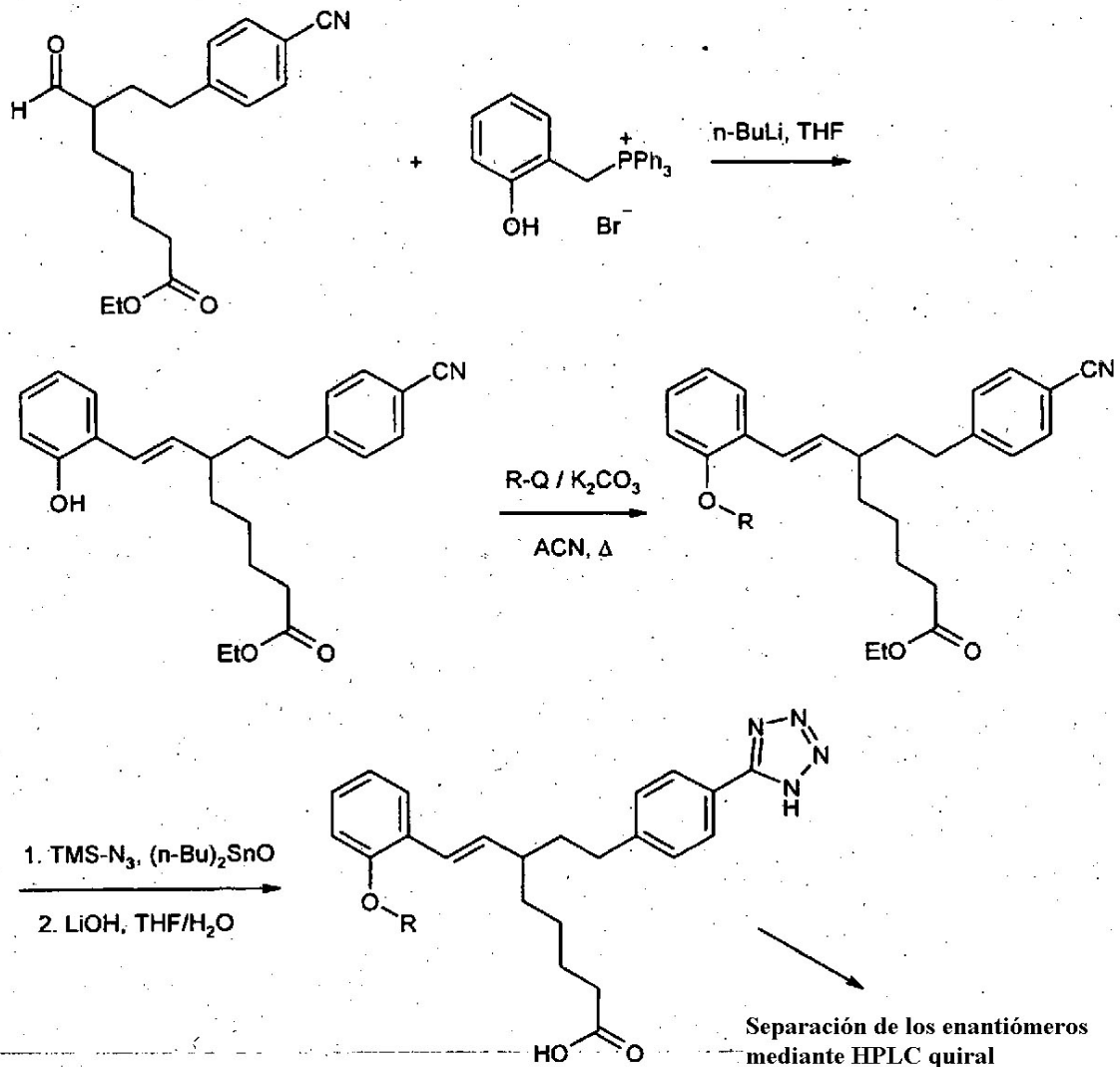
Esquema 10



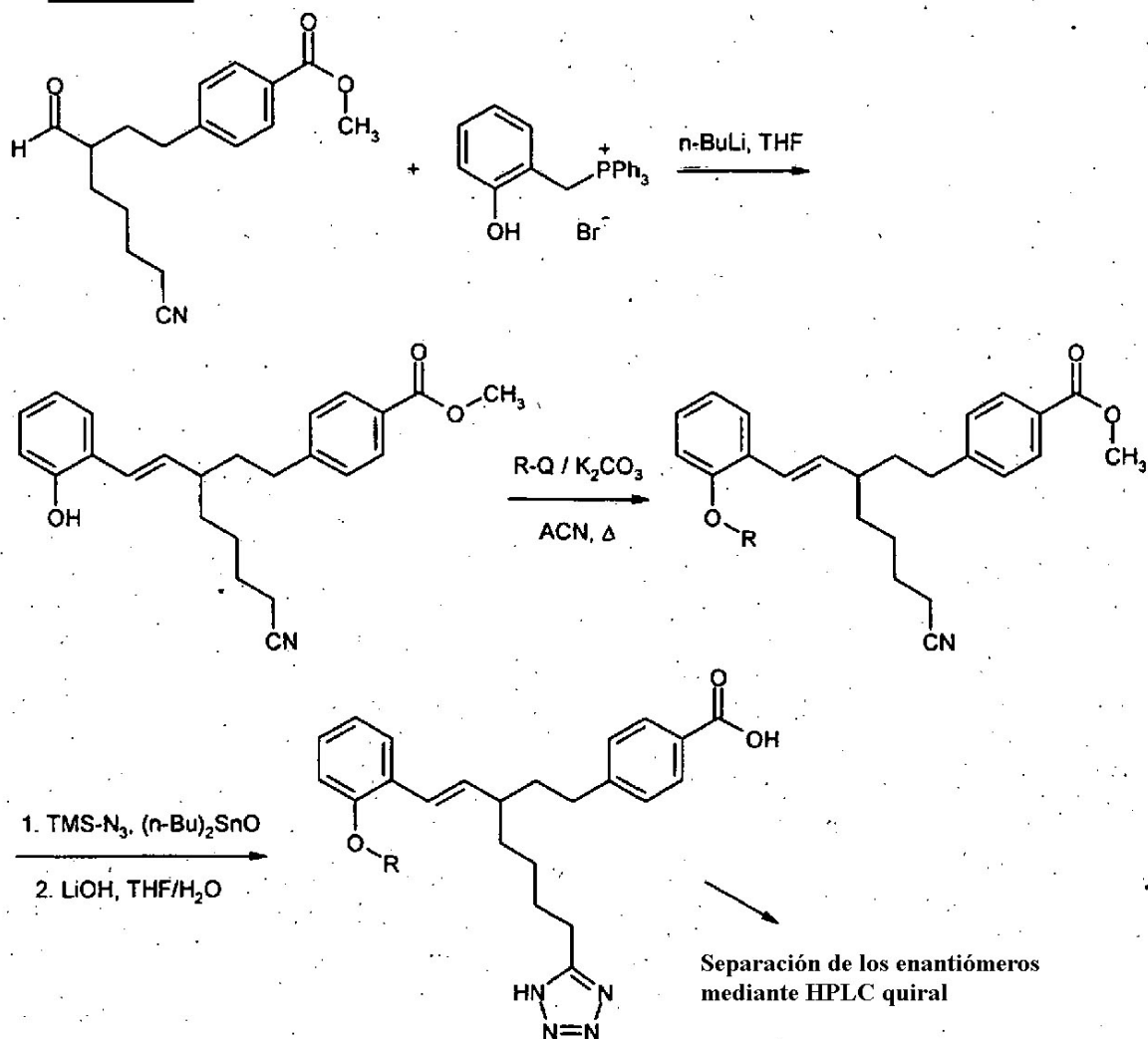
Esquema 11



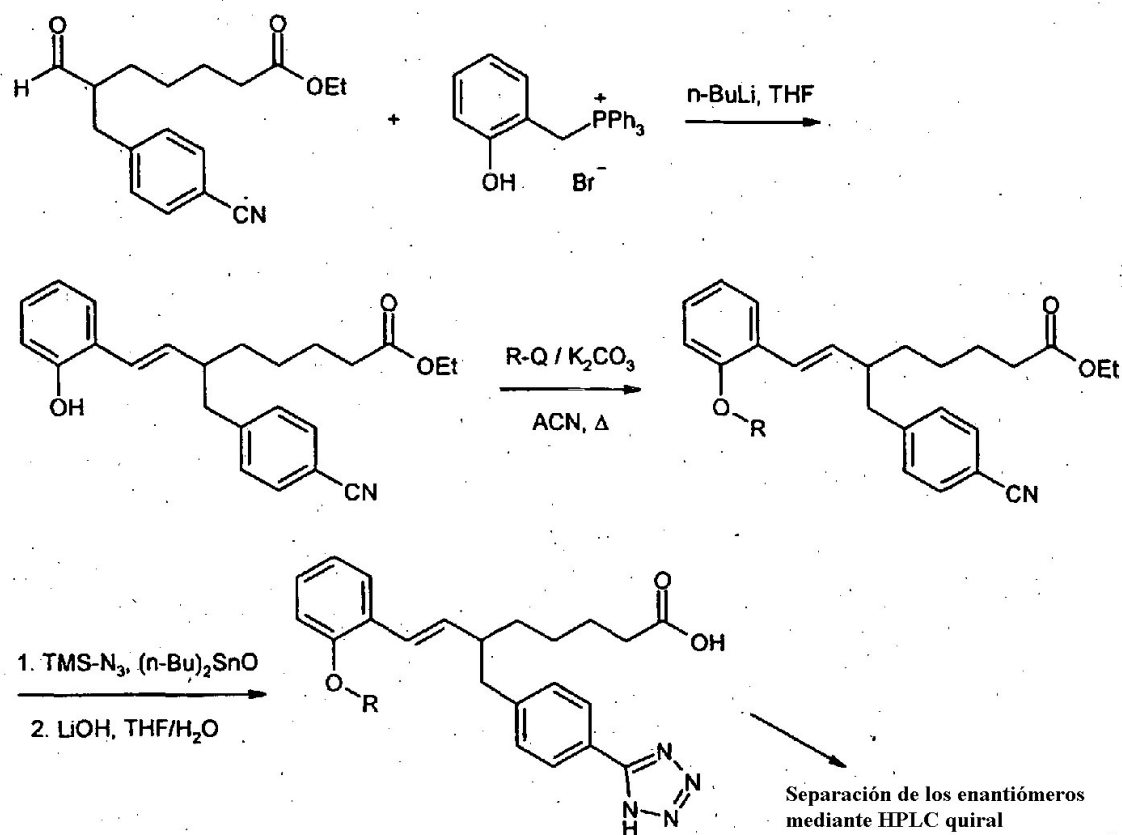
Esquema 12



Esquema 13



Esquema 14



[Abreviaturas: Ac = acetilo; ACN = acetonitrilo; $(\text{Boc})_2\text{O}$ = pirocarbonato de di-terc-butilo; Bu = butilo; DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; Et = etilo; Kat. = catalizador; Me = metilo; PCC = clorocromato de piridinio; Ph = fenilo; Q = grupo saliente, por ejemplo halógeno; THF = tetrahidrofurano; TMS = trimetilsililo].

5

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

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

10

Los compuestos según la invención provocan una relajación de los vasos, una inhibición de la agregación de trombocitos y una disminución de la tensión arterial, así como un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estas acciones están mediadas por una activación directa de la guanolato ciclasa soluble y un aumento de la GMPc intracelular.

15

Los compuestos según la invención pueden usarse, por lo tanto, en medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tal como, por ejemplo, para el tratamiento de hipertensión y de insuficiencia cardiaca, angina de pecho estable e inestable, hipertensión pulmonar, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, de arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, crisis transitorias e isquémicas, trastornos circulatorios periféricos, para impedir restenosis tales como después de terapias trombolíticas, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA) y derivaciones, así como para el tratamiento de arteriosclerosis, enfermedades asmáticas y enfermedades del aparato urogenital tales como, por ejemplo, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia, de osteoporosis, glaucoma y gastroparesia.

20

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

25

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de síndromes de distrés respiratorio y enfermedades crónicas-obstructivas de las vías respiratorias (COPD), de insuficiencia renal aguda y crónica, así como para promover la cicatrización de heridas.

5 Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades del sistema nervioso central que están caracterizados por trastornos del sistema NO/GMPc. En particular, son adecuados para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje o la capacidad de memoria después de trastornos cognitivos, tales como, por ejemplo, en la aparición de situaciones/enfermedades/síndromes tales como trastorno cognitivo leve, trastornos del aprendizaje y la memoria asociados a la edad, pérdida de memoria asociada a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece después de apoplejías (demencia posapoplejía), traumatismo craneoencefálico postraumático, trastornos generales de la concentración, trastornos de concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluido el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiotrófica lateral (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia o psicosis de Korsakoff. Son adecuados también para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de miedo, estrés y depresión, disfunciones sexuales debidas al sistema nervioso central y alteraciones del sueño, así como para regular trastornos patológicos de la toma de alimentos, estimulantes y drogas.

20 Además, los compuestos de la presente invención son adecuados también para regular el riego cerebral y representan un agente valioso para combatir migrañas. También son adecuados para la prevención y el tratamiento de consecuencias de episodios de infarto cerebral (apoplejía cerebral) tales como apoplejía, isquemia cerebral y traumatismo craneoencefálico. También pueden usarse los compuestos de la invención para combatir estados de dolor.

25 Además, los compuestos según la invención poseen actividad antiinflamatoria y, por lo tanto, pueden usarse como agentes inhibidores de la inflamación.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

30 Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad activa de al menos uno de los compuestos según la invención.

35 Los compuestos según la invención pueden usarse solos, o cuando sea necesario, en combinación con otros principios activos. Son otro objeto de la presente invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden mencionar como principios activos adecuados para combinación, por ejemplo y preferentemente:

40 • nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO de inhalación;

• compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), como por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;

45 • estimuladores de la guanilato ciclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, como en particular los compuestos que se describen en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;

• agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;

50 • principios activos reductores de la presión arterial, por ejemplo y preferentemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, así como diuréticos; y/o

55 • sustancias que modifican el metabolismo de las grasas, por ejemplo y preferentemente del grupo de agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de colesterol sintasa como por ejemplo y preferentemente inhibidores de HMG CoA reductasa o escualeno sintasa, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a).

Se entiende por agentes con actividad antitrombótica preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas.

5 En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, como por ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

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

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de factor Xa, como por ejemplo y preferentemente BAY 59-7939, DU-176b, fidexabán, razaxabán, 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.

15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

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

20 Se entiende por agentes reductores de la tensión arterial preferentemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoide, así como diuréticos.

25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio tal como, por ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

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

30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptor beta tal como, por 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.

35 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con antagonistas de angiotensina AII tales como, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE tales como, por ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina tales como, por ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina tales como, por ejemplo y preferentemente, aliskireno, SPP-600 o SPP-800.

45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoides tales como, por ejemplo y preferentemente, espironolactona o eplerenona.

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

50 Por sustancias que modifican el metabolismo de las grasas se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de colesterol sintasa como inhibidores de HMG CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína (a).

- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP tal como, por ejemplo y preferentemente, torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).
- 5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista del receptor tiroideo tal como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirolo (CGS 26214).
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de HMG CoA reductasa de la clase de las estatinas, como por ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de escualeno sintasa, como por ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma tal como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de PPAR-delta tal como, por ejemplo y preferentemente, GW501516 o BAY 68-5042.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de absorción de colesterolina, como por ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo y preferentemente, orlistat.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un adsorbente de ácidos biliares polimérico, como por ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares tal como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) tal como, por ejemplo y preferentemente, gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.
- 40 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente conjuntamente con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.
- Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.
- 45 Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.
- 50 Para la aplicación por vía oral son adecuados según el estado de la técnica formas de aplicación de buen funcionamiento que suministran los compuestos según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o retardantes o insolubles que controlan la liberación de los compuestos según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

5 La administración por vía parenteral puede tener lugar evitando la etapa de reabsorción (por vía, por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

10 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo las formas farmacéuticas para inhalación (inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Son preferentes la administración por vía oral o parenteral, particularmente la administración por vía oral.

15 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de aplicación indicadas. Esto puede realizarse de forma conocida mezclando con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen, entre otras sustancias, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el aroma.

20 En general se considera ventajoso administrar, en el caso de administración por vía 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 el caso de administración por vía oral, la dosis asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y, de forma muy particularmente preferente, a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

30 No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del punto temporal o del intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior indicado. En caso de administrar cantidades más grandes puede ser recomendable repartir las mismas entre varias dosis individuales durante el día.

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

35 Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

A.Ejemplos

Abreviaturas:

abs.	absoluto
ac.	acuoso
40 Ej.	ejemplo
IQ	ionización química (en EM)
CCF	cromatografía en capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
45 DMSO	dimetilsulfóxido
d.t.	del valor teórico (en rendimientos)
ee	exceso enantiomérico
EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
eq.	equivalente(s)

	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	CG	cromatografía de gases
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
5	LC/EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	min	minuto(s)
	EM	espectroscopía de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	R _f	índice de retención (en CCF)
10	TA	temperatura ambiente
	T _r	tiempo de retención (en HPLC)
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectroscopía ultravioleta
	v/v	relación volumen/volumen (de una solución)

15 **Procedimientos de CL/EM**

Procedimiento 1 (CL-EM):

20 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2m 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; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

25 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2m 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; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

30 instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2m 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; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

35 instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2m 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; estufa: 50 °C; detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

40 instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3m 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A → 5,5 min 10 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM):

45 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 ml de ácido fórmico al 50 %/l, eluyente B: acetonitrilo + 500 ml de ácido fórmico al 50 %/l; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; caudal:

0,0 min 1,0 ml/min →7,0 min 2,0 ml/min →9,0 min 2,0 ml/min; estufa: 35 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimientos de CG/EM

Procedimiento 1 (CG-EM):

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

Procedimiento 2 (CL-EM):

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

Procedimientos HPLC

Procedimiento 1 (HPLC):

15 instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 mm; eluyente A: 5 ml de 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.

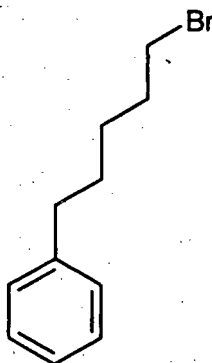
Procedimiento 2 (HPLC):

20 instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18,60 mm x 2,1 mm, 3,5 mm; eluyente A: 5 ml de 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 →1 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.

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

(5-Bromopentil)benceno



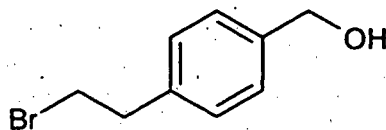
25 A una solución de 416,7 ml (1,83 mol) de ácido bromhídrico al 48 % se añaden 50 g (0,304 mol) de 5-fenilpentan-1-ol a 0 °C y se agita durante 30 min a 0 °C. A continuación, la solución de reacción se agita durante 12 h a 100 °C. Después de completar la reacción se enfría la preparación a temperatura ambiente y se añaden 200 ml de acetato de etilo. Después de la extracción se separa la fase orgánica, se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano). Se obtienen 59,4 g (0,26 mol, 86 % d. t.) de un líquido incoloro.

30 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,32-7,22 (2H, m), 7,21-7,11 (3H, m), 3,40 (2H, t), 2,61 (2H, t), 1,97-1,81 (2H, m), 1,72-1,58 (2H, m), 1,56-1,39 (2H, m).

35 EM (IQ): 226 (M⁺).

Ejemplo 2A

[4-(2-Bromoetil)fenil]metanol



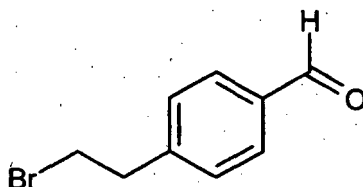
5 A una solución de 2 g (8,73 mmol) de ácido 4-(2-bromoetil)benzoico en 50 ml de THF seco se añaden a -10 °C gota a gota 13,1 ml (13,1 mmol) de complejo borano-THF 1 M. Después de calentamiento a temperatura ambiente la preparación se agita durante una hora. Después de completar la reacción se añade a la preparación solución saturada de cloruro de amonio, se recoge en acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se elimina al vacío. Se obtienen 1,67 g (7,76 mmol, 79 % d. t.) de un aceite incoloro que se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33-7,28 (4H, m), 5,14 (1H, t), 4,48 (2H, d), 3,77 (2H, t), 3,11 (2H,t).

EM (IQD, NH_3): 232 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

10 **Ejemplo 3A**

4-(2-Bromoetil)benzaldehído



Procedimiento 1:

15 A una solución de 200 mg (0,93 mmol) de [4-(2-bromoetil)fenil]metanol en 20 ml de diclorometano se añaden 240,5 mg (1,12 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añaden a la solución de reacción aproximadamente 2 g de gel de sílice y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (4/1). Se obtienen 183 mg (0,85 mol, 82 % d. t.) de un sólido incoloro.

Procedimiento 2:

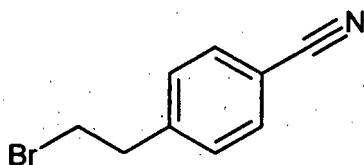
20 A una solución de 44,4 g (0,38 mol) de diclorometil-metiléter en 230 ml de clorometano se añaden con refrigeración (4-5 °C) en un periodo de 10 min 42,26 ml de tetracloruro de titanio y se agita durante 1 hora. A continuación se dosifican 64,89 g (0,34 mol) de 2-bromoetilbenceno, disueltos en 24 ml de diclorometano, a 5-7 °C durante un periodo de 50 min a la solución de reacción. A continuación se calienta la solución de reacción lentamente a temperatura ambiente y se deja la preparación en agitación durante la noche. Después de completar la reacción se añaden gota a gota cuidadosamente en un periodo de 1 hora 140 ml de agua (precaución: en primer lugar reacción endotérmica mediante evolución de gas, después reacción exotérmica a 30 °C, enfriamiento necesario). La solución de reacción se extrae después tres veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con 170 ml de agua, se neutralizan con 115 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se elimina al vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/éter de petróleo 1:2 →1:1). Se obtienen 29,3 g (0,14 mol, 37 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,99 (1H, s), 7,88 (2H, d), 7,52 (2H, d), 3,80 (2H, t), 3,24 (2H, t).

EM (EI): 212 (M^+).

Ejemplo 4A

35 4-(2-Bromoetil)benzonitrilo



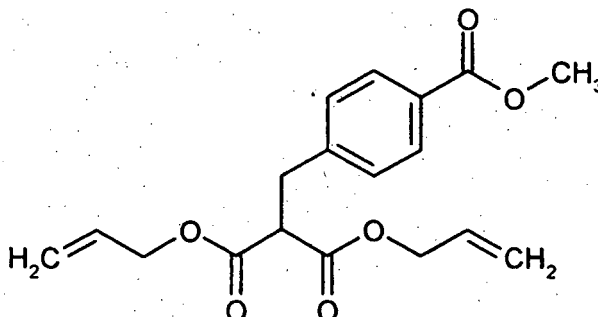
5 A una solución de 29,3 g (0,14 mol) de 4-(2-bromoetil)benzaldehído en 112,4 ml de ácido fórmico se añaden 12,42 g (0,18 mol) de clorhidrato de hidroxilamina y se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar lentamente a temperatura ambiente se añaden 670 ml de agua y la mezcla de reacción se neutraliza lentamente con enfriamiento con hidróxido de sodio 6 N. A continuación se extrae tres veces con metil-terc-butiléter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se obtienen 21,3 g (0,10 mol, 74 % d. t.) de un sólido amarillento.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,80 (2H, d), 7,51 (2H, d), 3,77 (2H, t), 3,22 (2H, t).

10 EM (IQD, NH_3): 227 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 5A

2-(4-Metoxicarbonilbencil)malonato de dialilo



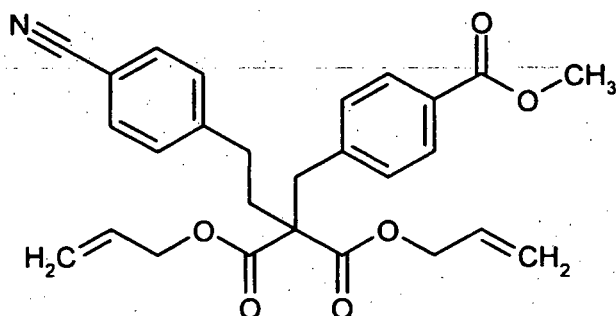
15 A una solución de 56,7 g (0,3 mol) de malonato de dialilo en 375 ml de dioxano y 75 ml de THF se añaden en porciones a 0 °C 14,42 g (0,36 mol) de hidruro de sodio (precaución: evolución de hidrógeno). Después de calentar a temperatura ambiente, la preparación se agita durante 1 h a 40 °C. A continuación se añaden gota a gota lentamente 111,88 g (0,6 mol) de 4-clorometilbenzoato de metilo, disuelto en 375 ml de dioxano y la solución de reacción se agita después a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte sobre 1200 ml de agua. A este respecto, debe tenerse en cuenta que el valor del pH sea < 7 (dado el caso se dosifican unos pocos ml de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 2). La preparación se extrae después tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se concentra al vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo (10:1); 3 kg de gel de sílice). Se obtienen 85,4 g (0,26 mol, 85 % d. t.) de un sólido incoloro.

25 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,96 (2H, d), 7,29 (2H, d), 5,91-5,74 (2H, m), 5,32-5,17 (4H, m), 4,59 (4H, d), 3,93 (3H, s), 3,74 (1H, t), 3,31 (2H, d).

EM (IQD): 349 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 6A

2-[2-(4-Cianofenil)etil]-2-(4-metoxicarbonilbencil)malonato de dialilo



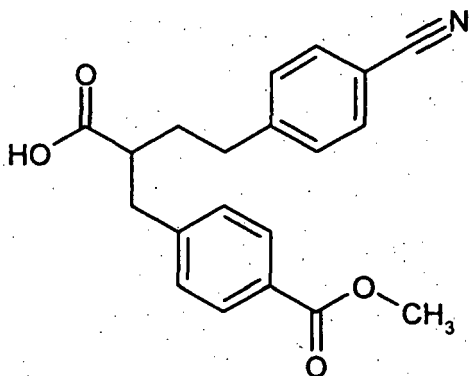
5 A una solución de 55,71 g (0,17 mol) de 2-(4-metoxicarbonilbencil)malonato de dialilo en 34 ml de DMF se añaden en porciones a 0 °C 6,70 g (0,17 mol) de hidruro de sodio. A continuación se deja que la solución de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Después, la solución de reacción se enfría de nuevo a 0 °C, se añaden 42,98 g (0,20 mol) de 4-(2-brometil)benzonitrilo en 21 ml de DMF y se agita durante 30 min a esta temperatura. La preparación se agita después a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añade gota a gota agua, se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se concentra al vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1; 3 kg de gel de sílice). Se obtienen 36 g (78 mol, 46 % d. t.) de un sólido incoloro.

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,95 (2H, d), 7,55 (2H, d), 7,21 (4H, t), 5,97-5,69 (2H, m), 5,40-5,23 (4H, m), 4,62 (4H, d), 3,92 (3H, s), 3,40 (2H, s), 2,72-2,61 (2H, m), 2,13-2,01 (2H, m).

EM (IQD): 479 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

15 **Ejemplo 7A**

4-[2-Carboxi-4-(4-cianofenil)butil]benzoato de metilo



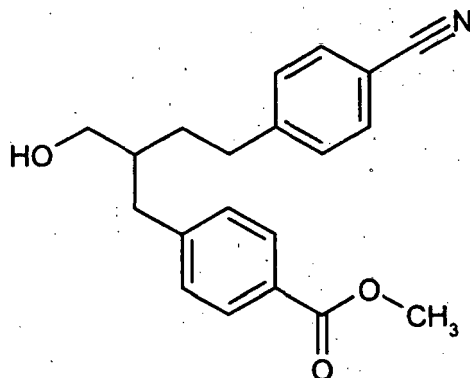
20 A una solución de 43,5 g (0,09 mol) de 2-[2-(4-cianofenil)etil]-2-(4-metoxicarbonilbencil)malonato de dialilo, 1,67 g (0,01 mol) de trifetilfosfina y 410 mg de acetato de paladio en 505 ml de dioxano a temperatura ambiente se añade una solución de 41,8 ml (0,3 mol) de trietilamina y 8,6 ml (0,23 mol) de ácido fórmico en 500 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 2 h a 100 °C. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfría y el disolvente se elimina al vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 50:1). Se obtienen 25 g (74 mol, 82 % d. t.) de un sólido incoloro.

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 12,55-12,24 (1H, ancho), 7,86 (2H, d), 7,72 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32 (2H, d), 3,84 (3H, s), 2,99-2,81 (2H, m), 2,78-2,55 (3H, m), 1,90-1,67 (2H, m).

ES (ESI): 338 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 8A

4-[4-(4-Cianofenil)-2-hidroximetil-butil]benzoato de metilo



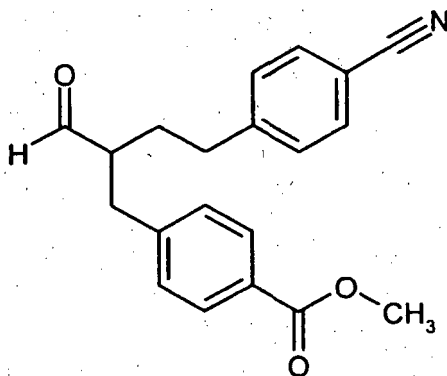
5 A una solución de 4,2 g (12,98 mmol) de 4-[2-carboxi-4-(4-cianofenil)butil]benzoato de metilo en 40 ml de THF se añaden gota a gota 26 ml (26 mmol) de una solución de complejo borano-THF 1 M a -15 °C y la mezcla se agita durante 3 h a esta temperatura. Después se añaden gota a gota de nuevo 13 ml (13 mmol) de solución de complejo borano-THF y se agita durante 30 min a -15 °C. Después de completar la reacción, se añade a la mezcla de reacción solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el disolvente se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y de nuevo se libera del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1; 150 g de gel de sílice). Se obtienen 3,1 g (90 % de pureza, 83 % d. t.) de un sólido incoloro.

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,88 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,46 (4H, t), 4,54 (1H, t), 3,83 (3H, s), 3,41 (2H, t), 2,80-2,55 (4H, m), 1,79-1,39 (3H, m).

ES (ESI): 324 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 9A

4-[4-(4-Cianofenil)-2-formil-butil]benzoato de metilo



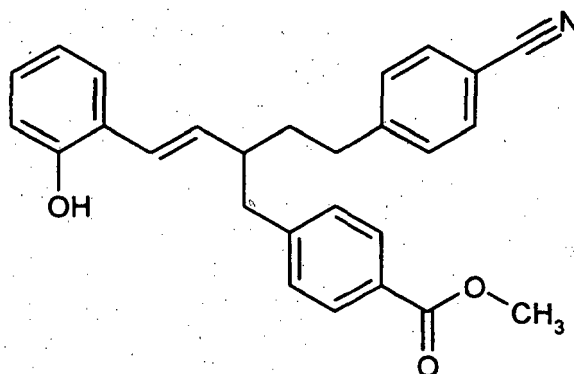
15 A una solución de 5,7 g (17,63 mmol) de [4-(4-cianofenil)-2-hidroximetil-butil]benzoato de metilo en 250 ml de diclorometano se añaden 4,56 g (21,15 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción se añaden aproximadamente 10 g de gel de sílice y el disolvente se elimina al vacío hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen 4,16 g (12,94 mol, 73 % d. t.) de un sólido incoloro.

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,68 (1H, s), 7,88 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,47 (4H, dd), 3,86 (3H, s), 3,14-3,02 (1H, m), 2,92-2,80 (1H, m), 2,78-2,54 (3H, m); 1,98-1,81 (1H, m), 1,76-1,60 (1H, m).

EM (IQD): 339 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

25 Ejemplo 10A

E-4-[2-[2-(4-Cianofenil)etil]-4-(2-hidroxifenil)-but-3-enil]benzoato de metilo



5 A una solución de 1820 mg (4,05 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 50 ml de THF exento de agua se añaden lentamente a 0 °C 5,9 ml (9,45 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se añaden lentamente a esta temperatura 1085 mg (3,38 mmol) de 4-[4-(4-cianofenil)-2-formilbutil]benzoato de metilo, disueltos en 40 ml de THF. Después de calentar a temperatura ambiente la solución de reacción se agita durante 12 h, después se añade algo de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 →2:1). Se obtienen 1150 mg

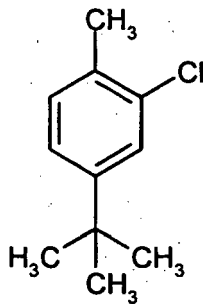
10 (2,79 mol, 83 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,39 (1H, s), 7,82 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,41-7,27 (5H, m), 7,01 (1H, t), 6,81-6,68 (2H, m), 6,45 (1H, d), 6,13-5,99 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,92-2,58 (5H, m), 1,86-1,56 (2H, m).

EM (IQD): 429 ($M+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 11A

15 4-terc-Butil-2-cloro-1-metilbenceno



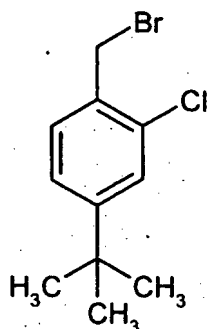
20 A una solución de 2 g (13,49 mmol) de 4-terc-butiltolueno se añaden 5,65 g (13,49 mmol) de tetracloroyodato de benciltri-metilamonio y se agita durante 24 horas a 70 °C. Después de enfriar, el precipitado se separa mediante filtración con succión y el filtrado se concentra. El residuo obtenido se purifica a través de gel de sílice (eluyente: ciclohexano). Se obtienen 1,53 g (8,4 mmol) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 1): $T_r = 5,27$ min;

EM (EI): $m/z = 182$ (M) $^+$.

Ejemplo 12A

Bromuro de 2-cloro-4-(terc-butil)bencilo



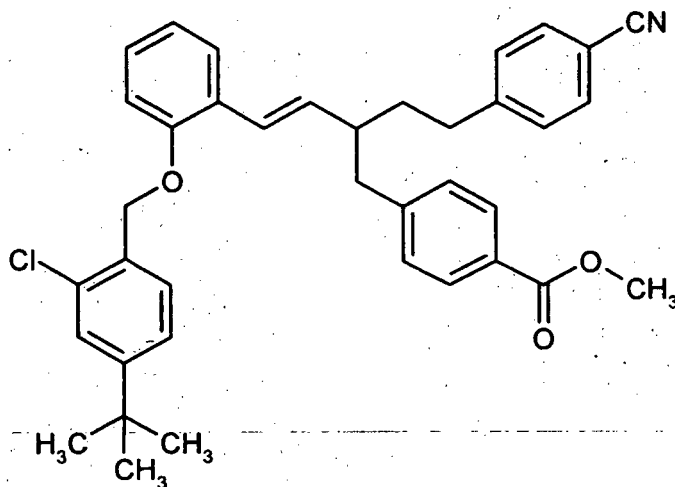
- 5 A una solución de 2 g (10,95 mmol) de 4-*tert*-butil-2-cloro-1-metilbenceno en 10 ml de tetraclorometano se añaden 1,75 g (9,85 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 10,8 mg (0,006 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo y la mezcla se agita durante 4 horas a reflujo. Después de enfriar, la preparación se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano). Se obtienen 2,1 g (38 % d. t.) del compuesto del título con una pureza del 52 %.

CG-EM (procedimiento 1): $T_r = 8,13$ min;

EM (EI): $m/z = 262$ (M+H)⁺.

Ejemplo 13A

- 10 4-{(3*E*)-4-[2-[(4-*tert*-Butil-2-clorobencil)oxi]fenil]-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo



- 15 A una solución de 450 mg (1,09 mmol) de 4-[(3*E*)-2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-(2-hidroxifenil)-but-3-en-1-il]benzoato de metilo en 10 ml de acetonitrilo seco se añaden 825,2 mg (1,64 mmol) de bromuro de 2-cloro-4-(*tert*-butil)bencilo y 453,4 mg (3,28 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 h a reflujo. A continuación, la preparación se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 518 mg (0,87 mol, 73,9 % d. t.) de una espuma incolora.

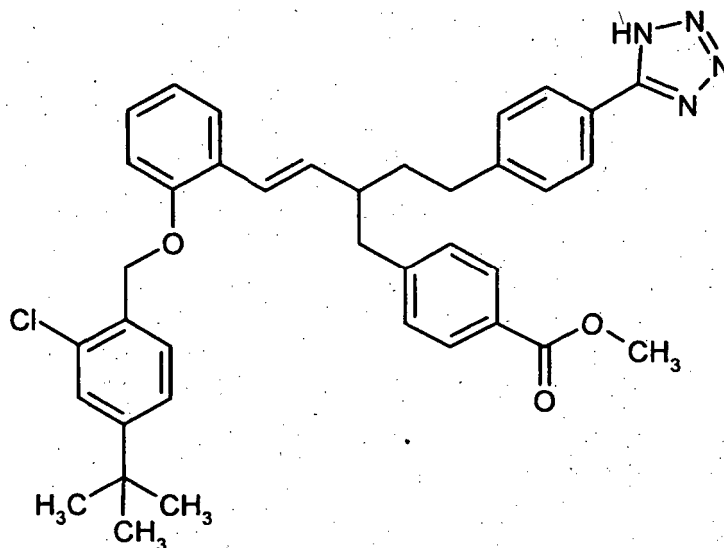
- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,91 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,43-7,34 (3H, m), 7,29-7,23 (1H, m), 7,23-7,14 (5H, m), 7,0-6,9 (2H, m), 6,67 (1H, d), 5,99 (1H, dd), 5,18-5,08 (2H, m), 3,88 (3H, s), 2,85-2,71 (3H, m), 2,66-2,54 (1H, m), 2,54-2,42 (1H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,71-1,59 (1H, m), 1,31 (9H, s).

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 3,46$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 592$ (M+H)⁺.

Ejemplo 14A

- 4-{(3*E*)-4-[2-[(4-*tert*-Butil-2-clorobencil)oxi]fenil]-2-[2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo



5 A una solución de 478 mg (0,81 mmol) de 4-((3E)-4-{2-[(4-tert-butil-2-clorobencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo en 10 ml de tolueno se añaden 1116 mg (9,69 mmol) de azida de trimetilsililo y 351 mg (1,21 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y después se calienta 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:2). Se obtienen 144 mg (0,23 mol, 28 % d. t.) de una espuma blanca.

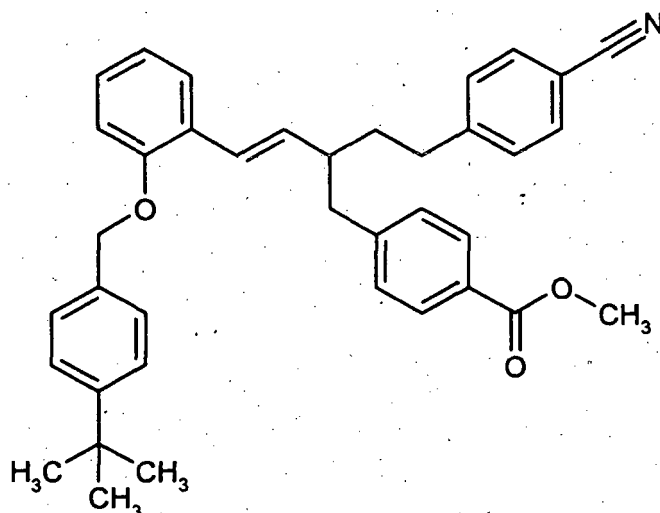
10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,9 (2H, d), 7,81 (2H, d), 7,48-7,24 (8H, m), 7,24-7,14 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,92 (1H, t), 6,48 (1H, d), 6,11 (1H, dd), 5,1 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,93-2,82 (1H, m), 2,80-2,57 (3H, m), 1,88-1,74 (1H, m), 1,74-1,57 (2H, m).

CL-EM (procedimiento 2): T_r = 3,28 min;

EM (ESIpos): m/z = 635 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 15A**

4-((3E)-4-{2-[(4-tert-Butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo



20 A una solución de 2 g (3,6 mmol) de E-4-[2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-(2-hidroxifenil)-but-3-en-1-il]benzoato de metilo (ejemplo 17a) en 8 ml de acetonitrilo seco se añaden 2,20 g (9,71 mmol) de bromuro de 4-(tert-butil)bencilo y 2,02 g (14,59 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 h a reflujo. A continuación, la

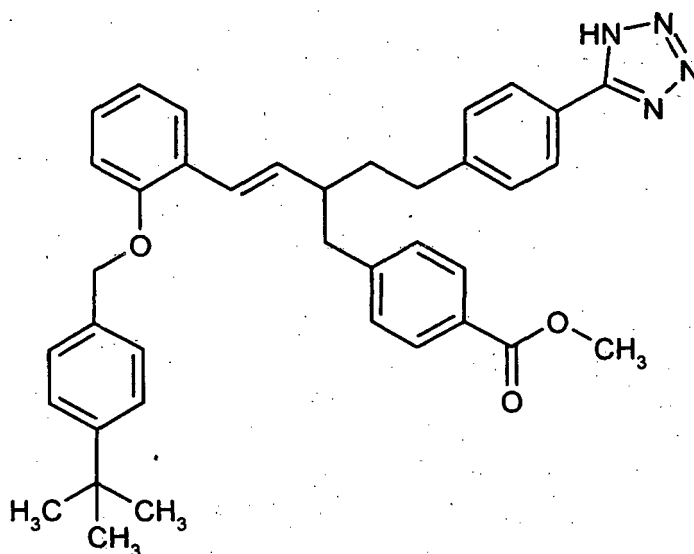
preparación se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se aíslan 1,9 g (3,30 mmol, 97 % de pureza, 92 % d. t.) de un aceite.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,94-7,89 (2H, m), 7,49-7,30 (7H, m), 7,21-7,12 (5H, m), 6,97-6,90 (2H, m), 6,68-7,62 (1H, m), 5,06-5,02 (2H, m), 3,89 (3H, s), 2,83-2,69 (3H, m), 2,65-2,39 (2H, m), 1,86-1,59 (2H, m), 1,33 (9H, s).

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 3,37$ min; $m/z = 575$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 557 (M^+).

Ejemplo 16A

4- $\{(3E)\text{-}4\text{-}\{2\text{-}[(4\text{-}t\text{-}butylbencil)oxy]fenil\}\text{-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-}(1H\text{-}tetrazol\text{-}5\text{-}il)etil)but\text{-}3\text{-}en\text{-}1\text{-}il]\}benzoato\ de\ metilo$



10

A una solución de 1000 mg (1,79 mmol) de 4- $\{(3E)\text{-}4\text{-}\{2\text{-}[(4\text{-}t\text{-}butylbencil)oxy]fenil\}\text{-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-}cyanofenil)etil]but\text{-}3\text{-}en\text{-}1\text{-}il]\}benzoato\ de\ metilo$ en 10 ml de tolueno se añaden 2851 mg (24,7 mmol) de azida de trimetilsililo y 618 mg (2,47 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y se calienta 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 \rightarrow 1:2). Se obtienen 648 mg (1,08 mol, 60 % d. t.) de un aceite incoloro.

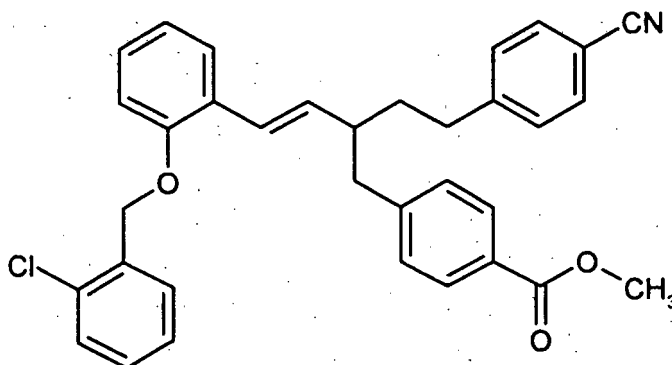
15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 16,75 (1H, ancho), 7,92 (2H, d), 7,83 (2H, d), 7,42-7,25 (9H, m), 7,18 (1H, t), 7,04 (1H, d), 6,9 (1H, t), 6,5 (1H, d), 6,12 (1H, dd), 5,05 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,93-2,86 (1H, m), 2,8-2,7 (2H, m), 2,69-2,59 (1H, m), 1,89-1,78 (1H, m), 1,75-1,58 (2H, m), 1,22 (9H, s).

20

Ejemplo 17A

4- $\{(3E)\text{-}4\text{-}\{2\text{-}[(2\text{-}Clorobencil)oxy]fenil\}\text{-}2\text{-}[2\text{-}(4\text{-}cyanofenil)etil]but\text{-}3\text{-}en\text{-}1\text{-}il]\}benzoato\ de\ metilo$



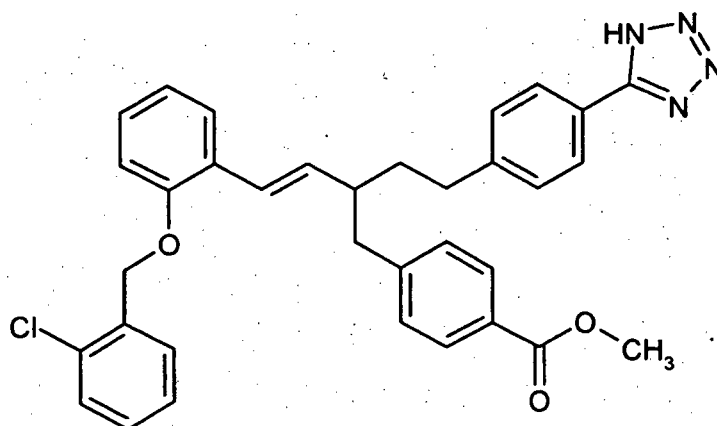
- 5 A una solución de 200 mg (0,49 mmol) de 4-[(3E)-2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-(2-hidroxifenil)-but-3-en-1-il]benzoato de metilo en 10 ml de acetonitrilo seco se añaden 149,8 mg (0,73 mmol) de bromuro de 2-clorobencilo y 201 mg (1,46 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 h a reflujo. A continuación, la preparación se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 94 mg (0,17 mol, 36 % d. t.) de una espuma incolora.

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 3,28$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 536$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 18A

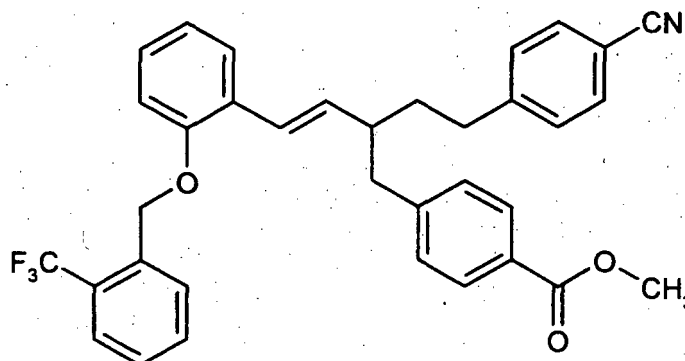
- 10 4-[(3E)-4-{2-[(2-Clorobencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)etil]but-3-en-1-il}]benzoato de metilo



- 15 A una solución de 94 mg (0,18 mmol) de 4-[(3E)-4-{2-[(2-clorobencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il}]benzoato de metilo en 2 ml de tolueno se añaden 303 mg (2,63 mmol) de azida de trimetilsililo y 65,7 mg (0,26 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y se calienta 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (1/1)). Se obtienen 95 mg (0,16 mol, 78,4 % d. t.) de una espuma incolora.
- 20 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7,83 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,52-7,38 (4H, m), 7,24-7,1 (6H, m), 7,0-6,9 (2H, m), 6,71 (1H, d), 5,06 (1H, dd), 5,18 (2H, s), 3,92 (3H, s), 2,87-2,51 (5H, m), 2,5-2,35 (1H, m).

Ejemplo 19A

- 4-[(3E)-2-[2-(4-Cianofenil)etil]-4-(2-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)]but-3-en-1-il]benzoato de metilo



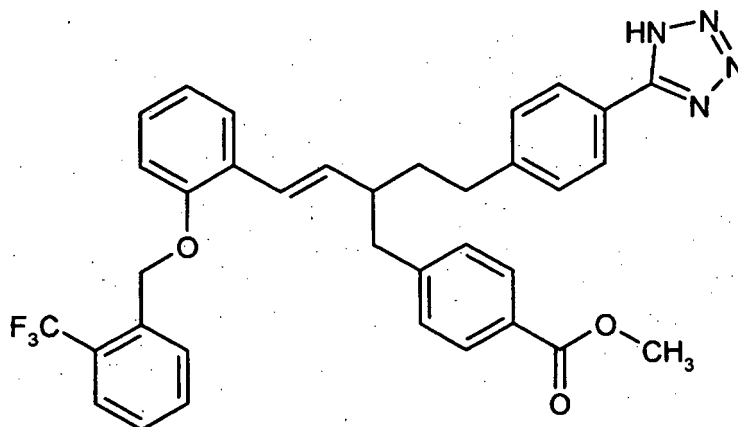
- 25 A una solución de 438 mg (0,49 mmol) de 4-[(3E)-2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-(2-hidroxifenil)-but-3-en-1-il]benzoato de metilo en 20 ml de acetonitrilo seco se añaden 382 mg (1,6 mmol) de bromuro de 2-trifluorometilbencilo y 441,3 mg (3,19 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación, la

preparación se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 181 mg (0,32 mol, 31,3 % d. t.) de una espuma incolora.

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,91 (2H, d), 7,71 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,47 (3H, d), 7,4 (1H, d), 7,22-7,15 (5H, m), 6,98 (1H, t), 6,88 (1H, d), 6,66 (1H, d), 6,0 (1H, dd), 5,28 (2H, s), 3,88 (3H, s), 2,82-2,71 (3H, m), 2,68-2,42 (2H, m), 1,89-1,72 (1H, m), 1,72-1,62 (1H, m).

Ejemplo 20A

4-((3E)-2-[2-(4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)etil]-4-([2-(trifluorometil)encil]oxi)fenil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo



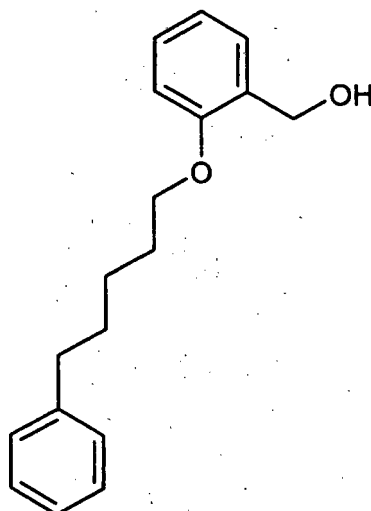
10 A una solución de 212 mg (0,26 mmol) de 4-((3E)-2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-([2-(trifluorometil)encil]oxi)fenil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo en 3 ml de tolueno se añaden 450 mg (3,91 mmol) de azida de trimetilsililo y 97,3 mg (0,39 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y se calienta 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se
15 concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (1:1)). Se obtienen 120 mg (0,19 mol, 75 % d. t.) de una espuma incolora.

CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,23$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 613$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 21A

20 [2-(5-Fenilpentiloxi)fenil]metanol



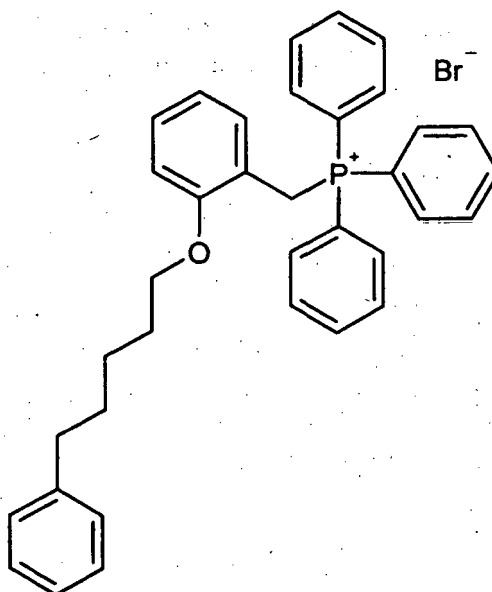
5 A una solución de 10 g (80,56 mmol) de alcohol 2-hidroxibencílico en 200 ml de acetonitrilo seco se añaden 27,45 g (120,83 mmol) de (5-bromopentil)benceno y 12,25 g (88,61 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta a reflujo durante 12 horas. A continuación, la preparación se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (10:1). Se obtienen 18,7 g (81 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,38 (1H, d), 7,31-7,10 (6H, m), 6,91 (2H, t), 4,92 (1H, t), 4,50 (2H, d), 3,95 (2H, t), 2,59 (2H, t), 1,81-1,68 (2H, m), 1,67-1,55 (2H, m), 1,52-1,36 (2H, m).

EM (CI): 288 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 270 (M^+).

10 **Ejemplo 22A**

Bromuro de trifenil-[2-(5-fenilpentiloxi)bencil]-fosfonio



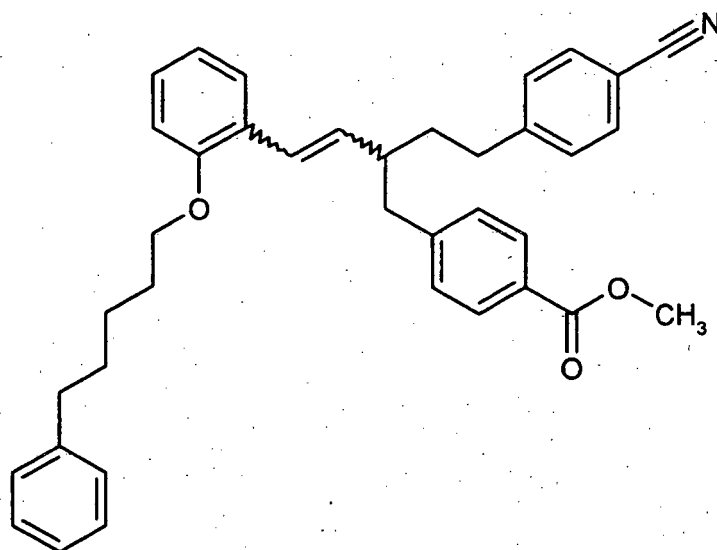
15 A una solución de 18,7 g (69,16 mmol) de [2-(5-fenilpentiloxi)fenil]metanol en 120 ml de acetonitrilo se añaden 22,55 g (65,71 mmol) de bromuro de trifenilfosfonio y se calienta 3 horas a reflujo. A continuación, la solución de reacción se concentra a sequedad. Se obtienen 36,6 g (61,45 mmol, 83 % d. t.) de un producto cristalino, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,89 (3H, t), 7,78-7,66 (6H, m), 7,64-7,52 (6H, m), 7,32-7,24 (3H, m), 7,21-7,12 (3H, m), 7,01 (1H, d), 6,89-6,77 (2H, m), 4,90 (2H, d), 3,44 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,59-1,46 (2H, m), 1,38-1,25 (2H, m), 1,23-1,12 (2H, m).

20 ES (ESI): 515 (M^+-Br).

Ejemplo 23A

4-((3E/Z)-2-[2-(4-Cianofenil)etil]-4-[2-([5-fenilpentil)oxi]fenil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo



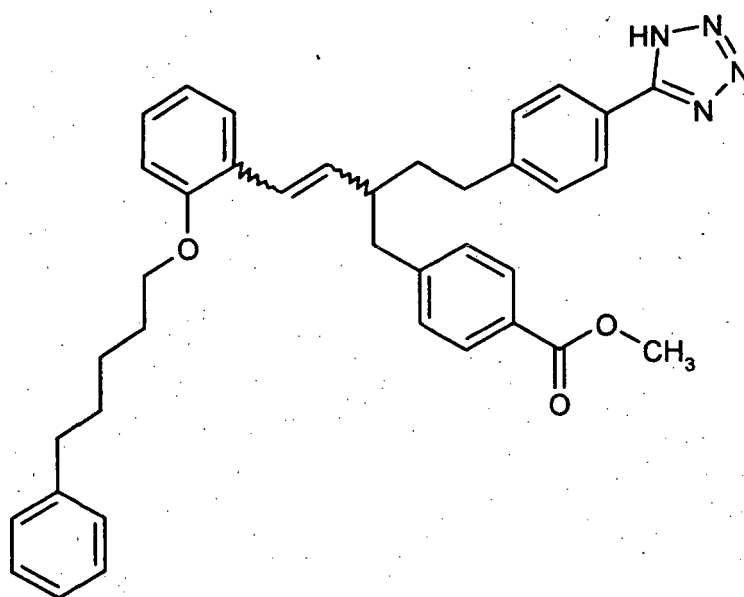
5 A una solución de 1,8 g (3,02 mmol) de bromuro de trifenil-{2-[(5-fenilpentil)oxi]bencil}-fosfonio en 30 ml de THF se añaden lentamente a 0 °C 2,36 ml (3,78 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican rápidamente a esta temperatura 810 mg (2,52 mmol) de 4-[4-(4-cianofenil)-2-formil-butil]benzoato de metilo en 10 ml de THF y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. Después de calentar a temperatura ambiente la solución de reacción se agita durante 3 h adicionales, después se añade solución de cloruro de amonio y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (10:1). Se obtienen 1,27 g (2,28 mol, 90 % d. t.) del compuesto del título en forma de una espuma sólida.

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): (*E/Z* = 3,6:1) 7,9 (1,6H; d), 7,8 (0,36H, d), 7,52 (1,6H, d), 7,44 (0,36H, d), 7,37-7,31 (1H, m), 7,31-7,02 (9H, m), 6,99-6,62 (3H, m), 6,54 (1H, d), 6,01-5,89 (1,6H, m), 5,45-5,36 (0,36H, m), 4,0-3,91 (2H, t), 3,9 (3H, s), 2,88-2,7 (3H, m), 2,7-2,55 (4H, m), 2,54-3,39 (1H, m), 1,9-1,6 (7H, m), 1,59-1,45 (2H, m).

EM (IQD): $m/z = 575$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

15 **Ejemplo 24A**

4-((3*E/Z*)-4-[2-[(5-Fenilpentil)oxi]fenil]-2-[2-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]etil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo



A una solución de 160 mg (0,26 mmol) de 4-((3*E/Z*)-2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-[2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo en 5 ml de tolueno se añaden 0,57 ml (4,3 mmol) de azida de trimetilsililo y 107 mg (0,43 mmol)

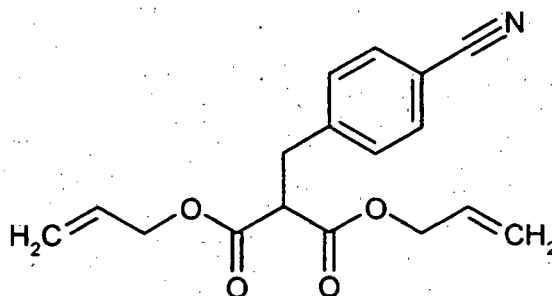
de óxido de di-n-butilestaño y se calienta durante 12 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen 138 mg (0,23 mol, 73,6 % d. t.) de un aceite incoloro.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 3,37$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 601$ (M+H)⁺.

Ejemplo 25A

10 2-(4-Cianobencil)malonato de dialilo



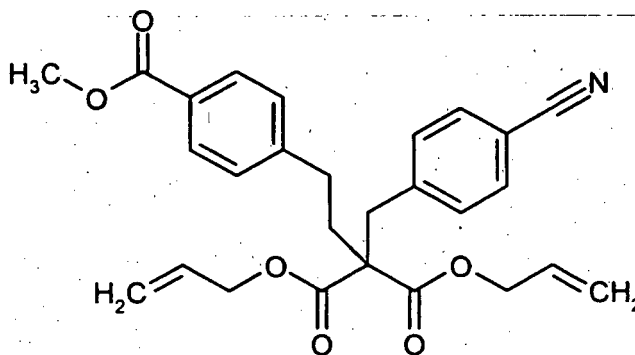
15 A una solución de 121,5 g (659 mol) de malonato de dialilo en 1,5 litros de dioxano se añaden en porciones a 0 °C 19,79 g (494 mmol) de hidruro de sodio (precaución: evolución de hidrógeno). Después de calentar a temperatura ambiente, la preparación se agita durante 1 h a 40 °C. A continuación se añaden gota a gota lentamente 50 g (0,329 mol) de 4-clorometilbenzonitrilo, disuelto en 500 ml de dioxanos, y la solución de reacción se agita después a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte sobre 1200 ml de agua. A este respecto, debe tenerse en cuenta que el valor del pH sea < 7 (dado el caso se dosifican unos pocos ml de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 2). La preparación se extrae después tres veces con éster etílico del ácido acético, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se elimina al vacío hasta sequedad. A continuación se elimina mediante destilación a alto vacío el exceso de malonato de dialilo (punto de ebullición: 57 °C, 0,074 hPa). El residuo de destilación se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo (20:1). Se obtienen 67 g (0,26 mol, 67 % d. t.) de un sólido incoloro.

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,77 (2H, d), 7,48 (2H, d), 5,90-5,73 (2H, m), 5,29-5,13 (4H, m), 4,64-4,50 (4H, m), 4,09 (1H, t), 3,21 (2H, d).

25 EM (IQD): 317 (M+NH₄⁺).

Ejemplo 26A

2-(4-Cianobencil)-2-[2-(4-metoxicarbonilbencil)etil]malonato de dialilo



30 A una solución de 48,53 g (162,14 mmol) de 2-(4-cianobencil)malonato de dialilo en 180 ml de DMF se añaden en porciones a 0 °C 7,13 g (178,36 mmol) de hidruro de sodio. A continuación se deja que la solución de reacción

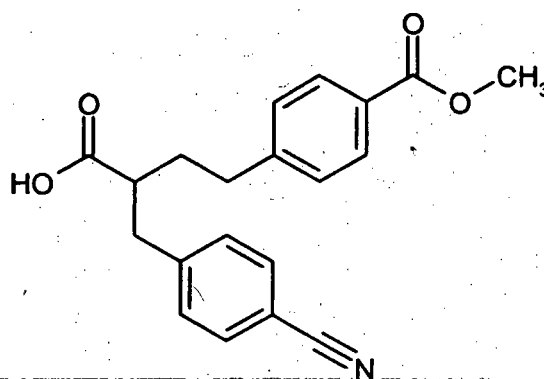
alcanza la temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Después, la solución de reacción se enfría de nuevo a 0 °C, se añaden 55 g (194,6 mmol) de 4-(2-brometil)benzoato de metilo [N° CAS 136333-97-6] en 195 ml de DMF y se agita durante 30 min a esta temperatura. La preparación se agita después a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añade gota a gota agua, se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se concentra al vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo (10:1). Se obtienen 33,4 g (72,37 mol, 44 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,89 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32 (2H, d), 5,97-5,81 (2H, m), 5,38-5,20 (4H, m), 4,61 (4H, d), 3,82 (3H, s), 3,39 (2H, s), 2,77-2,61 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m).

EM (IQD): 479 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 27A

4-[3-Carboxi-4-(4-cianofenil)butil]benzoato de metilo



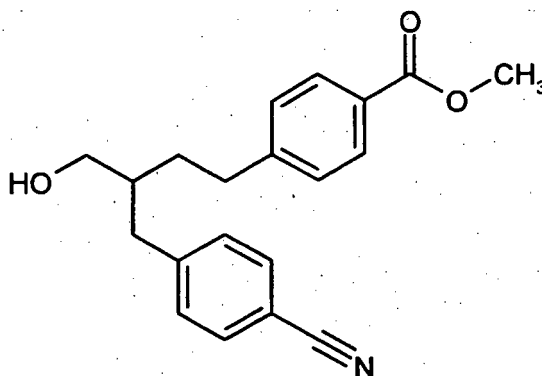
A una solución de 7,5 g (16,25 mmol) de 2-(4-cianofenil)-2-[2-(4-metoxicarbonilfenil)atril]malonato de dialilo, 0,3 g (1,14 mmol) de trifetilfosfina y 70 mg de acetato de paladio en 170 ml de dioxano a temperatura ambiente se añade una solución de 7,5 ml (53,6 mmol) de trietilamina y 1,5 ml (40,6 mmol) de ácido fórmico en 170 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 2 h a 100 °C. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfría y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae después tres veces con acetato de etilo, a continuación las fases orgánicas se combinan, se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentra al vacío. Se obtienen 5,48 g (89 % d. t., 89 % de pureza) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 12,55-12,29 (1H, ancho), 7,88 (2H, d), 7,74 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31 (2H, d), 3,83 (3H, s), 2,99-2,83 (2H, m), 2,79-2,56 (3H, m), 1,93-1,67 (2H, m).

EM (IQD): 355 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 28A

4-[3-(4-Cianobencil)-4-hidroxi-butil]benzoato de metilo



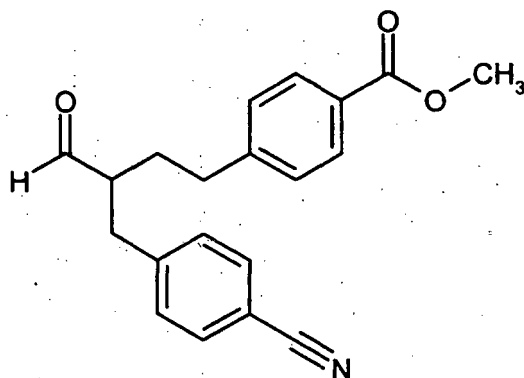
A una solución de 8 g (23,71 mmol) de 4-[3-carboxi-4-(4-cianofenil)butil]benzoato de metilo en 200 ml de THF se añaden gota a gota 47,43 ml (47,43 mmol) de una solución de complejo borano-THF 1 M a -10°C. Después de calentar a -5 °C se agita a esta temperatura durante 4 h. Después de completar la reacción, se añade a la mezcla de reacción solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el disolvente se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y de nuevo se libera del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:10). Se obtienen 5,8 g (98 % de pureza, 74 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,86 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (2H, d), 4,60 (1H, t), 3,83 (3H, s), 3,32 (2H, t), 2,81-2,57, (4H, m), 1,79-1,56 (2H, m), 1,54-1,39 (1H, m).

EM (IQD): 341 (M+NH₄⁺).

Ejemplo 29A

4-[3-(4-Cianobencil)-4-oxo-butil]benzoato de metilo



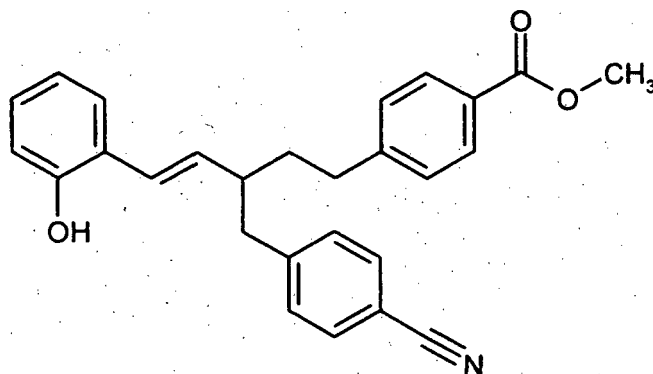
A una solución de 400 mg (1,24 mmol) de 4-[3-(4-cianobencil)-4-hidroxibutil]benzoato de metilo en 7 ml de diclorometano se añaden 320 mg (1,48 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción se añade aproximadamente 1 g de gel de sílice y el disolvente se elimina al vacío hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 →4:1). Se obtienen 302 mg (90 % de pureza, 69 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,68 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,31 (2H, d), 3,86 (3H, s), 3,16-3,03 (1H, m), 2,94-2,81 (1H, m), 2,80-2,55 (3H, m), 1,99-1,81 (1H, m), 1,78-1,61 (1H, m).

EM (IQD): 339 (M+NH₄⁺).

Ejemplo 30A

(4E)-4-[3-(4-Cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)pent-4-enil]benzoato de metilo



25

A una solución de 1820 mg (4,05 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 10 ml de THF exento de agua se añaden lentamente a 0 °C 5,91 ml (9,45 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 1085 mg (3,38 mmol) de 4-[3-(4-cianobencil)-4-oxobutil]benzoato de metilo, disueltos en 10 ml de THF. Después de calentar a temperatura ambiente, la solución de

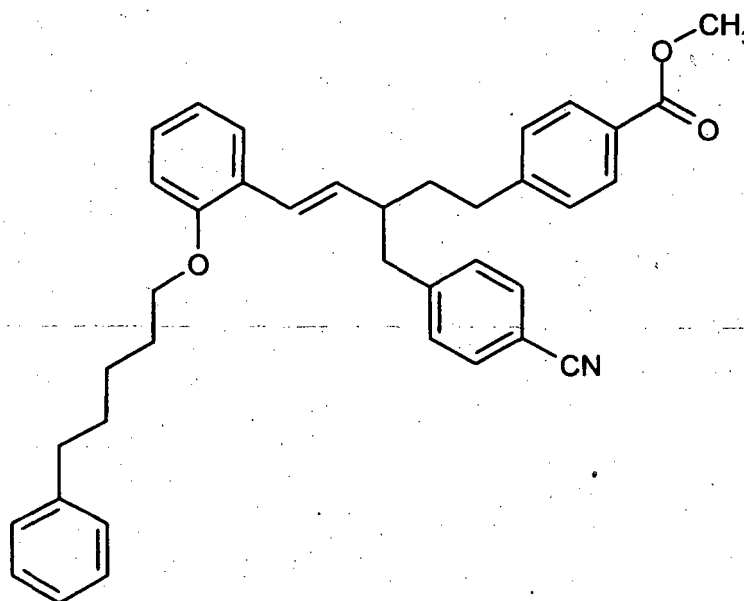
reacción se agita durante 12 h, después se añade algo de agua y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 2:1). Se obtienen 1150 mg (2,79 mol, 83 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,47 (1H, s), 7,88 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,42-7,27 (5H, m), 7,01 (1H, t), 6,81-6,68 (2H, m), 6,45 (1H, d), 6,12-6,00 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,42 (2H, m), 2,95-2,56 (3H, m), 1,88-1,56 (2H, m).

EM (IQD): 429 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 31A

10 4-((4E)-3-(4-Cianobencil)-5-{2-[fenilpentil]oxi}fenil}pent-4-en-1-il)benzoato de metilo



A una solución de 300 mg (0,73 mmol) de (4E)-4-[3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)pent-4-enil]benzoato de metilo en 30 ml de acetonitrilo seco se añaden 198,72 mg (0,87 mmol) de (5-bromopentil)benceno y 151 mg (1,09 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación, la preparación se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (7:3)). Se obtienen 295 mg (0,53 mol, 72,6 % d. t.) de un aceite incoloro.

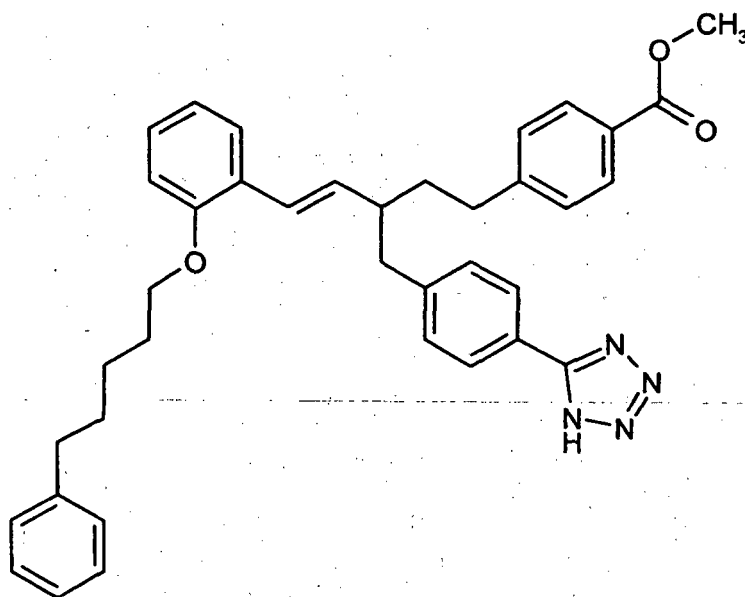
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,83 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,4-7,33 (2H, m), 7,29 (2H, d), 7,27-7,21 (2H, m), 7,2-7,1 (5H, m), 6,95-6,83 (2H, m), 6,44-6,35 (1H, m), 6,11-6,03 (1H, m), 3,95-3,83 (2H, m), 3,79 (3H, s), 2,91-2,79 (1H, m), 2,79-2,57 (3H, m), 2,57-2,39 (4H, m), 1,84-1,73 (1H, m), 1,72-1,5 (6H, m).

CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,57$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 558$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 32A

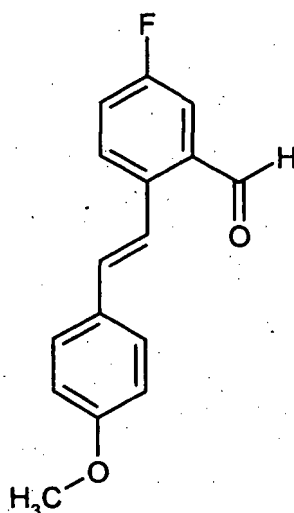
25 4-((4E)-5-{2-[(5-Fenilpentil)oxi]fenil}-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il)benzoato de metilo



- 5 A una solución de 295 mg (0,53 mmol) de 4-((4*E*)-3-(4-cianobencil)-5-[2-[fenilpentil]oxi]fenil}pent-4-en-1-il)benzoato de metilo en 20 ml de tolueno se añaden 1,05 ml (7,93 mmol) de azida de trimetilsililo y 198 mg (0,43 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño y se calienta durante 12 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen 284 mg (0,47 mol, 89 % d. t.) de una espuma blanca.
- 10 CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,40$ min; EM (ESIpos): $m/z = 601$ (M+H)⁺.

Ejemplo 33A

E-5-Fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)vinil]benzaldehído



- 15 A una solución de 10 g (49,26 mmol) de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído en 200 ml de DMF seco se añaden en atmósfera de argón 7,27 g (54,18 mmol) de 4-metoxiestireno, 1,5 g (4,93 mmol) de tri-2-tolilfosfina, 330 mg (1,48 mmol) de acetato de paladio (II) y 10,3 ml (73,89 mmol) de trietilamina y se agita durante 12 h a 100 °C. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en 100 ml de agua y se extrae tres veces con dietiléter con 50 ml cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentra a sequedad y el

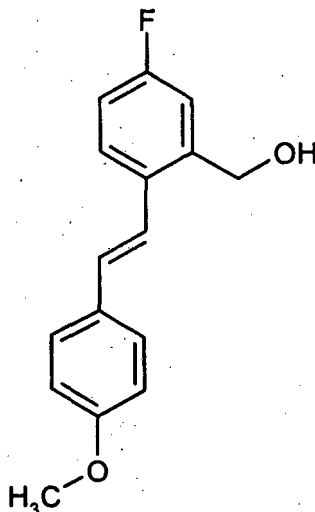
residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 7,79 g (55 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,40 (1H, s), 8,01-7,89 (2H, m), 7,68-7,49 (4H, m), 7,22 (1H, d), 6,99 (2H, d), 3,80 (3H, s).

5 EM (IQD): 274 ($M+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 34A

E-{5-Fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)vinil]fenil}metanol



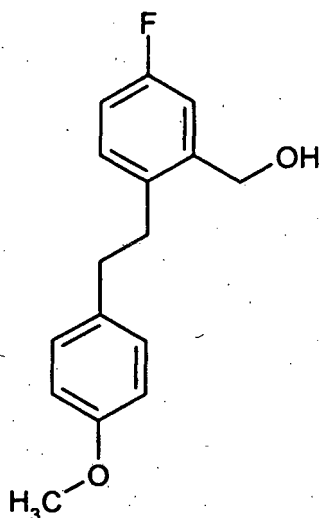
10 A una solución de 7,79 g (30,40 mmol) de *E*-5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)vinil]benzaldehído en 500 ml de metanol se añaden a 0 °C en porciones 1,73 g (45,60 mmol) de borohidruro de sodio y se agita a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la preparación se concentra a sequedad y el residuo se recoge en agua y diclorometano. La fase acuosa se extrae aún dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 →1:1). Se obtienen 6,8 g (85 % d. t.) de un sólido incoloro.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,71 (1H, m), 7,54 (2H, d), 7,27-7,12 (2H, m), 7,11-6,99 (2H, m), 6,97 (2H, d), 5,47 (1H, t), 4,67 (2H, d), 3,79 (3H, s).

CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 2,49$ min; $m/z = 259$ ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 35A

20 {5-Fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}metanol



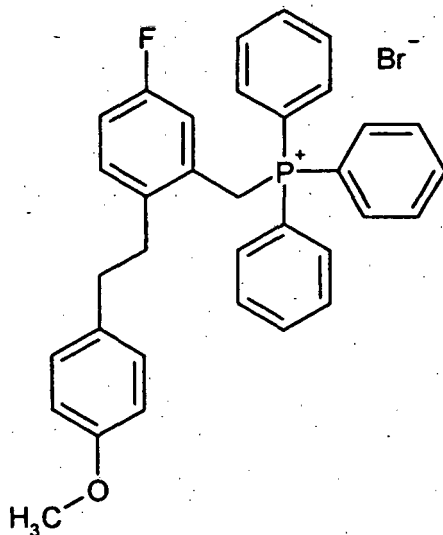
5 Una solución de 6,8 g (26,33 mmol) de *E*-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)vinil]fenil}metanol y 0,5 g de paladio al 10 % sobre carbón en 50 ml de metanol y 250 ml de etanol se hidrogena a temperatura ambiente durante 1 h a presión normal. Después de terminar la reacción, la preparación se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra a continuación a sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1 → 1:1). Se obtienen 5,95 g (87 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,21-7,09 (4H, m), 6,97 (1H, t), 6,83 (2H, d), 5,24 (1H, t), 4,51 (2H, d), 3,72 (3H, s), 2,81-2,68 (4H, m).

CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 2,49$ min; $m/z = 278$ ($M+\text{NH}_4^+$)

10 **Ejemplo 36A**

Bromuro de {5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]bencil}trifenilfosfonio

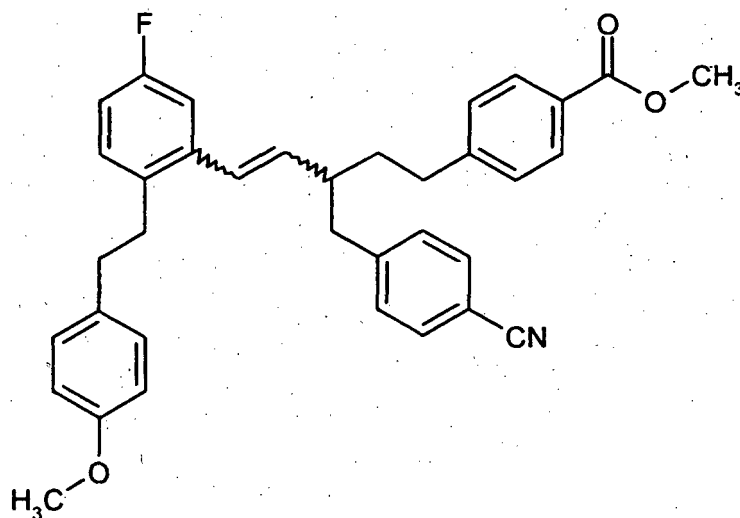


15 A una solución de 5,95 g (22,86 mmol) de {5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}metanol en 130 ml de acetonitrilo se añaden 7,45 g (21,71 mmol) de bromuro de trifenilfosfonio y se calienta 3 horas a reflujo. A continuación la solución de reacción se concentra hasta sequedad y el aceite resultante se tritura en dietiléter. A este respecto el producto cristaliza como un sólido blanco. Después de filtración, el sólido se seca a 50 °C en una estufa de secado durante la noche. Se obtienen 11,5 g (77 % d.t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,92 (3H, t), 7,81-7,69 (6H, m), 7,68-7,57 (6H, m), 7,30-7,21 (1H, m), 7,19-7,08 (1H, m), 6,94 (2H, d), 6,81 (2H, d), 6,70-6,58 (1H, m), 4,94 (2H, d), 3,71 (3H, s), 2,57-2,46 (2H, t), 2,18 (2H, t).

20 **Ejemplo 37A**

4-((4*E/Z*)-3-(4-Cianobencil)-5-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}pent-4-en-1-yl)-benzoato de metilo

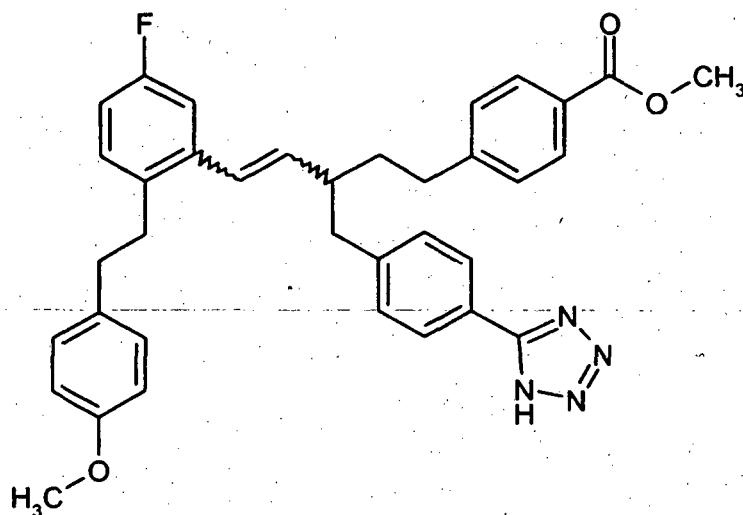


5 A una solución de 1,5 g (4,67 mmol) de bromuro de de {5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]bencil}trifenilfosfonio se añaden lentamente a 0 °C 4,38 ml (7 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 3,280 g (5,6 mmol) de 4-[3-(4-cianobencil)-4-oxobutil]benzoato de metilo. Después de calentar a temperatura ambiente la solución de reacción se agita durante 12 h, después se añade algo de agua y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 50:1 →20:1). Se obtienen 2,17 g (3,9 mol, 84 % d. t.) de una espuma blanca.

EM (ESIpos): $m/z = 548 (M+H)^+$.

Ejemplo 38A

4-((4*E/Z*)-5-{5-Fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il)benzoato de metilo

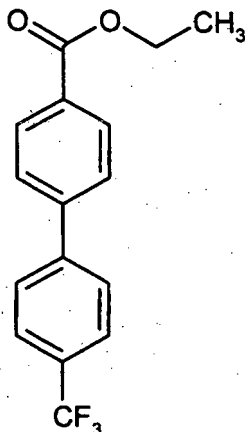


15 A una solución de 600 mg (1,1 mmol) de 4-((4*E/Z*)-3-(4-cianobencil)-5-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}pent-4-en-1-yl)-benzoato de metilo en 30 ml de tolueno se añaden 2,18 ml (16,43 mmol) de azida de trimetilsililo y 409 mg (1,64 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y se calienta durante 12 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el filtrado se concentra a sequedad. Se obtienen 642 mg (1,01 mol, 99 % d. t.) de una espuma blanca.

CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,19$ min; EM (ESIpos): $m/z = 591 (M+H)^+$.

Ejemplo 39A

4'-Trifluorometil-bifenil-4-carboxilato de etilo



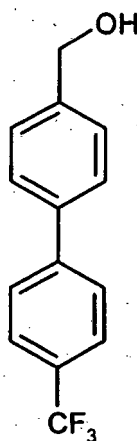
5 Se disuelven 7 g (30,56 mmol) de 4-bromobenzoato de etilo en 60 ml de 1,2-dimetoxietano y se añaden en atmósfera de argón 6,96 g (36,67 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 271 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y 40,7 ml de una solución de carbonato de sodio 2 M en agua. La mezcla de reacción se agita a continuación a reflujo durante 12 h. Después, la preparación se enfría, se filtra a través de un 1 g de Extrelut, se lava con diclorometano y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 2: 1). Se obtienen 6,31 g (21,4 mol, 70 % d. t.) de un sólido incoloro.

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

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

Ejemplo 40A

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



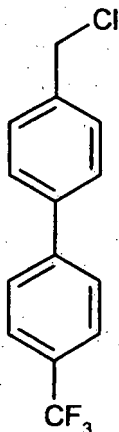
15 A una solución de 6,24 g (21,21 mmol) de 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxilato de etilo en 60 ml de THF seco se añaden gota a gota a 0 °C 12,73 ml (12,73 mmol) de una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF. Después de completar la reacción, se añade a la preparación solución saturada de cloruro de aminorio, se recoge en acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se elimina al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (5:1). Se obtienen 5,1 g (20,21 mol, 95 % d. t.) de un sólido incoloro.

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

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

Ejemplo 41A

4-Clorometil-4'-trifluorometil-bifenilo



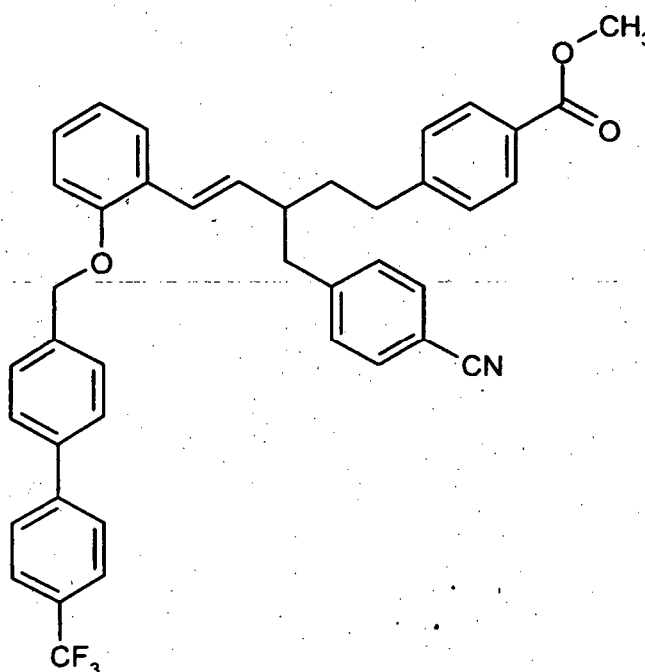
5 A una solución de 5,0 g (19,82 mmol) de (4'-trifluorometil-bifenil-4-il)metanol en 40 ml de cloroformo se añaden 2,89 ml (39,65 mmol) de cloruro de tionilo, disuelto en 10 ml de cloroformo, y se agita durante 10 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentra a sequedad, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con solución saturada de carbonato de sodio. A continuación, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y después de filtración se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 5,26 g (19,43 mol, 98 % d. t.) de un sólido incoloro.

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

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

Ejemplo 42A

4-[(4E)-3-(4-Cianobencil)-5-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)pent-4-en-1-il]-benzoato de metilo



15

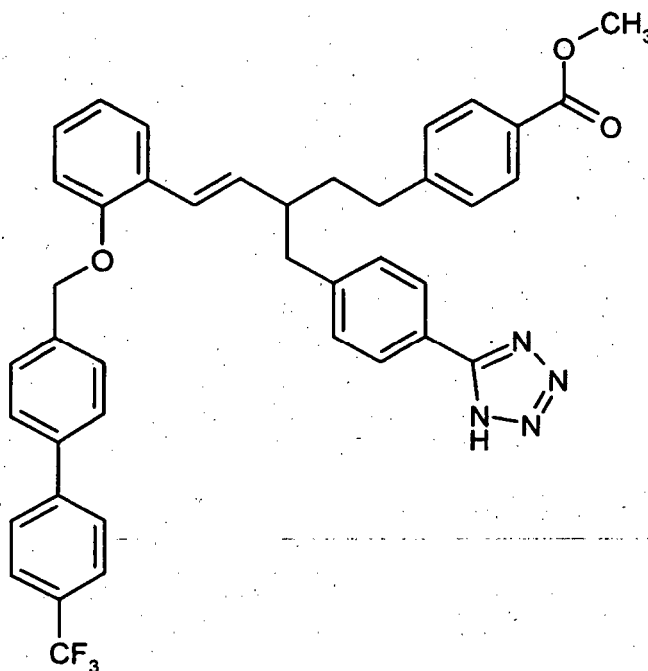
A una solución de 300 mg (0,73 mmol) de 4-[(4E)-3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)pent-4-en-1-il]benzoato de metilo en 30 ml de acetonitrilo seco se añaden 236,8 mg (0,87 mmol) de (4-bromometil)-4'-(trifluorometil)bifenilo y 151 mg (1,09 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación, la

preparación se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 331 mg (0,51 mol, 70 % d. t.) de un sólido incoloro.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,57$ min; EM (ESIpos): $m/z = 646$ (M+H)⁺.

Ejemplo 43A

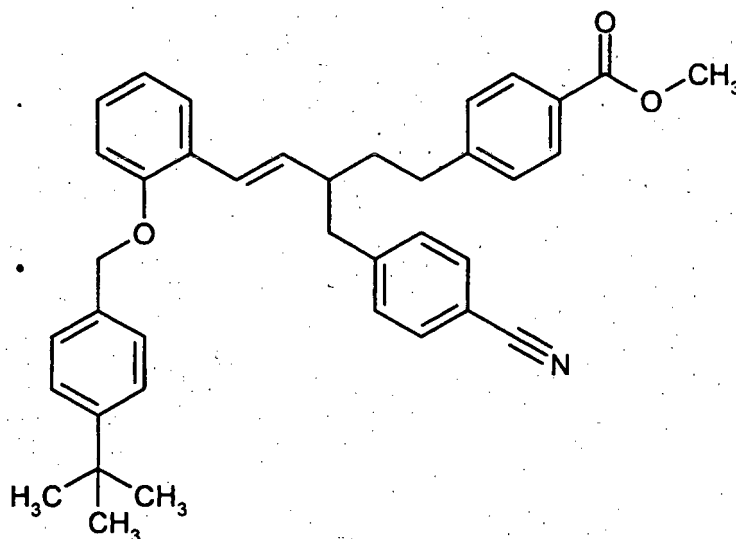
4-[(4E)-3-[4-(1H-Tetrazol-5-il)bencil]-5-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)pent-4-en-1-il]-benzoato de metilo



- 10 A una solución de 295 mg (0,53 mmol) de 4-[(4E)-3-(4-cianobencil)-5-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)pent-4-en-1-il]-benzoato de metilo en 20 ml de tolueno se añaden 1,33 ml (9,99 mmol) de azida de trimetilsililo y 249 mg (0,43 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y se calienta durante 12 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio.
- 15 Después de la filtración el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen 387 mg (0,56 mol, 64 % d. t.) de una espuma blanca. CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,42$ min; EM (ESIpos): $m/z = 689$ (M+H)⁺.

Ejemplo 44A

4-[(4E)-5-{2-[(4-terc-Butilbencil)oxi]fenil}-3-(4-cianobencil)pent-4-en-1-il]benzoato de metilo



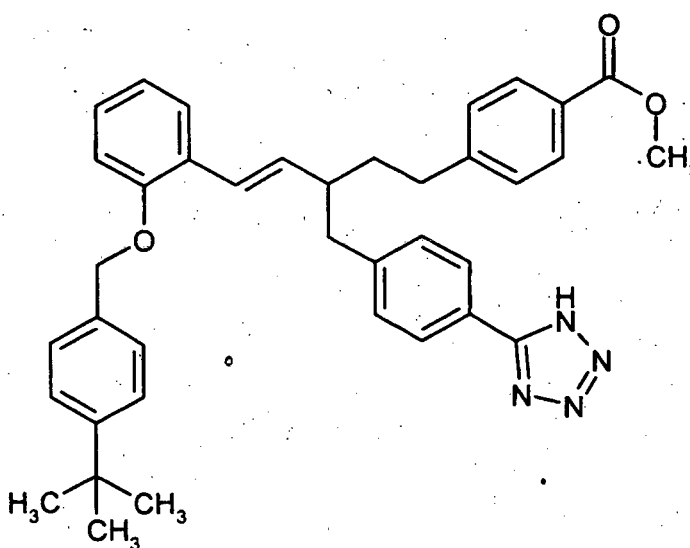
5 A una solución de 1,4 g (3,13 mmol, al 92 %) de *E*-4-[3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)pent-4-enil]benzoato de metilo en 7 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,42 g (6,26 mmol) de bromuro de 4-(terc-butil)bencilo y 1,30 g (9,39 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación, la preparación se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía directa en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, después 1:5). Se obtienen 1,85 g (3,32 mmol, 93 % de pureza, 98 % d. t.) de un aceite.

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,94-7,88 (2H, m), 7,52-7,14 (12H, m), 6,97-6,89 (2H, m), 6,67-6,57 (1H, m), 6,02-5,92 (1H, m), 5,05-5,02 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,85-2,67 (3H, m), 2,67-2,55 (1H, m), 2,54-2,42 (1H, m), 1,88-1,61 (2H, m), 1,33 (9H, s).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 3,53$ min; $m/z = 557$ (M^+)

Ejemplo 45A

4-[(4*E*-5-{2-[(4-terc-Butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)]bencil]pent-4-en-1-il]benzoato de metilo



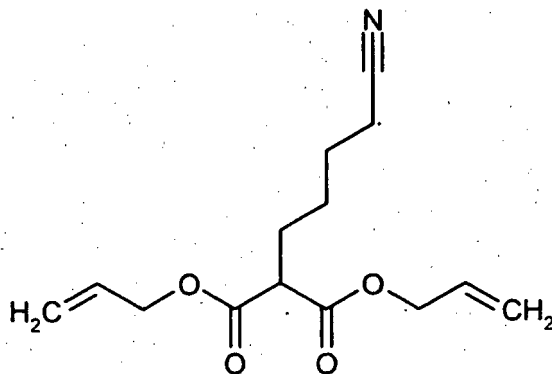
15 A una solución de 180 mg (1,79 mmol) de 4-[(4*E*-5-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-3-(4-cianobencil)pent-4-en-1-il]benzoato de metilo en 10 ml de tolueno se añaden 557,3 mg (4,84 mmol) de azida de trimetilsililo y 120,51 mg (0,48 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño y se calienta durante 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se

separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 →1:2). Se obtienen 88 mg (0,14 mol, 43 % d. t.) de una espuma blanca.

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 13,15 (1H, ancho), 7,87-7,73 (4H, m), 7,49-7,31 (6H, m), 7,18 (2H, d), 7,09 (2H, d), 6,99-6,9 (2H, m), 6,7 (1H, d), 6,05 (1H, dd), 5,03 (2H, s), 3,94 (3H, s), 2,86-2,66 (3H, m), 2,66-2,51 (1H, m), 2,49-2,34 (1H, m), 1,85-1,62 (2H, m), 1,32 (9H, s).

Ejemplo 46A

2-(4-Cianobutil)malonato de dialilo



10 A una solución de 100 g (542,9 mmol) de malonato de dialilo en 700 ml de dioxano seco se añaden en porciones a 0 °C 21,71 g (542,9 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio. Después de finalizar la evolución de gas, la mezcla de reacción se calienta a 40 °C y se agita durante 1 hora. A continuación se añaden gota a gota 43,98 g (271;5 mmol) de nitrilo de ácido 5-bromovaleriano en 350 ml de dioxano seco y la mezcla se agita durante 12 horas a 110 °C.

15 Después de finalizar la reacción, la preparación se enfría a temperatura ambiente, se añaden 400 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae tres veces con 250 ml de acetato de etilo cada vez. Después de combinar las fases orgánicas, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y, a continuación, el disolvente se retira al vacío. A continuación se elimina mediante destilación a alto vacío el exceso de malonato de dialilo (punto de ebullición: 57 °C, 0,074 hPa). El residuo de destilación obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 105 g (233 mmol, aproximadamente el 60 % de pureza, 43 % d. t.) del compuesto del título, que se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente. Una pequeña cantidad se purifica mediante HPLC preparativa para la caracterización analítica.

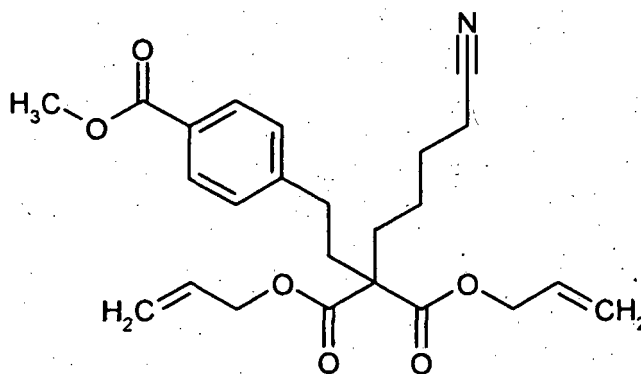
20

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 5,96-5,83 (2H, m), 5,35-5,19 (4H, m), 4,64-4,59 (4H, m), 3,66-3,61 (1H, t), 2,54-2,47 (2H, t), 1,86-1,75 (2H, m), 1,62-1,50 (2H, m), 1,42-1,29 (2H, m).

25 CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 2,44$ min; $m/z = 266$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 47A

2-(4-Cianobutil)-2-[2-(4-metoxycarbonil-fenil)etil]malonato de dialilo



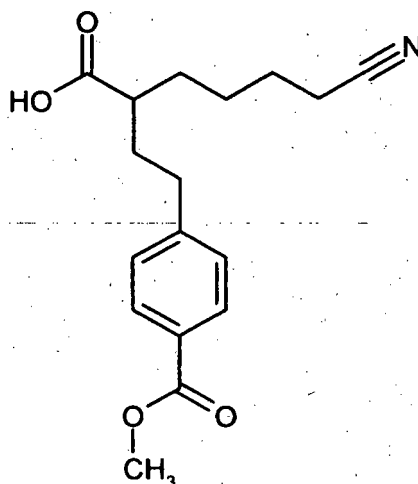
A una solución de 48,64 g (127,73 mmol) de 2-(4-cianobutil)malonato de dialilo en 160 ml de DMF se añaden en

- porciones a 0 °C 5,62 g (140 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio. A continuación se deja que la solución de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 90 min. Después, la solución de reacción se enfría de nuevo a 0 °C, se añaden 45,72 g (153,3 mol) de 4-(2-brometil)benzoato de metilo en 80 ml de DMF seco y se agita durante 45 min a esta temperatura. La preparación se agita después a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae tres veces con 200 ml de acetato de etilo cada vez. Después de combinar las fases orgánicas, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y, a continuación, el disolvente se retira al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → acetato de etilo al 100 %). Se obtienen 18,53 g (43,3 mol, 34 % d. t.) de un líquido incoloro.
- 5
- 10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,90-7,88 (2H, d), 7,36-7,34 (2H, d), 5,97-5,83 (2H, m), 5,35-5,21 (4H, m), 4,64-4,59 (4H, m), 3,84 (3H, s), 2,57-2,48 (4H, t), 2,15-2,09 (2H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,63-1,52 (2H, m), 1,34-1,21 (2H, m).

CL-EM (procedimiento 2): T_r = 2,59 min; m/z = 428 (M+H)⁺

Ejemplo 48A

- 15 4-[3-Carboxi-7-cianoheptil]benzoato de metilo

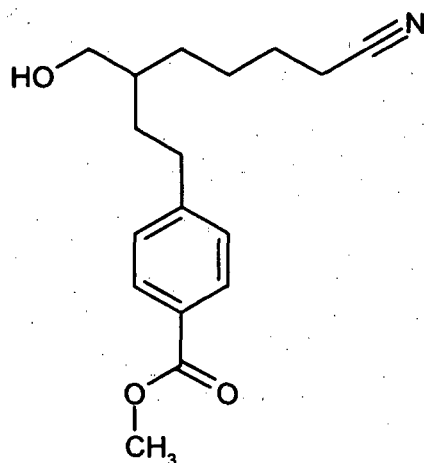


- A una solución de 6,92 g (16,19 mmol) de 2-(4-cianobutil)-2-[2-(4-metoxicarbonilfenil)etil]malonato de dialilo, 594 mg (2,26 mmol) de trifetilfosfina y 145 mg (0,46 mmol) de acetato de paladio en 67 ml de dioxano a temperatura ambiente se añade una solución de 7,45 ml (53,42 mmol) de trietilamina y 1,53 ml (40,47 mmol) de ácido fórmico en 67 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 12 h a 100 °C. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfría y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae después tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan, se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentra al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (con el 1 % de ácido fórmico) 2:1 → 3:1). Se obtienen 2,1 g (43 % d. t.) de un sólido incoloro.
- 20
- 25

CL-EM (procedimiento 2): T_r = 1,88 min; m/z = 303 (M⁺)

Ejemplo 49A

- 4-(7-Ciano-3-hidroxi-7-heptil)benzoato de metilo



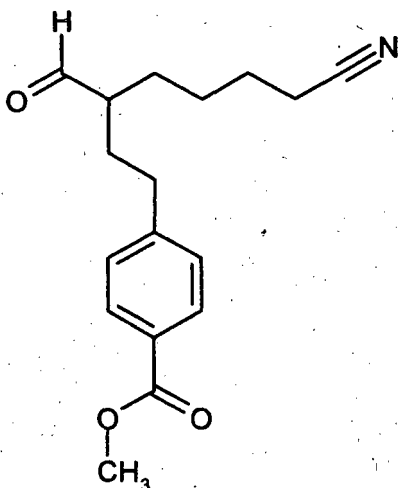
5 A una solución de 5 g (16,48 mmol) de 4-(3-carboxi-7-cianoheptil)benzoato de metilo en 62 ml de THF se añaden gota a gota 33 ml (33 mmol) de una solución de complejo borano-THF 1 M a -15 °C y la solución se agita durante 2 h a esta temperatura. Después se añaden gota a gota 16 ml (16 mmol) adicionales de solución de complejo borano-THF a -15 °C y se agita de nuevo durante 45 min. Después, la mezcla de reacción se calienta a 0 °C y se agita a esta temperatura durante 1 h más. Después de completar la reacción, se añaden a la mezcla de reacción 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el disolvente se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae otra vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se liberan de nuevo del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 →3:1 →acetato de etilo al 100 %) Se obtienen 2,4 g (93 % de pureza, 47 % d. t.) de un sólido incoloro.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,88-7,86 (2H, d), 7,36-7,34 (2H, d), 4,43-4,40 (t, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,37-3,34 (2H, t), 2,68-2,64 (2H, t), 2,49-2,46 (2H, t), 1,67-1,57 (1H, m), 1,56-1,45 (3H, m), 1,42-1,25 (5H, m).

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 1,93$ min; $m/z = 290$ (M+H) $^+$

15 **Ejemplo 50A**

4-(7-Ciano-3-formil-heptil)benzoato de metilo



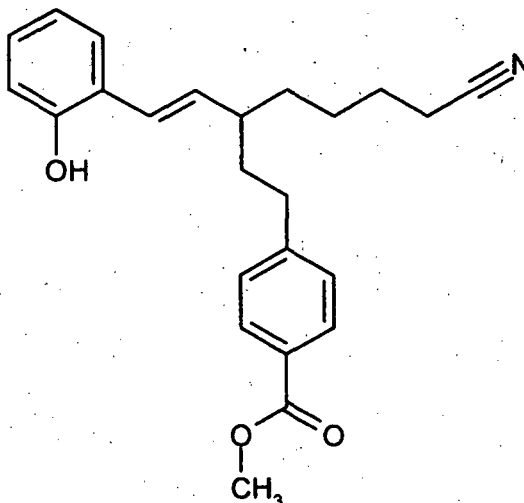
20 A una solución de 2,23 g (7,71 mmol) de 4-(7-ciano-3-hidroxi-metil-heptil)benzoato de metilo en 100 ml de diclorometano se añaden 1,99 g (9,26 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, el disolvente se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 →4:1). Se obtienen 1,50 g (9,09 mol, 68 % d. t.) de un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,62 (1H, d), 7,98-7,96 (2H, d), 7,25-7,23 (2H, d), 3,91 (3H, s), 2,77-2,62 (2H, m), 2,35 (2H, t), 2,38-2,29 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,82-1,63 (4H, m), 1,55-1,47 (3H, m).

ES (ESI): 310 (M+Na)⁺.

Ejemplo 51A

E-4-{7-Ciano-3-[2-(2-hidroxifenil)vinil]heptil}benzoato de metilo



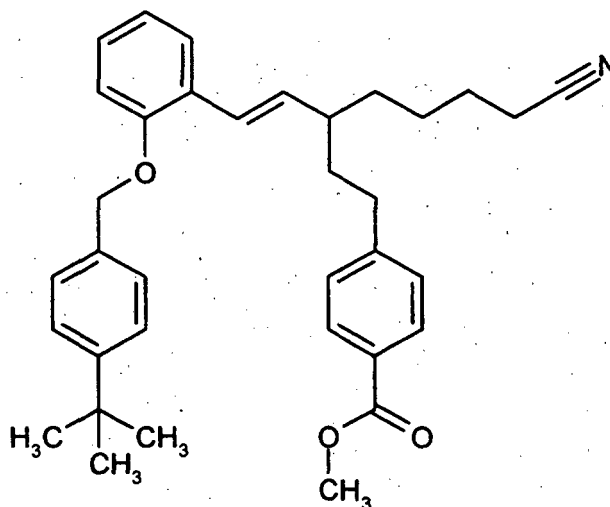
- 5 A una suspensión de 3,26 g (7,26 mmol) de bromuro de 2-hidroxifenil-trifenilfosfonio en 40 ml de THF seco a 0 °C se añaden lentamente gota a gota 9,07 ml (14,52 mmol) de una solución 6 M de n-butil-litio en hexano y la mezcla se agita durante 5 min. A continuación se añade lentamente gota a gota a esta temperatura una solución de 1,49 g (5,19 mmol) de 4-(7-ciano-3-formil-heptil)benzoato de etilo en 10 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a 0 °C. Después se retira la refrigeración, la solución de reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente, después se añade gel de sílice y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida directa en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:2 →1:5). Se obtienen 1,71 g (75 % de pureza, 3,40 mmol, 65 % d. t.) de un aceite.

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,50 (1H, s), 7,88-7,86 (2H, d), 7,40-7,34 (3H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 6,84-6,68 (2H, m), 6,62-6,56 (1H, m), 6,05-5,97 (1H, dd), 3,83 (3H, s), 2,75-2,56 (2H, m), 2,52-2,44 (3H, m), 2,18-2,06 (1H, m), 1,81-1,28 (7H, m).

15 CL-EM (procedimiento 2): T_r = 2,60 min; m/z = 377 (M⁺)

Ejemplo 52A

E-4-(3-[2-[2-(4-terc-Butilbenciloxi)fenil]vinil]-7-cianoheptil)benzoato de metilo



- 20 A una solución de 1,70 g (3,38 mmol, al 75 %) de E-4-{7-ciano-3-[2-(2-hidroxifenil)vinil]heptil}benzoato de metilo en 20 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,53 g (7,76 mmol) de bromuro de 4-(terc-butil)bencilo y 1,4 g (10,13 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación, la preparación se filtra

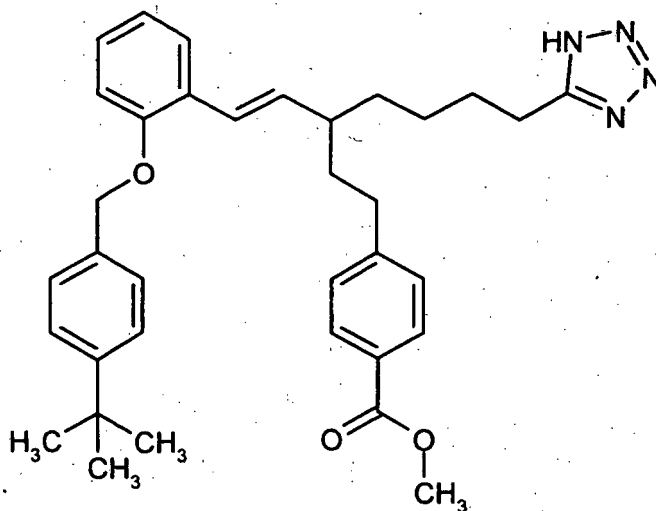
y el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se recoge en gel de sílice y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 1700 mg (3,12 mmol, 96 % de pureza, 92 % d. t.) de un aceite.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,93-7,71 (2H, d), 7,46-7,35 (5H, m), 7,24-7,18 (3H, m), 6,97-6,93 (2H, m), 6,77-6,73 (1H, d), 5,98-5,92 (1H, dd), 5,11-5,05 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,79-2,70 (1H, m), 2,66-2,57 (1H, m), 3,36 (2H, t), 2,20-2,11 (1H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,70-1,56 (3H, m), 1,56-1,35 (9H, s).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 3,36$ min; $m/z = 523$ (M^+)

Ejemplo 53A

4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-*terc*-Butilbencil)oxi]fenil}vinil)-7-(1*H*-tetrazol-5-il)heptil]benzoato de metilo



10

A una solución de 200 mg (0,38 mmol) de *E*-4-(3-{2-[2-(4-*terc*-butilbencil)oxi]fenil}vinil)-7-cianoheptil)benzoato de metilo en 3 ml de tolueno se añaden 660 mg (5,73 mmol) de azida de trimetilsililo y 142,6 mg (0,57 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño y se calienta durante 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 103 mg (0,18 mol, 46 % d. t.) de una espuma blanca.

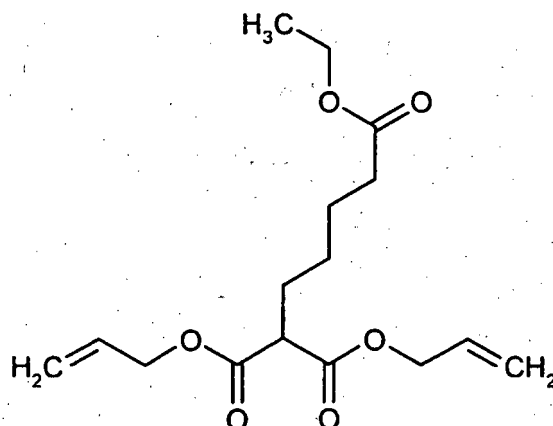
15

20

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 12,34 (1H, ancho), 7,93 (2H, d), 7,47-7,33 (6H, m), 7,22 (3H, d), 7,06-6,93 (2H, m), 6,74 (1H, d), 5,91 (1H, dd), 5,18-5,02 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,89-2,54 (4H, m), 2,22-2,06 (1H, m), 1,83-1,53 (4H, m), 1,52-1,19 (13H, m).

Ejemplo 54A

Éster 7-etílico de 2-aliloxycarbonil-heptanodioato de 1-alilo

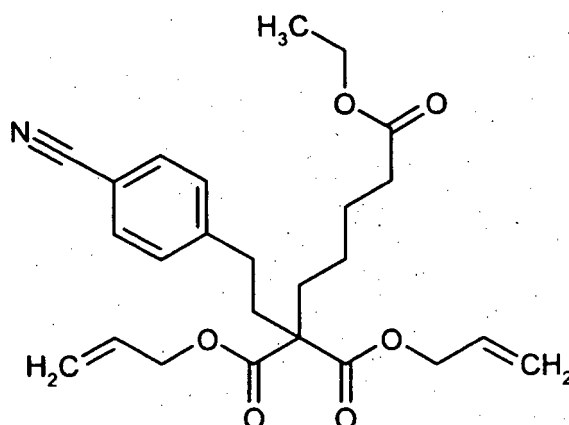


5 A una solución de 100 g (542,92 mmol) de malonato de dialilo en 900 ml de dioxano seco se añaden en porciones a 5 °C 16,29 g (407,19 mmol) de hidruro de sodio. Después de finalizar la evolución de gas, la mezcla de reacción se calienta a 40 °C y se agita durante 30 horas. A continuación se añaden gota a gota 56,76 g (271,46) de 5-bromovalerianato de etilo en 100 ml de dioxano seco y la mezcla se agita durante 12 horas a 110 °C. Después de finalizar la reacción, la preparación se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre aproximadamente 400 ml de agua helada. Después de la neutralización con ácido clorhídrico 1 N, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 250 ml de acetato de etilo cada vez. Después de combinar las fases orgánicas, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentra al vacío. A continuación se elimina mediante destilación a alto vacío el exceso de malonato de dialilo (punto de ebullición: 57 °C, 0,074 hPa). El residuo de destilación obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 73,92 g (236,65 mol, 44 % d. t.) de un líquido incoloro.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 5,99-5,81 (2H, m), 5,38-5,16 (4H, m), 4,68-4,51 (4H, m), 4,04 (2H, q), 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): 330 (M+NH₄⁺).

Ejemplo 55A

Éster 7-etílico de-aliloxicarbonil-2-[2-(4-cianofenil)etil]heptanodioato de 1-alilo



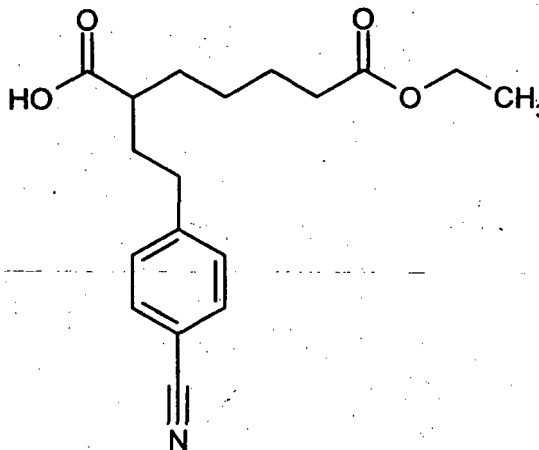
20 A una solución de 45,23 g (144,79 mmol) de éster 7-etílico de 2-aliloxicarbonil-heptanodioato de 1-alilo en 250 ml de DMF se añaden en porciones a 0 °C 6,37 g (159,27 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio. A continuación se deja que la solución de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Después, la solución de reacción se enfría de nuevo a 0 °C, se añaden 36,50 g (173,75 mol) de 4-(2-brometil)benzonitrilo en 250 ml de DMF y se agita durante 30 min a esta temperatura. La preparación se agita después a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añade gota a gota agua, se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se concentra al vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 →4:1 →1:1). Se obtienen 17,85 g (40,43 mol, 28 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,77 (2H, d), 7,42 (2H, d), 5,97-5,82 (2H, m), 5,37-5,18 (4H, m), 4,60 (4H, d), 4,04 (2H, c), 2,59-2,45 (2H, m), 2,30 (2H, t), 2,14-2,02 (2H, m), 1,96-1,83 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,24-1,07 (5H, m).

EM (IQD): 459 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

5 Ejemplo 56A

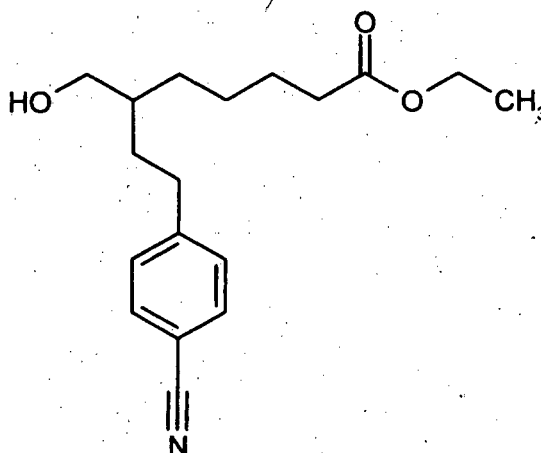
2-[2-(4-Cianofenil)etil]heptanodioato de 7-etilo



A una solución de 21 g (40,43 mmol) de éster etílico de 2-aliloxicarbonil-2-[2-(4-cianofenil)etil]heptanodioato de 1-alilo, 742 mg (2,83 mmol) de trifetilfosfina y 181 mg (0,81 mmol) de acetato de paladio en 175 ml de dioxano a temperatura ambiente se añade una solución de 18,6 ml (133,4 mmol) de trietilamina y 3,81 ml (101,1 mmol) de ácido fórmico en 175 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 12 h a 100 °C. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfría y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae después tres veces con acetato de etilo, a continuación las fases orgánicas se combinan, se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentra al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 \rightarrow 1:1). Se obtienen 8,6 g (64 % d. t.) de un sólido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,25-12,09 (1H, ancho), 7,76 (2H, d), 7,40 (2H, d), 4,04 (2H, q), 2,71-2,57 (2H, m), 2,30-2,14 (4H, m), 1,87-1,74 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,58-1,38 (3H, m), 1,31-1,19 (2H, m), 1,18 (3H, t). EM (EI): 316 (M-H).

20 Ejemplo 57A

8-(4-Cianofenil)-6-hidroximetil-octanoato de etilo



A una solución de 8,6 g (27,1 mmol) de 2-[2-(4-cianofenil)etil]heptanodioato de 7-etilo en 200 ml de THF se añaden gota a gota 54,19 ml (54,19 mmol) de una solución de complejo borano-THF 1 M a -10 °C. Después de calentar a 0 °C se agita a esta temperatura durante 2 h más. Después de completar la reacción, se añade a la mezcla de reacción solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el disolvente se concentra a sequedad. El residuo se

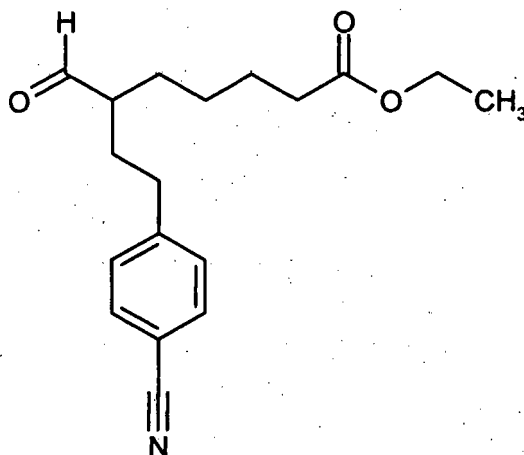
recoge en diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y de nuevo se libera del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:10→1:4). Se obtienen 5,1 g (97 %, 60 % d. t.) de un sólido incoloro.

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,74 (2H, d), 7,41 (2H, d), 4,41 (1H, t), 4,03 (2H, q), 3,41-3,29 (2H, m), 2,67 (2H, t), 2,28 (2H, t), 1,69-1,11 (9H, m), 1,18 (3H, t).

EM (IQD): 321 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 58A

8-(4-Cianofenil)-6-formil-octanoato de etilo

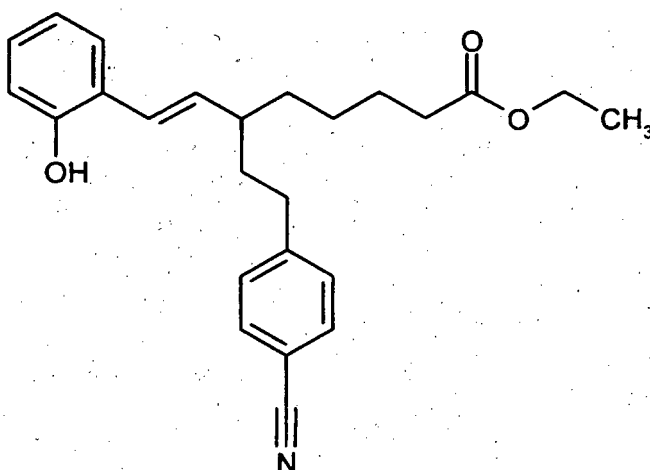


10 A una solución de 4 g (13,18 mmol) de 8-(4-cianofenil)-6-hidroxiometil-octanoato de etilo en 100 ml de diclorometano se añaden 3,41 g (15,82 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, el disolvente se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1→4:1). Se obtienen 2,74 g (9,09 mol, 69 % d. t.) de un sólido incoloro.

15 CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 2,38$ min; $m/z = 302$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 59A

E-6-[2-(4-Cianofenil)etil]-8-(2-hidroxifenil)-oct-7-enoato de etilo



20 A una solución de 1820 mg (4,05 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 15 ml de THF exento de agua se añaden lentamente a 0 °C 5,91 ml (9,45 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se añade lentamente gota a gota a esta temperatura una solución de 1085 mg (5,19 mmol) de 8-(4-cianofenil)-6-hidroxiometil-octanoato de etilo en 15 ml de THF seco. Después de calentar a temperatura ambiente la solución de reacción se agita durante 12 horas, después se añade algo de agua y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de

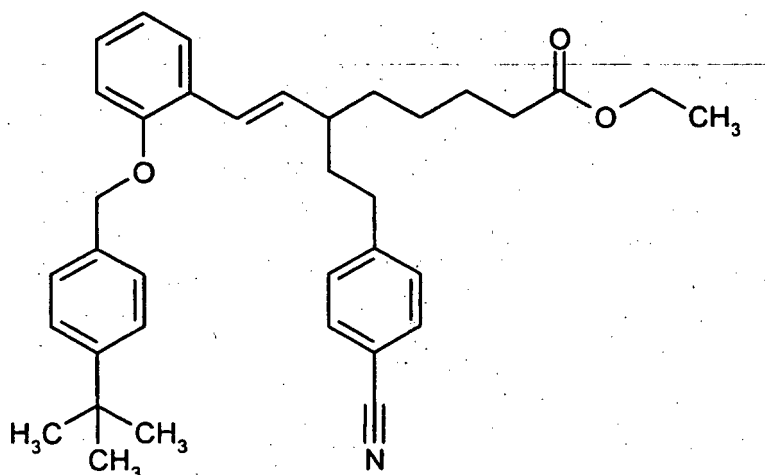
sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 →2:1). Se obtienen 1150 mg (2,79 mol, 83 % d. t.) de un sólido incoloro.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,48 (1H, s), 7,73 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,03 (1H, t), 6,80 (1H, d), 6,74 (1H, t), 6,57 (1H, d), 6,06-5,93 (1H, m), 4,03 (2H, q), 2,76-2,57 (2H, m), 2,26 (2H, t), 2,17-2,02 (1H, m), 1,80-1,68 (1H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,56-1,39 (3H, m), 1,38-1,19 (3H, m), 1,13 (3H, t).

EM (IQD): 409 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 60A

E-8-[2-(4-terc-Butilenciloxi)fenil]-6-[2-(4-cianofenil)etil]-oct-7-enoato de etilo



10

A una solución de 2300 mg (5,87 mmol) de E-6-[2-(4-cianofenil)etil]-8-(2-hidroxifenil)-oct-7-enoato de etilo en 160 ml de acetonitrilo seco se añaden 1600 mg (7,05 mmol) de bromuro de 4-(terc-butil)encilo y 1220 mg (8,81 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación, la preparación se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y la fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 2800 mg (5,21 mol, 88 % d. t.) de un sólido incoloro.

15

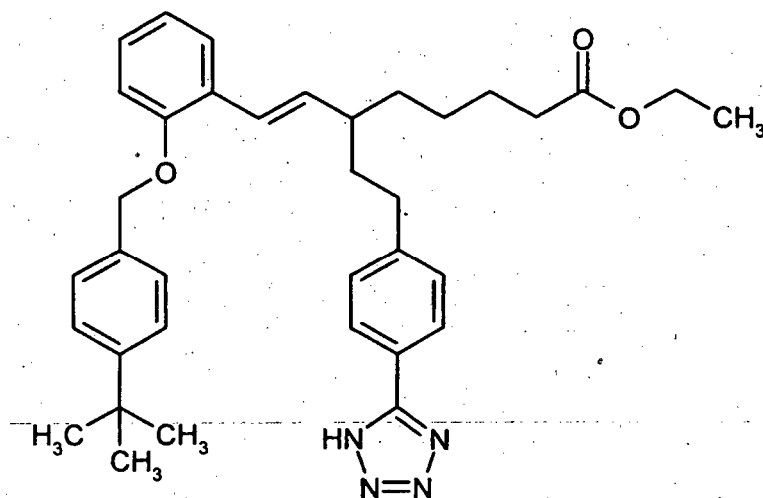
20

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,68 (2H, d), 7,45 (1H, d), 7,41-7,32 (6H, m), 7,20 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,61 (1H, d), 6,08-5,95 (1H, m), 5,10 (2H, s), 4,00 (2H, c), 2,77-2,45 (3H, m), 2,23 (2H, t), 2,12-1,98 (1H, m), 1,78-1,37 (5H, m), 1,32-1,19 (2H, m), 1,28 (9H, s), 1,13 (3H, t).

EM (IQD): 555 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 61A

(7E)-8-[2-[(4-terc-Butilencil)oxi]fenil]-6-[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]oct-7-enoato de etilo

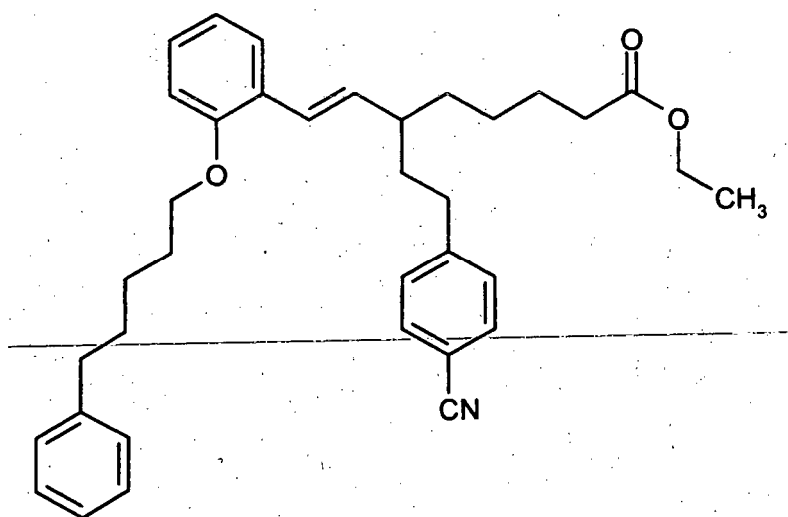


5 A una solución de 1 g (1,79 mmol) de (7E)-8-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-6-[2-(4-cianofenil)etil]-oct-7-enoato de etilo en 70 ml de tolueno se añaden 3,7 ml (27,9 mmol) de azida de trimetilsililo y 694 mg (2,79 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño y se calienta durante 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se obtienen 622 mg (1,1 mol, 34 % d. t.) de una espuma blanca.

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 7,90 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,40-7,30 (6H, m), 7,22-7,10 (1H, m), 7,09 (1H, d), 6,90 (1H, t), 6,55 (1H, d), 6,06 (1H, dd), 5,10 (2H, s), 4,00 (2H, c), 2,77-2,52 (2H, m), 2,30-2,00 (2H, m), 1,80-1,38 (9H, m), 1,20 (9H, s), 1,10 (3H, t).

Ejemplo 62A

(7E)-6-[2-(4-Cianofenil)etil]-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-oct-7-enoato de etilo



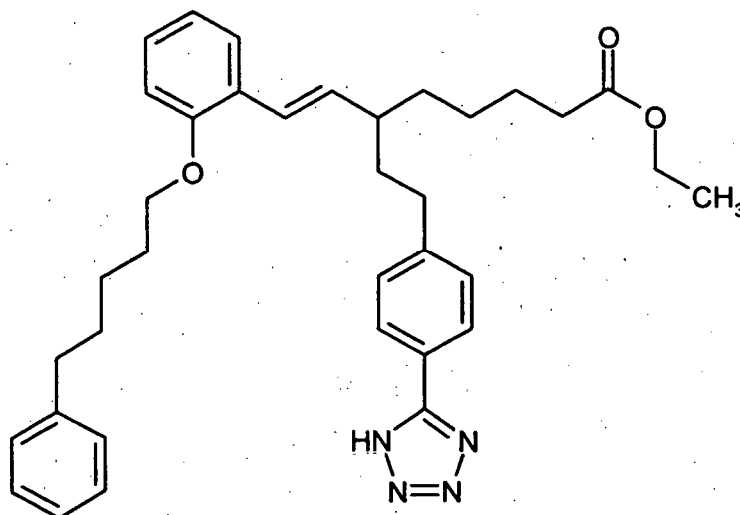
15 A una solución de 127 mg (0,32 mmol) de (7E)-8-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-6-[2-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]etil]oct-7-enoato de etilo en 10 ml de acetonitrilo se añaden 88,42 mg (0,39 mmol) de (5-bromopentil)benceno y 67,25 mg (0,49 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 horas a reflujo. Después de enfriar, la preparación se concentra. El residuo se recoge en acetato de etilo y se extrae con agitación con agua. Las fases orgánicas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 128 mg (0,24 mmol, 73,4 % d.t.) del compuesto del título.

20

CL-EM (procedimiento 2): *T_r* = 3,42 min; EM (ESIpos): *m/z* = 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 63A

(7E)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoato de etilo



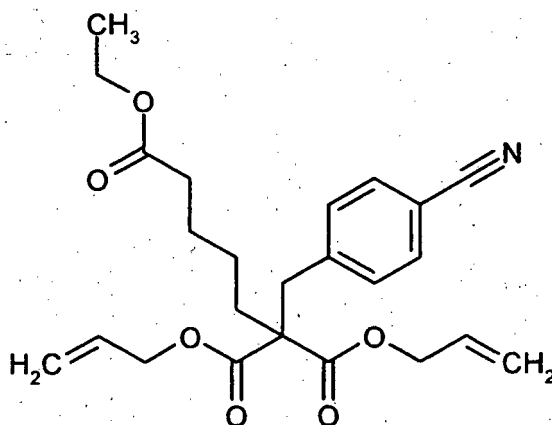
5 A una solución de 128 mg (0,24 mmol) de (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoato de etilo en 10 ml de tolueno se añaden 0,47 ml (3,57 mmol) de azida de trimetilsililo y 88,9 mg (0,36 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y se calienta durante 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 62 mg (0,11 mol, 44,8 % d. t.) de una espuma incolora.

10 CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 3,23$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 581$ (M+H)⁺.

Ejemplo 64A

Éster 7-etílico de 2-aliloxicarbonil-2-(4-cianobencil)heptanodioato de 1-alilo



15 A una solución de 20 g (64,03 mmol) de éster etílico de 2-aliloxicarbonil-heptanodioato de 1-alilo en 140 ml de DMF se añaden en porciones a 0 °C 1,69 g (70,43 mmol) de hidruro de sodio. A continuación se deja que la solución de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 30 min más. La solución de reacción se enfría de nuevo a 0 °C, se añaden 16,32 g (83,24 mol) de 4-bromometilbenzonitrilo en 140 ml de DMF y se agita durante 30 min a esta temperatura. La preparación se agita después a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añade gota a gota agua, se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el disolvente se concentra al vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1 → 1:1). Se obtienen 20,08 g (46,97 mol, 73 % d. t.) de un sólido incoloro.

20

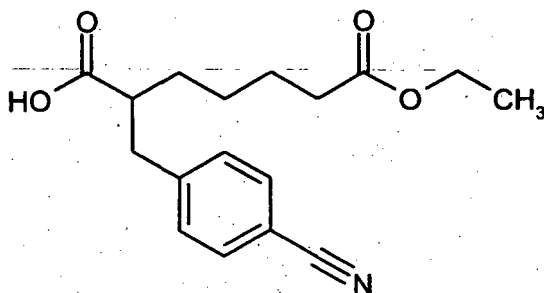
25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,56 (2H, d), 7,22 (2H, d), 5,91-5,78 (2H, m), 5,37-5,18 (4H, m), 4,66-4,54 (4H, m), 4,13 (2H, q), 3,29 (2H, s), 2,31 (2H, t), 1,87-1,77 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m), 1,39-1,28 (2H, m), 1,26 (3H, t).

EM (IQD): 445 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 65A

5 2-(4-Cianobencil)heptanodioato de 7-etilo

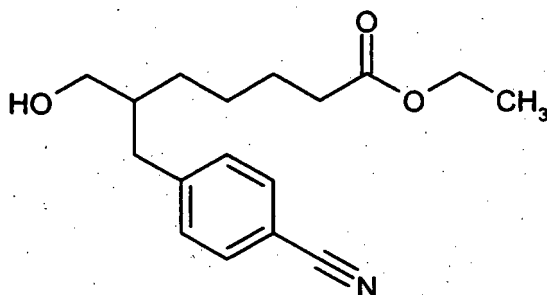


10 A una solución de 22,5 g (52,63 mmol) de éster 7-etílico de 2-aliloxicarbonil-2-(4-cianobencil)heptanodioato de 1-alilo, 970 mg (3,68 mmol) de trifenilfosfina y 240 mg (0,81 mmol) de acetato de paladio en 500 ml de dioxano a temperatura ambiente se añade una solución de 24,21 ml (173,69 mmol) de trietilamina y 4,96 ml (131,58 mmol) de ácido fórmico en 500 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 2 h a 100 °C. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfría y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae después tres veces con acetato de etilo, a continuación las fases orgánicas se combinan, se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentra al vacío. Se obtienen 17,5 g (87 % d. t., 80 % d. t.) de un sólido incoloro.

15 CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 1,97$ min; $m/z = 304$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 66A

6-(4-Cianobencil)-7-hidroxiheptanoato de etilo



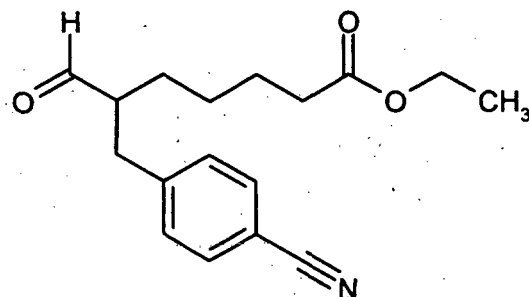
20 A una solución de 6,64 g (22,94 mmol) de 2-(4-cianobencil)heptanodioato de 7-etilo en 260 ml de THF se añaden gota a gota 34,42 ml de una solución de complejo borano-THF 1 M (34,42 mmol) a -10 °C. Después de calentar a 0 °C se agita a esta temperatura durante 2 h más. Después de completar la reacción, se añade a la mezcla de reacción solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el disolvente se concentra a sequedad. El residuo se recoge en diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y de nuevo se libera del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:8 →1:2). Se obtienen 5,84 g (88 % d. t., 20,19 mol) de un sólido incoloro.

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 8,14 (2H, d), 7,80 (2H, d), 4,91 (1H, t), 4,44 (2H, q), 3,69-3,58 (2H, m), 3,16-3,06 (1H, m), 3,01-2,92 (1H, m), 2,62 (2H, t), 2,14-2,01 (1H, m), 1,92-1,78 (2H, m), 1,77-1,60 (3H, m), 1,59-1,48 (1H, m), 1,57 (3H, t).

30 EM (IQD): 307 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 67A

6-(4-Cianobencil)-7-oxo-heptanoato de etilo



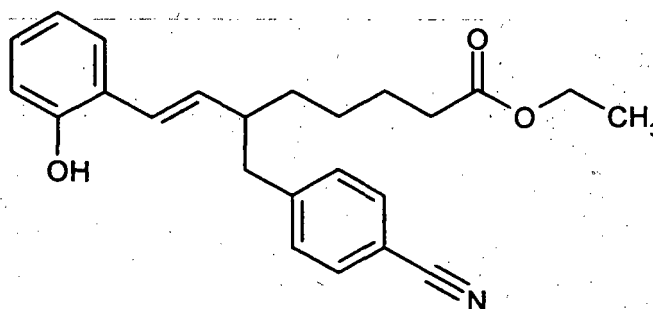
5 A una solución de 4,6 g (15,90 mmol) de 6-(4-cianobencil)-7-hidroxiheptanoato de etilo en 250 ml de diclorometano se añaden 4,11 g (19,08 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción se añaden 10 g de gel de sílice y el disolvente se concentra cuidadosamente al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 4,09 g (14,23 mol, 89 % d. t.) de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,60 (1H, s), 7,75 (2H, d), 7,41 (2H, d), 4,03 (2H, q), 3,08-2,97 (1H, m), 2,82-2,64 (2H, m), 2,24 (2H, t), 1,63-1,19 (6H, m), 1,17 (3H, t).

10 EM (IQD): 305 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 68A

E-6-(4-Cianobencil)-8-(2-hidroxifenil)-oct-7-enoato de etilo



15 A una solución de 6411 g (14,27 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 300 ml de THF exento de agua se añaden lentamente a 0 °C 15,98 ml (39,95 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 4,1 g (14,27 mmol) de 6-(4-cianobencil)-7-oxo-heptanoato de etilo. Después de calentar a temperatura ambiente la solución de reacción se agita durante 12 horas, después se añade solución saturada de cloruro de amonio y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 1,75 g (4,64 mol, 32 % d. t.) de un sólido incoloro.

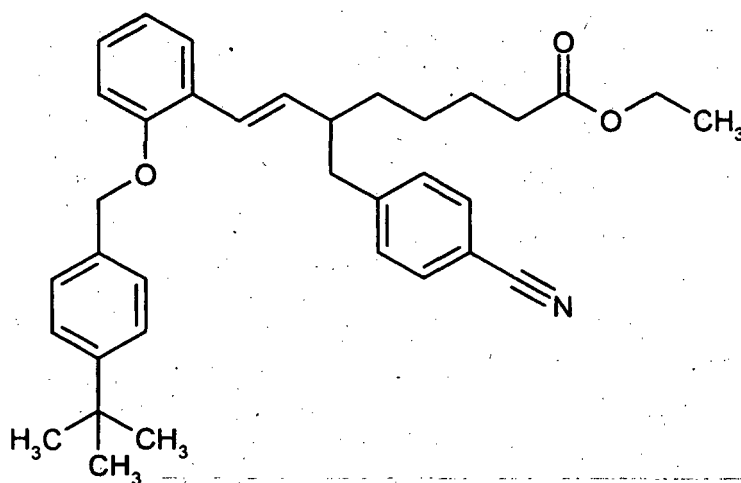
20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,42 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,29 (1H, d), 7,00 (1H, t), 6,79-6,67 (2H, m), 6,39 (1H, d), 6,04-5,94 (1H, m), 4,01 (2H, q), 2,87-2,77 (1H, m), 2,76-2,66 (1H, m), 2,48-2,38 (1H, m), 2,25 (2H, t), 1,57-1,39 (3H, m), 1,38-1,19 (3H, m), 1,13 (3H, t).

25

EM (IQD): 395 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 69A

E-8-[2-(4-terc-Butilbenciloxi)fenil]-6-(4-cianobencil)-oct-7-enoato de etilo



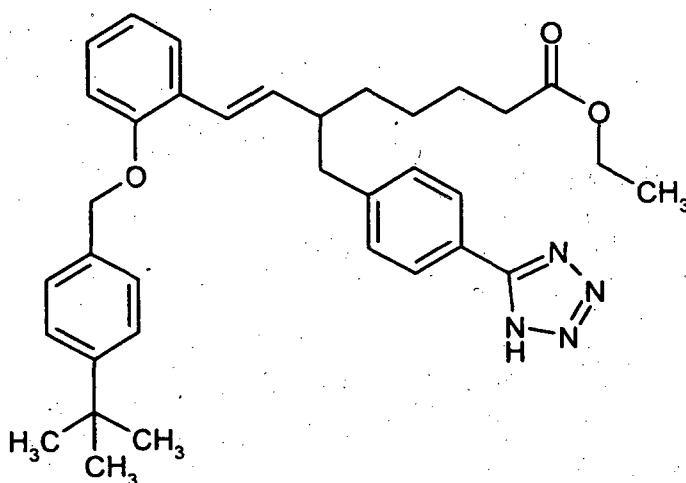
5 A una solución de 1,75 g (4,64 mmol) de E-6-(4-cianobencil)-8-(2-hidroxifenil)-oct-7-enoato de etilo en 50 ml de acetonitrilo seco se añaden 1579 mg (6,95 mmol) de bromuro de 4-(terc-butil)bencilo y 961 mg (6,95 mmol) de carbonato de potasio exento de agua y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación, la preparación se concentra a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:1 →4:1). Se obtienen 2,24 g (4,28 mol, 92 % d. t.) de un sólido incoloro.

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,68 (2H, d), 7,44-7,32 (5H, m), 7,28 (2H, d), 7,14 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,42 (1H, d), 6,08-5,95 (1H, m), 5,04 (2H, s), 4,00 (2H, c), 2,89-2,78 (1H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,54-2,40 (1H, m), 2,23 (2H, t), 1,60-1,21 (5H, m), 1,28 (9H, s), 1,13 (3H, t).

EM (IQD): 541 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 70A

(7E)-8-{2-[(4-terc-Butilbencil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoato de etilo



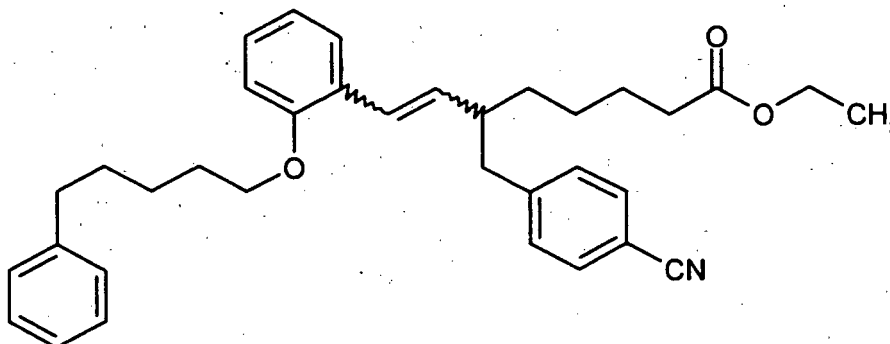
15 A una solución de 1000 mg (1,91 mmol) de (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-(4-cianobencil)-oct-7-enoato de etilo en 70 ml de tolueno se añaden 3,8 ml (28,6 mmol) de azida de trimetilsililo y 713 mg (2,86 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y se calienta durante 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen 800 mg (1,4 mol, 74 % d. t.) de una espuma blanca.

20

EM (IQD): $m/z = 541$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Ejemplo 71A

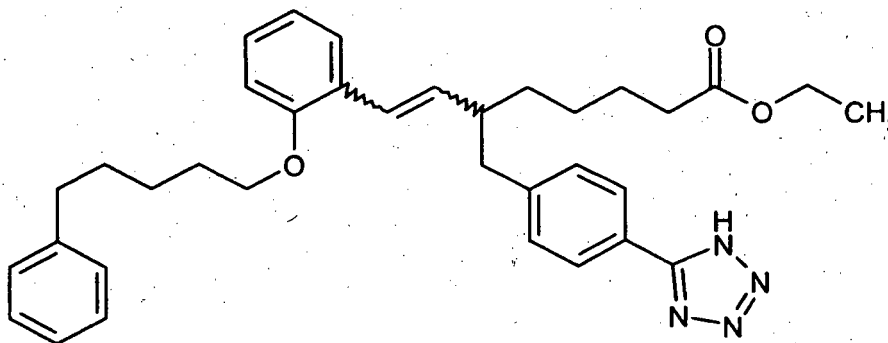
(7E/Z)-6-(4-Cianobencil)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-oct-7-enoato de etilo



5 A una solución de 1695 mg (3,02 mmol) de bromuro de trifenil-2-[(5-fenilpentil)oxi]bencil-fosfonio en 15 ml de THF se añaden lentamente a 0°C 2,13 ml (3,42 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 818 mg (2,85 mmol) de 6-(4-cianobencil)-7-oxo-heptanoato de etilo en 15 ml de THF. Después de calentar a temperatura ambiente la solución de reacción se agita durante 12 horas, después se añade algo de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 50:1 →20:1). Se obtienen 730 mg (1,4 mol, 48 % d. t.) de una espuma blanca.

EM (IQD): m/z = 541 (M+NH₄)⁺.**Ejemplo 72A**

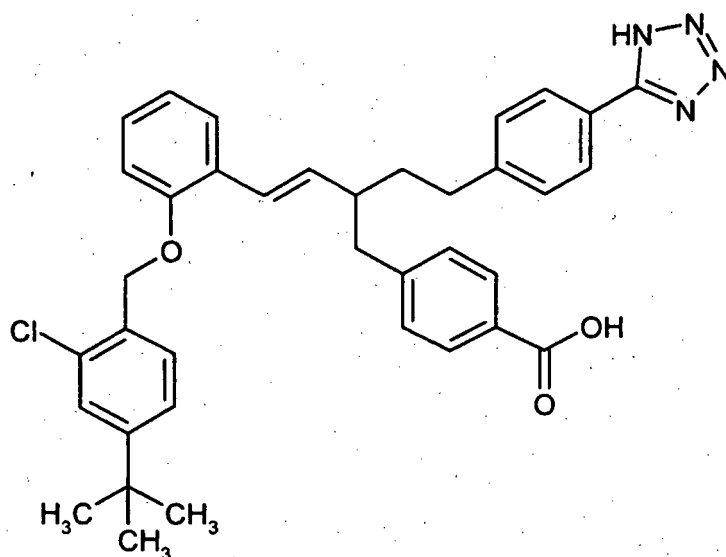
(7E/Z)-8-{2-[(5-Fenilpentil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoato de etilo



15 20 A una solución de 100 mg (0,19 mmol) de (7E/Z)-6-(4-cianobencil)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-oct-7-enoato de etilo en 10 ml de tolueno se añaden 0,05 ml (0,38 mmol) de azida de trimetilsililo y 4,75 mg (0,02 mmol) de óxido de di-n-butilestaño y se calienta durante 12 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la preparación se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 19 mg (0,03 mol, 16,9 % d. t.) de una espuma incolora. EM (ESIpos): m/z = 584 (M+NH₄)⁺.

Ejemplos de realizaciones:**Ejemplo 1**

25 Ácido 4-[(3E)-4-{2-[(4-terc-butil-2-clorobencil)oxi]fenil}-2-[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]but-3-en-1-il]benzoico



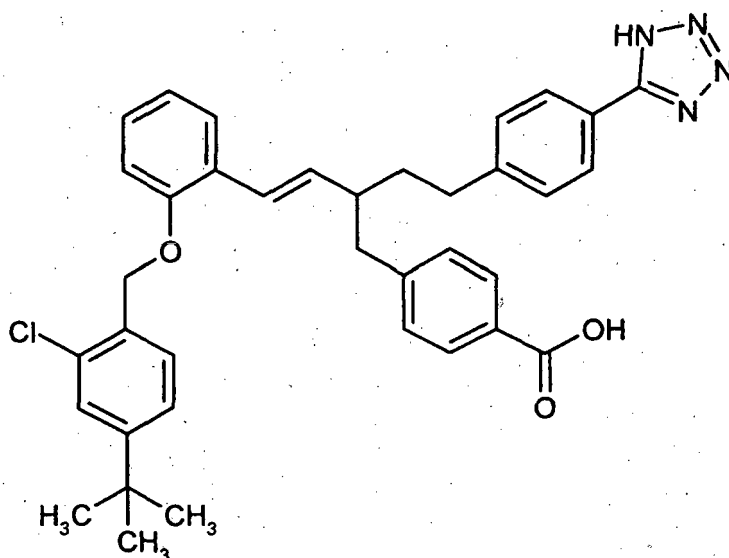
5 A una solución de 500 mg (0,79 mmol) 4-((3E)-4-{2-[(4-tert-butyl-2-chlorobenzyl)oxy]fenil}-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}but-3-en-1-il)benzoato de metilo en 3 ml de THF y 1,5 ml de agua se añaden 75,4 mg (3,15 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 60 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:1). Se obtienen 372 mg (0,6 mol, 76 % d. t.) de una espuma blanca.

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,76 (1H, ancho), 7,9 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,48-7,15 (9H, m), 7,06(1H,d), 6,93 (1H,t), 6,49(1H,d), 6,12(1H,dd), 5,11 (2H, s), 2,91-2,8 (1H, m), 2,79-2,57 (3H, m), 2,57-2,42 (1H, m), 1,88-1,58 (2H, m), 1,38 (9H, s).

15 Se separan posteriormente 350 mg (0,56 mmol) de ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-tert-butyl-2-chlorobenzyl)oxy]fenil}-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}but-3-en-1-il)benzoico mediante HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso 156 mg o respectivamente 132 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplo 2 y 3).

Ejemplo 2

Ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-tert-butyl-2-chlorobenzyl)oxy]fenil}-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}but-3-en-1-il)benzoico (enantiómero 1)



Procedimiento de separación enantiomérica:

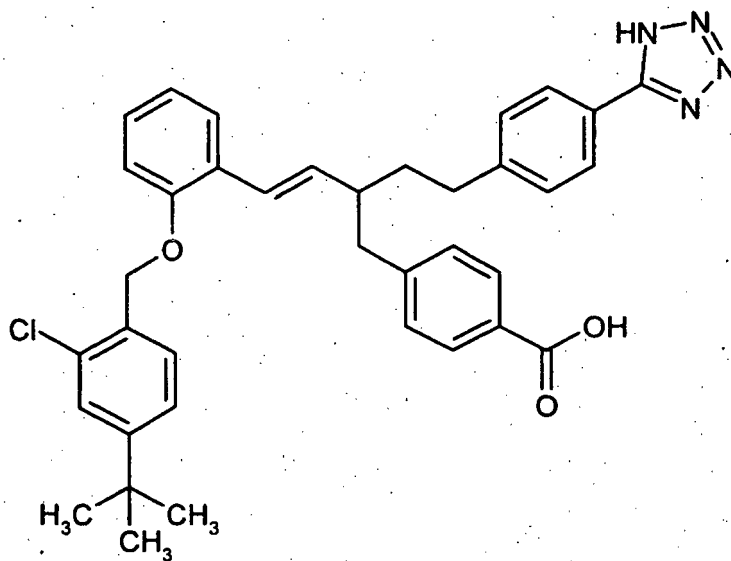
Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido acético) / isopropanol 70:30 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 27 °C.

T_r 6,73 min; pureza 99 %; > 99 % de ee:

5 Rendimiento: 156 mg.

Ejemplo 3

Ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-terc-butil-2-clorobencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)etil]but-3-en-1-il}benzoico (enantiómero 2)



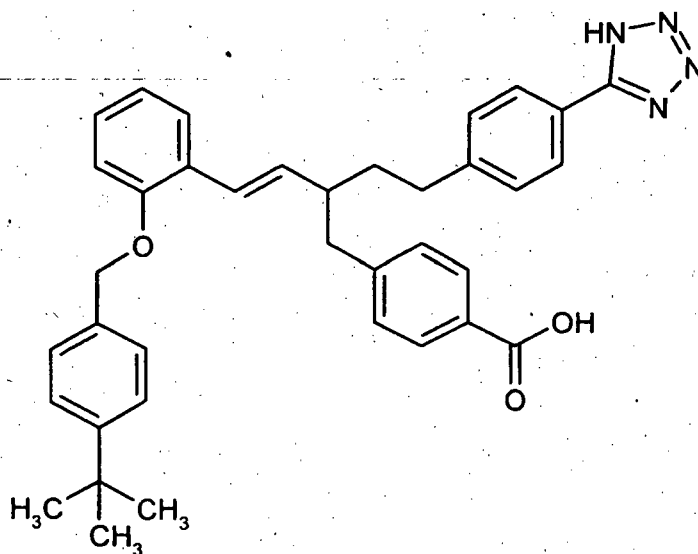
10 Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 2.

T_r 7,4 min; pureza 99 %; > 99 % de ee:

Rendimiento: 132 mg.

Ejemplo 4A

Ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)etil]but-3-en-1-il}benzoico



15

A una solución de 150 mg (0,25 mmol) 4-((3E)-4-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)etil]but-

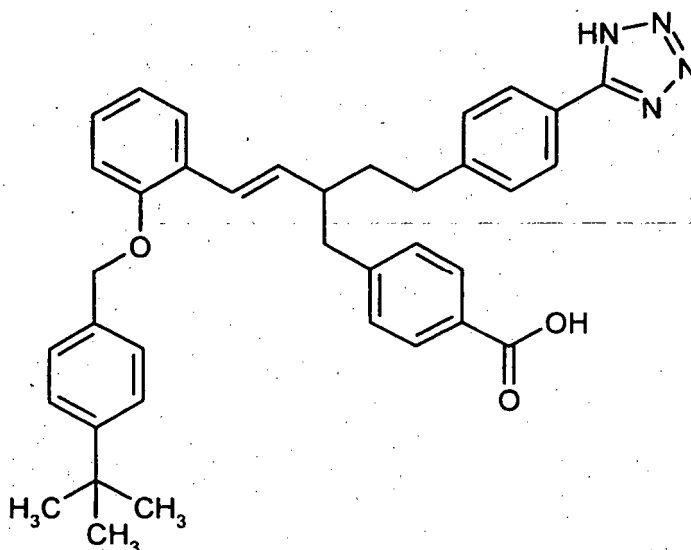
- 5 3-en-1-il}benzoato de metilo en 1,5 ml de THF y 0,75 ml de agua se añaden 24 mg (1 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 60 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2,5:1). Se obtienen 108 mg (0,18 mol, 68,6 % d. t.) de una espuma blanca.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,75 (1H, ancho), 7,91 (2H, d), 7,81 (2H, d), 7,45-7,25 (9H, m), 7,21-7,13 (1H, m), 7,02 (1H, d), 6,89 (1H, t), 6,5 (1H, d), 6,13 (1H, dd), 5,05 (2H, s), 2,92-2,83 (1H, m), 2,8-2,53 (4H, m), 1,9-1,76 (1H, m), 1,76-1,62 (1H, m), 1,23 (9H, s).

- 10 Se separan posteriormente 880 mg (1,5 mmol) de ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil)but-3-en-1-il}benzoico mediante HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso 208 mg o respectivamente 236 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplo 5 y 6).

Ejemplo 5

- 15 Ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil)but-3-en-1-il}benzoico (*enantiómero 1*)



Procedimiento de separación enantiomérica:

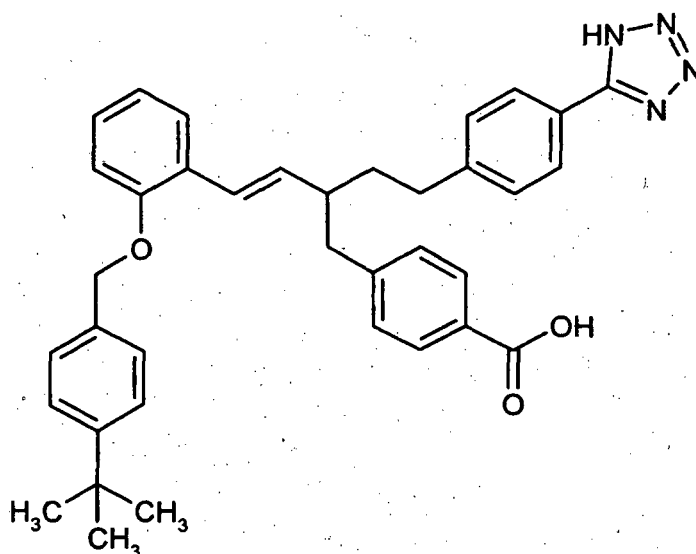
Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 1% de ácido acético) / isopropanol 70:30 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 215 nm; temperatura: 25 °C.

- 20 T_r 8,27 min; pureza 99 %; > 99 % de ee:

Rendimiento: 208 mg.

Ejemplo 6

- Ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil)but-3-en-1-il}benzoico (*enantiómero 2*)



Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 5.

T_r 9,16 min; pureza 99 %; > 98 % de ee:

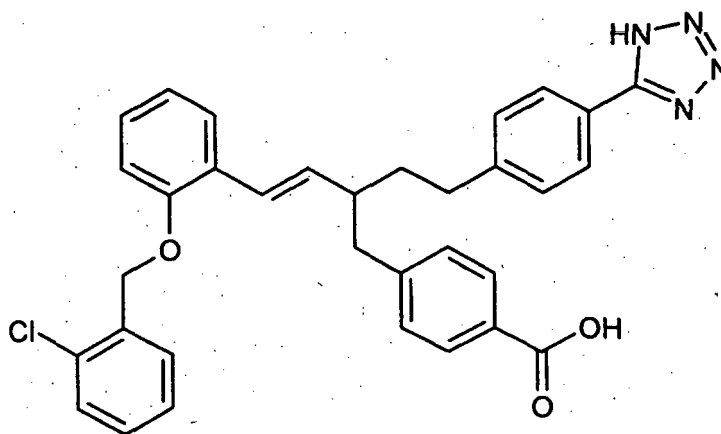
Rendimiento: 236 mg

5 CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,11 min;

EM (ESI^{neg}): m/z = 585 (M-H).

Ejemplo 7

Ácido 4-((3E)-4-[2-[(2-clorobencil)oxi]fenil]-2-[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]but-3-en-1-il]benzoico



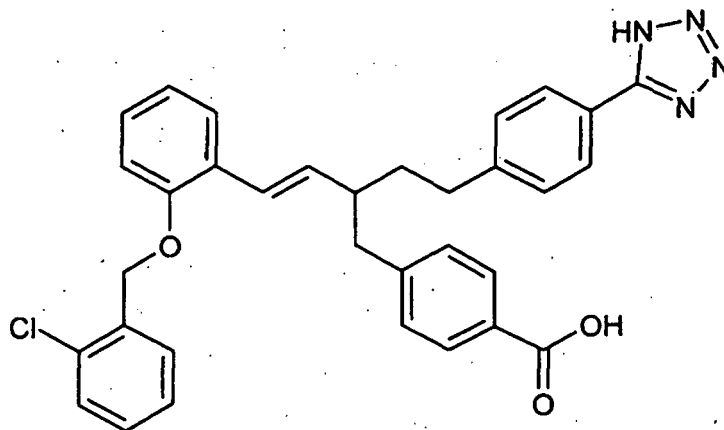
- 10 A una solución de 95 mg (0,16 mmol) 4-((3E)-4-[2-[(2-clorobencil)oxi]fenil]-2-[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo en 1 ml de THF y 0,5 ml de agua se añaden 15,7 mg (0,66 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 60 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía a
- 15 través de una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen 42,6 mg (0,08 mol, 41,4 % d. t.) de una espuma blanca.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,75 (1H, ancho), 7,9 (2H, d), 7,8 (2H, d), 7,55-7,48 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,4-7,3 (5H, m), 7,29-7,17 (2H, m), 7,06 (1H, d), 6,94 (1H, t), 6,5 (1H, d), 6,12 (1H, dd), 5,16 (2H, s), 2,9-2,8 (1H, m), 2,82-2,58 (3H, m), 2,58-2,42 (1H, m), 1,88-1,59 (2H, m).

- 20 Se separan posteriormente 85 mg (1,5 mmol) de ácido 4-((3E)-4-[2-[(2-clorobencil)oxi]fenil]-2-[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]but-3-en-1-il]benzoico mediante HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso 39,1 mg o respectivamente 38,4 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 8 y 9).

Ejemplo 8

Ácido 4-((3*E*)-4-{2-[(2-clorobencil)oxi]fenil}-2-[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]but-3-en-1-il]benzoico (*enantiómero 1*)



Procedimiento de separación enantiomérica:

- 5 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético) / etanol 85:15 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C.

1;4 20,47 min.

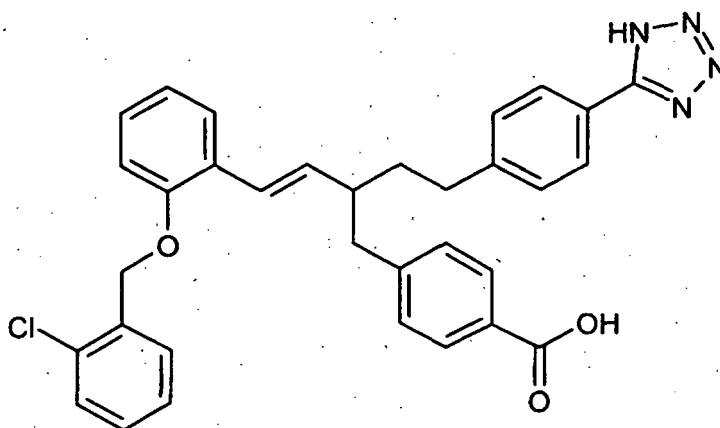
Rendimiento: 39,1 mg

CL-EM (procedimiento 3): $T_r = 2,97$ min;

- 10 EM (ESIpos): $m/z = 565$ (M+H)⁺.

Ejemplo 9

Ácido 4-((3*E*)-4-{2-[(2-clorobencil)oxi]fenil}-2-[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]but-3-en-1-il]benzoico (*enantiómero 2*)



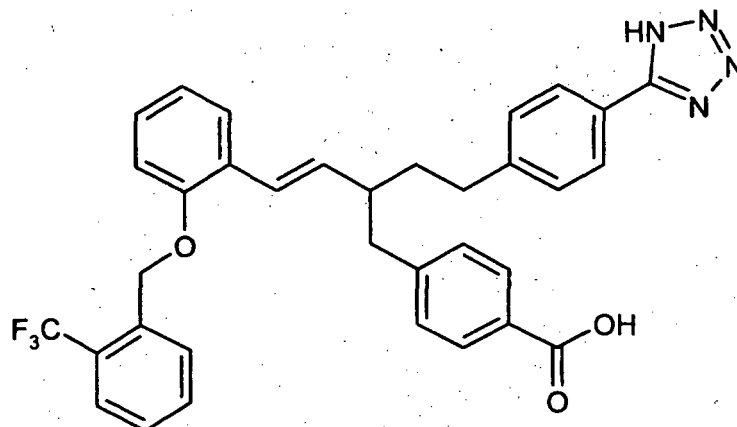
Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 8.

- 15 T_r 23,38 min.

Rendimiento: 38,4 mg.

Ejemplo 10

Ácido 4-[(3*E*)-2-[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]-4-(2-[(2-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil]but-3-en-1-il]benzoico



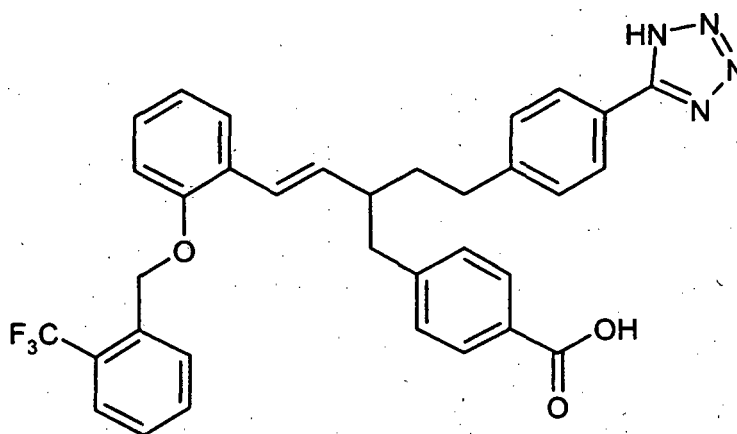
A una solución de 120 mg (0,2 mmol) de 4-[(3E)-2-{2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenil]etil}-4-(2-[(trifluorometil)bencil]oxi)fenil]but-3-en-1-il]benzoato de metilo en 1 ml de THF y 0,5 ml de agua se añaden 18,8 mg (0,78 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 60 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1 → 100 % de acetato de etilo). Se obtienen 109 mg (0,18 mol, 91,5 % d. t.) de una espuma blanca.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 16,72 (1H, ancho), 12,72 (1H, ancho), 7,88 (2H, d), 7,8 (3H, d), 7,69-7,62 (2H, m), 7,59-7,52 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,26 (1H, d), 7,22-7,16 (1H, m), 6,95 (1H, t), 6,49 (1H, d), 6,1 (1H, dd), 5,22 (2H, s), 2,9-2,8 (1H, m), 2,76-2,65 (2H, m), 2,65-2,55 (1H, m), 1,87-1,72 (1H, m), 1,72-1,58 (1H, m), 1,37-1,2 (1H, m).

Se separan posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral 90 mg (0,15 mmol) de ácido 4-[(3E)-2-{2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenil]etil}-4-(2-[(trifluorometil)bencil]oxi)fenil]but-3-en-1-il]benzoico. Se obtienen en cada caso 44,3 mg o respectivamente 41,8 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplo 11 y 12).

Ejemplo 11

Ácido 4-[(3E)-2-{2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenil]etil}-4-(2-[(trifluorometil)bencil]oxi)fenil]but-3-en-1-il]benzoico (enantiómero 1)



Procedimiento de separación enantiomérica:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético) / etanol 85:15 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C.

T_r 13,14 min.

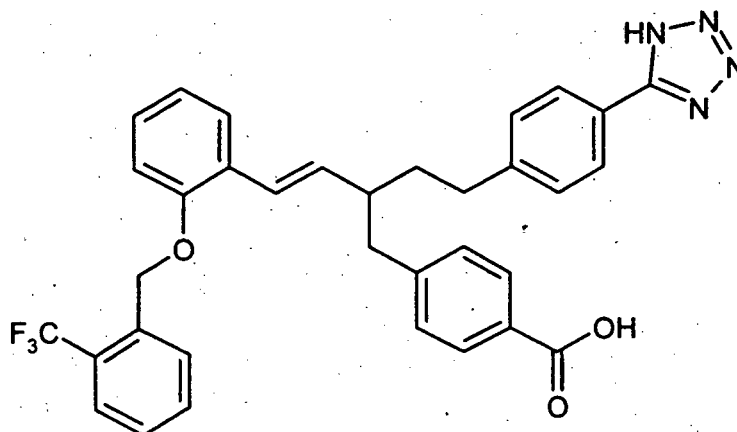
Rendimiento: 44,3 mg

CL-EM (procedimiento 3): $T_r = 2,98$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 599$ (M+H)⁺.

Ejemplo 12

5 Ácido 4-[(3E)-2-[2-[4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil]etil]-4-(2-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)but-3-en-1-il]benzoico (enantiómero 2)



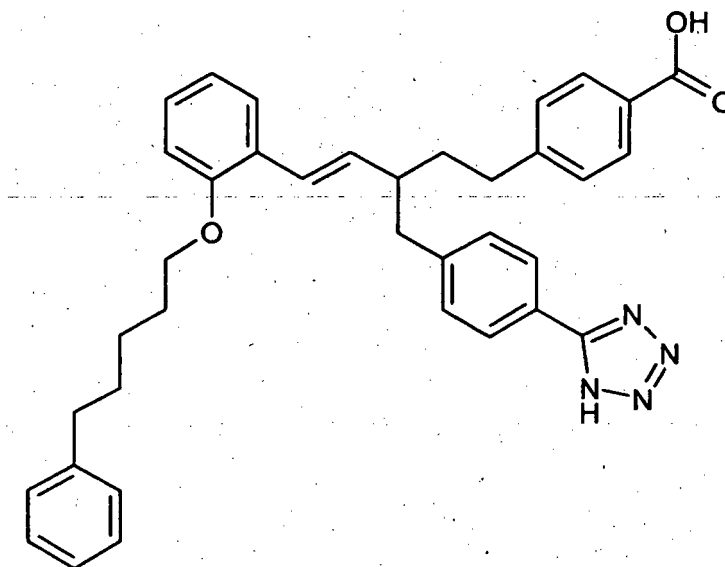
Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 11.

T_r 14,63 min.

Rendimiento: 41,8 mg.

10 Ejemplo 13

Ácido 4-[(4E)-5-[2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il]benzoico



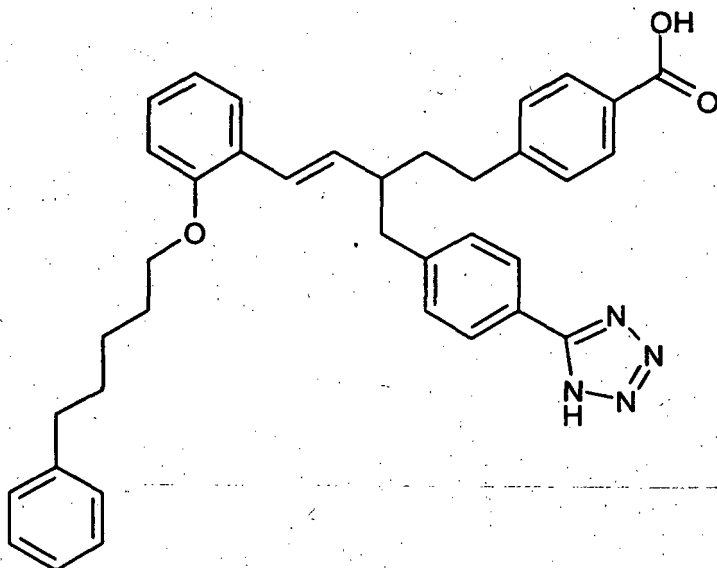
15 A una solución de 284 mg (0,47 mmol) 4-[(4E)-5-[2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il]benzoato de metilo en 10 ml de THF y 10 ml de agua se añaden 22,6 mg (0,95 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 60 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 78 mg (0,13 mol, 26 % d. t.) de una espuma blanca.

EM (ESIpos): $m/z = 587$ (M+H)⁺.

Se separan posteriormente 70 mg (0,12 mmol) de ácido 4-{{(4E)-5-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il}benzoico mediante HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso 26 mg o respectivamente 17 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplo 14 y 15).

5 **Ejemplo 14**

Ácido 4-{{(4E)-5-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il}benzoico (*enantiómero 1*)



Procedimiento de separación enantiomérica:

10 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isopropanol 70:30 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 215 nm; temperatura: 25 °C. T_r 6,27 min; pureza 98,5 %; > 99 % de ee

Rendimiento: 26 mg

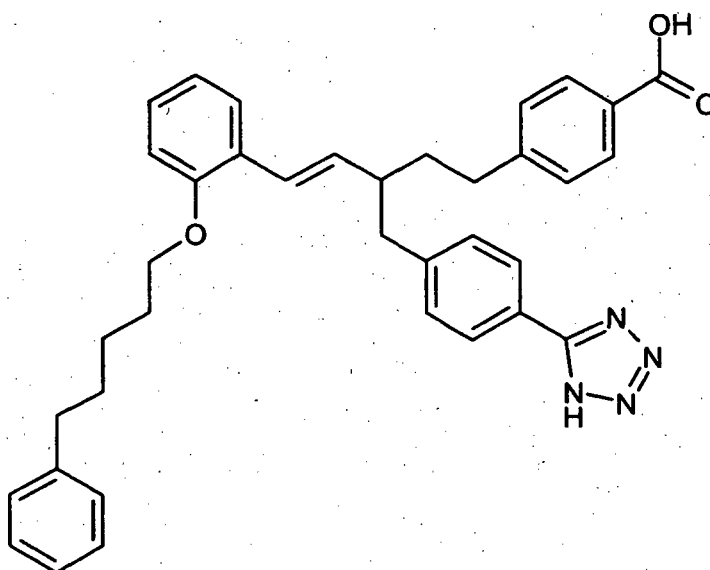
15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,77 (1H, ancho), 7,91 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,42-7,33 (4H, m), 7,3 (2H, d), 7,26-7,17 (2H, m), 7,17-7,1 (4H, m), 6,95-6,83 (2H, m), 6,44 (1H, d), 6,17-6,05 (1H, m), 3,96-3,82 (2H, m), 2,93-2,82 (1H, m), 2,81-2,69 (2H, m), 2,68-2,56 (2H, m), 1,90-1,76 (1H, m), 1,76-1,62 (3H, m), 1,62-1,48 (2H, m), 1,46-1,28 (2H, m), 1,27-1,19 (1H, s).

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,20 min;

EM (ESIpos): m/z = 587 (M+H) $^+$.

Ejemplo 15

20 Ácido 4-{{(4E)-5-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il}benzoico (*enantiómero 2*)



Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 14. T_r 6,60 min; pureza 99 %; > 98 % de ee

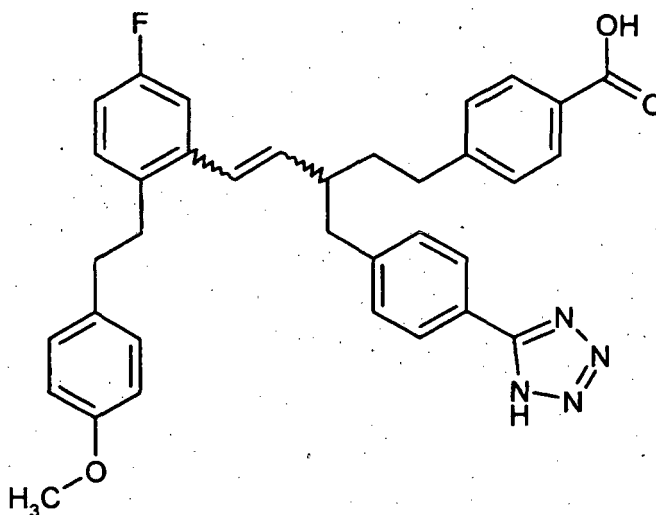
Rendimiento: 17 mg

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12,77 (1H, ancho), 7,91 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,42-7,33 (4H, m), 7,3 (2H, d), 7,26-7,17 (2H, m), 7,17-7,1 (4H, m), 6,95-6,83 (2H, m), 6,44 (1H, d), 6,17-6,06 (1H, m), 3,96-3,82 (2H, m), 2,93-2,82 (1H, m), 2,81-2,69 (2H, m), 2,68-2,56 (2H, m), 1,90-1,76 (1H, m), 1,76-1,62 (3H, m), 1,62-1,48 (2H, m), 1,46-1,28 (2H, m), 1,27-1,19 (1H, s).

CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,20$ min; EM (ESIpos): $m/z = 587$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 16

10 Ácido 4-{(4*E/Z*)-5-[5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil]-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)encil]pent-4-en-1-il}benzoico



15 A una solución de 92 mg (0,47 mmol) 4-{(4*E/Z*)-5-[5-fluoro-2-[2-(metoxifenil)etil]fenil]-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)encil]pent-4-en-1-il}benzoato de metilo en 5 ml de THF y 5 ml de agua se añaden 7,5 mg (0,31 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 50 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, se obtienen 79 mg (0,14 mol, 88 % d. t.) de una espuma blanca.

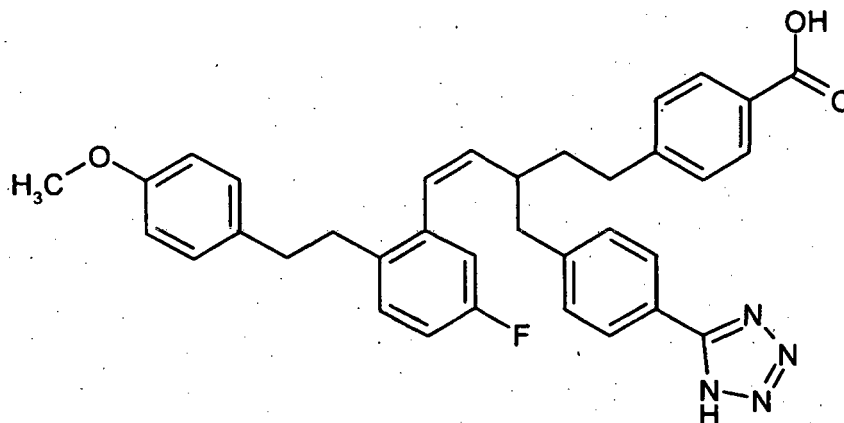
EM (ESIpos): $m/z = 577$ (M+H) $^+$.

Se separan posteriormente 70 mg (0,12 mmol) de ácido 4-{(4*E/Z*)-5-[5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil]-3-[4-(1*H*-

tetrazol-5-il)encil]pent-4-en-1-il]benzoico mediante HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso 23 mg o respectivamente 44 mg de los isómeros Z y E como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 17 y 18).

Ejemplo 17

Ácido 4-[(4Z)-5-[5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil]-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)encil]pent-4-en-1-il]benzoico



5

Procedimiento de separación de isómeros E/Z:

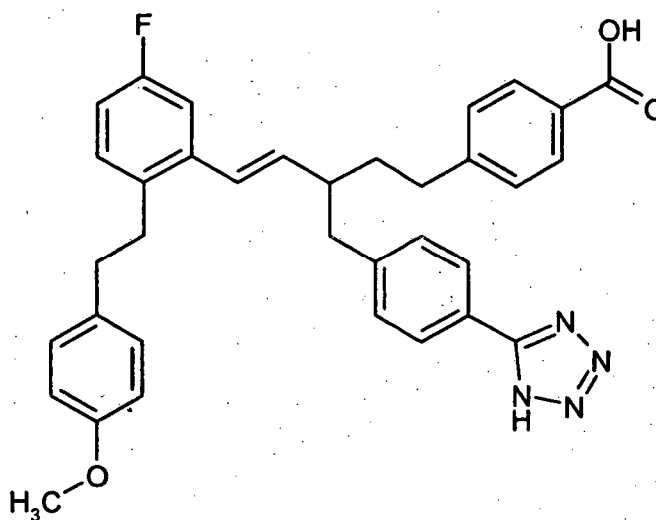
Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético) / etanol 60:40 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 215 nm; temperatura: 25 °C. T_r 5,276 min; pureza 98,5 %

10 Rendimiento después de la separación: 23 mg

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 16,9-16,5 (1H, ancho), 13-12,5 (1H, ancho), 7,87 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,14-7,07 (1H, m), 6,97-6,89 (3H, m), 6,73 (2H, d), 6,47 (1H, d), 6,22 (1H, d), 5,74-5,64 (1H, m), 3,68 (3H, s), 2,94-2,85 (1H, m), 2,76-2,61 (4H, m), 1,85-1,61 (2H, m).

Ejemplo 18

15 Ácido 4-[(4E)-5-[5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil]-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)encil]pent-4-en-1-il]benzoico



Procedimiento de separación de isómeros E/Z: véase el ejemplo 17.

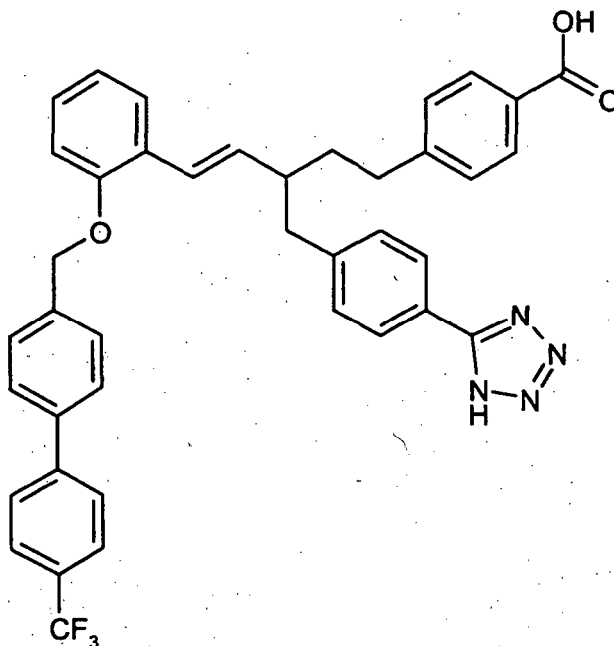
T_r 5,286 min; pureza 99 %;

Rendimiento: 44 mg

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 16,65 (1H, ancho), 12,75 (1H, ancho), 7,88 (2H, d), 7,84 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,25-7,19 (1H, m), 7,12-7,06 (1H, m), 6,97-6,9 (1H, m), 6,88 (2H, d), 6,69 (2H, d), 6,37 (1H, d), 6,15-6,06 (1H, m), 3,67 (3H, s), 2,97-2,9 (1H, m), 2,8-2,6 (4H, m), 1,9-1,71 (2H, m).

Ejemplo 19

- 5 Ácido 4-[(4E)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)encil]-5-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)pent-4-en-1-il]-benzoico



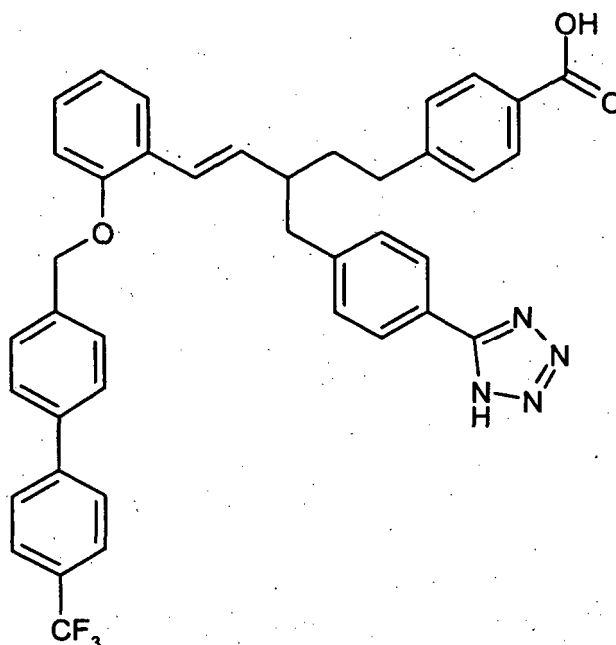
- 10 A una solución de 384 mg (0,47 mmol) de 4-[(4E)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)encil]-5-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)pent-4-en-1-il]-benzoato de metilo en 10 ml de THF y 10 ml de agua se añaden 20,3 mg (0,85 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 50 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 141 mg (0,21 mol, 46 % d. t.) de una espuma blanca.

EM (ESIpos): $m/z = 675 (M+H)^+$.

- 15 120 mg (0,12 mmol) de ácido 4-[(4E)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)encil]-5-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)pent-4-en-1-il]-benzoico se separan posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso 50 mg o respectivamente 35 mg de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 20 y 21).

Ejemplo 20

Ácido 4-[(4E)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)encil]-5-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)pent-4-en-1-il]-benzoico (enantiómero 1)



Procedimiento de separación enantiomérica:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isopropanol 60:40 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 215 nm; temperatura: 25 °C.

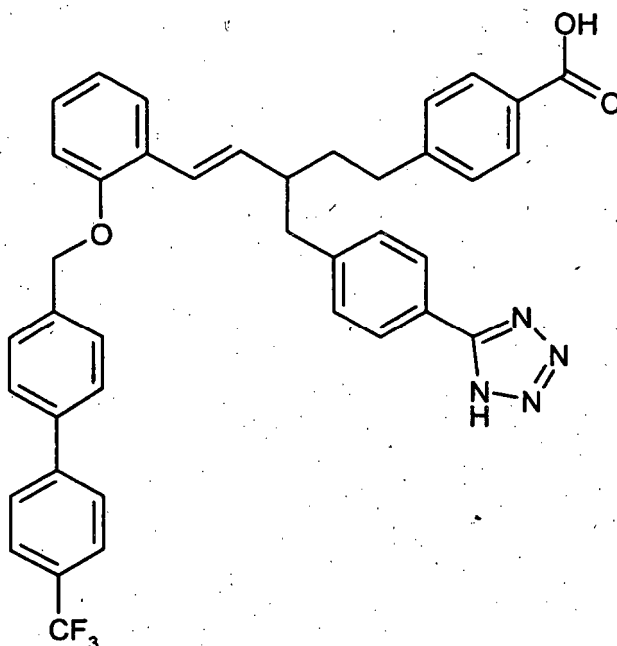
5 T, 6,65 min; pureza 89 %; > 97,5 % de ee

Rendimiento: 50 mg

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 16,7 (1H, ancho), 12,8 (1H, s), 7,91 (2H, d), 7,86-7,77 (6H, m), 7,66 (2H, d), 7,52-7,43 (3H, m), 7,39 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,23-7,16 (1H, m), 7,06 (1H, d), 6,95-6,89 (1H, m), 6,54 (1H, d), 6,21-6,12 (1H, m), 5,2-5,1 (2H, m), 2,92-2,85 (1H, m), 2,8-2,7 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,58 (1H, m), 1,88-1,77 (1H, m), 1,77-1,64 (1H, m).

Ejemplo 21

Ácido 4-[(4E)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-5-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)pent-4-en-1-yl]-benzoico (enantiómero 2)



Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 20.

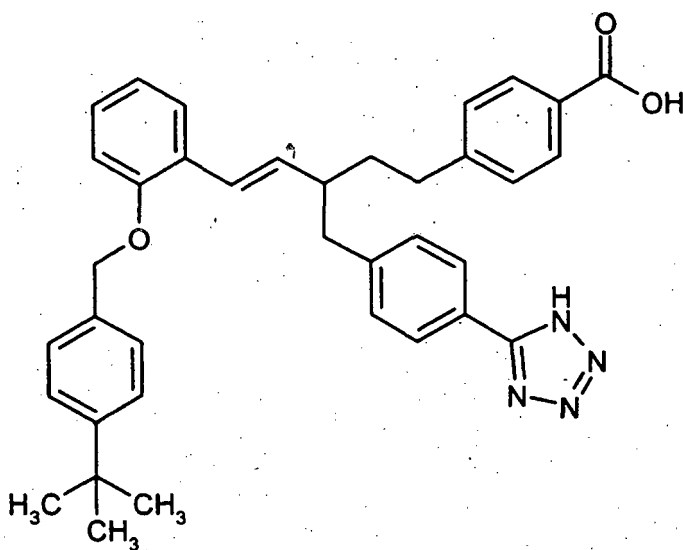
T_r 7,37 min; pureza 99 %; > 98 % de ee

Rendimiento: 35 mg

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 16,7 (1H, ancho), 12,8 (1H, s), 7,91 (2H, d), 7,86-7,77 (6H, m), 7,66 (2H, d), 7,52-7,43 (3H, m), 7,39 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,23-7,16 (1H, m), 7,06 (1H, d), 6,95-6,89 (1H, m), 6,54 (1H, d), 6,21-6,12 (1H, m), 5,2-5,1 (2H, m), 2,92-2,85 (1H, m), 2,8-2,7 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,69-2,6 (1H, m), 1,88-1,77 (1H, m), 1,77-1,64 (1H, m).

Ejemplo 22

- 10 Ácido 4-((4E)-5-(2-((4-*tert*-butilbencil)oxi)fenil)-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il)benzoico



- 15 A una solución de 70 mg (0,47 mmol) de 4-((4E)-5-(2-((4-*tert*-butilbencil)oxi)fenil)-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il)benzoato de metilo en 0,5 ml de THF y 0,25 ml de agua se añaden 11,16 mg (0,47 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 60 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan

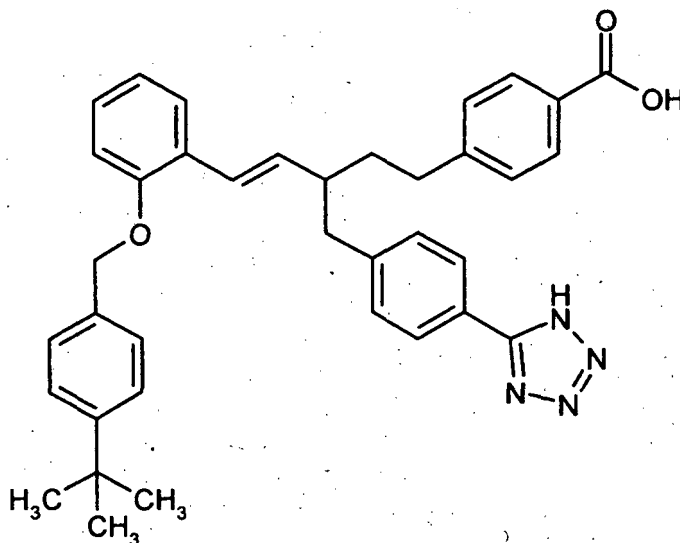
sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 45 mg (0,076 mol, 66 % d. t.) de una espuma blanca.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 16,72 (1H, ancho), 12,77 (1H, ancho), 7,89 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,37-7,23 (8H, m), 7,17 (1H, t), 7,04 (1H, d), 6,9 (1H, t), 6,52 (1H, d), 6,14 (1H, dd), 5,09-4,99 (2H, m), 2,90-2,81 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 1,87-1,76-(2H, m), 1,74-1,61 (1H, m), 1,23 (9H, s).

Se separan posteriormente 45 mg (0,12 mmol) de ácido 4-{(4*E*-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il}benzoico mediante HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso 16 mg o respectivamente 18 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros *E* como sólidos incoloros (véanse los ejemplo 23 y 24).

10 **Ejemplo 23**

Ácido 4-{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il}benzoico (*enantiómero 1*)



Procedimiento de separación enantiomérica:

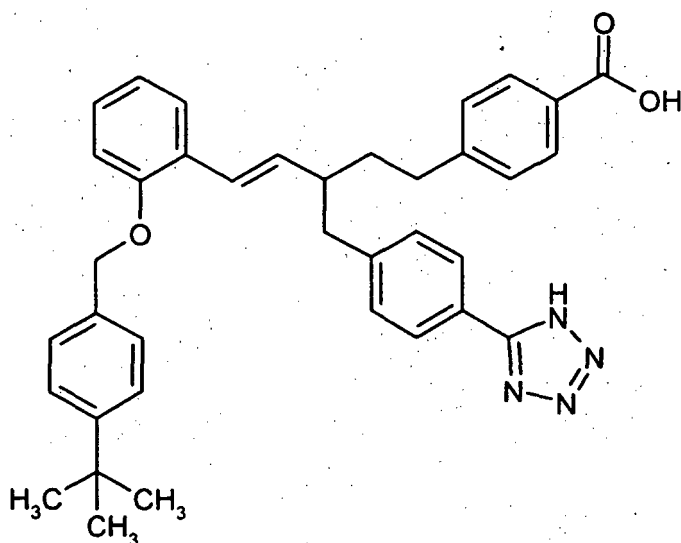
15 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 1% de ácido acético) / isopropanol 50:50 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C.

T_r 5,92 min; pureza 99 %; > 99 % de ee

Rendimiento: 16 mg.

Ejemplo 24

Ácido 4-{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]pent-4-en-1-il}benzoico (*enantiómero 2*)



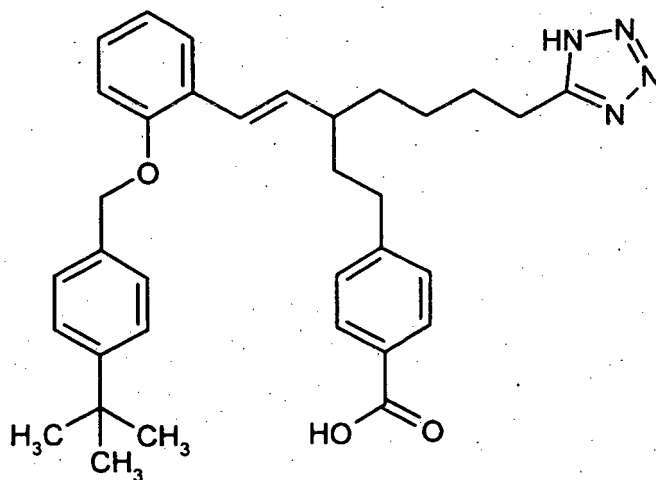
Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 23.

T_r 6,58 min; pureza 99 %; > 96 % de ee

Rendimiento: 18 mg.

5 **Ejemplo 25**

Ácido 4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}vinil)-7-(1*H*-tetrazol-5-il)heptil]benzoico



10 A una solución de 181 mg (0,38 mmol) de 4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}vinil)-7-(1*H*-tetrazol-5-il)heptil]benzoato de metilo en 5 ml de THF t 5 ml de agua se añaden 61,18 mg (2,55 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 60 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 65 mg (0,12 mol, 36,8 % d. t.) de una espuma blanca.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 15,89 (1H, ancho), 12,77 (1H, ancho), 7,83 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,42-7,32 (4H, m), 7,28 (2H, d), 7,24-7,16 (1H, m), 7,16-7,0 (1H, m), 6,92 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,05 (1H, dd), 5,11 (2H, s), 2,84 (2H, t), 2,73-2,64 (1H, m), 2,63-2,56 (1H, m), 2,17-2,05 (1H, m), 1,79-1,54 (4H, m), 1,53-1,42 (1H, m), 1,42-1,14 (12H, m).

CL-EM (procedimiento 2): T_r = 2,83 min;

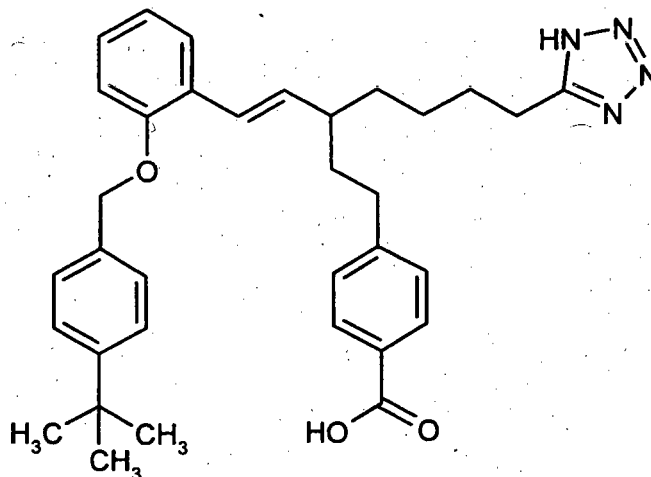
EM (ESIpos): m/z = 553 (M+H)⁺.

20 Se separan posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral 73 mg (0,13 mmol) de ácido 4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-

terc-butilencil)oxi]fenil}vinil)-7-(1*H*-tetrazol-5-il)heptil]benzoico Se obtienen en cada caso 31 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros *E* como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 26 y 27).

Ejemplo 26

Ácido 4-[3-((*E*)-2-[2-[(4-terc-butilencil)oxi]fenil}vinil)-7-(1*H*-tetrazol-5-il)heptil]benzoico (*enantiómero 1*)



5

Procedimiento de separación enantiomérica:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido acético) / isopropanol 50:50 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 °C.

T_r 4,19 min; pureza 99 %; > 99,5 % de ee

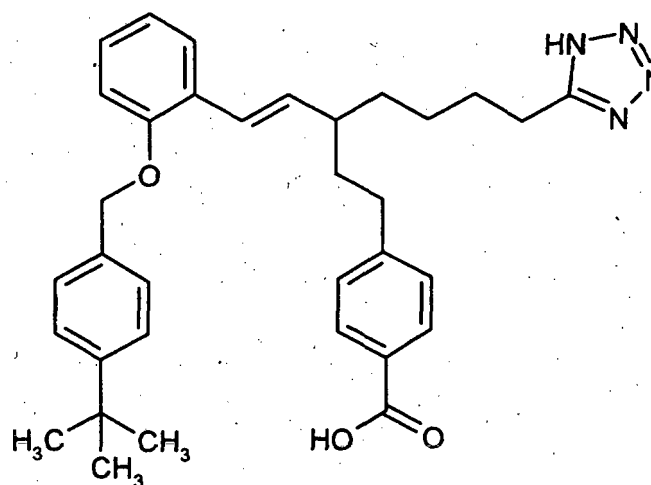
10 Rendimiento: 31 mg

CL-EM (procedimiento 2): T_r = 2,85 min;

EM (ESIpos): m/z = 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

Ácido 4-[3-((*E*)-2-[2-[(4-terc-butilencil)oxi]fenil}vinil)-7-(1*H*-tetrazol-5-il)heptil]benzoico (*enantiómero 2*)



15

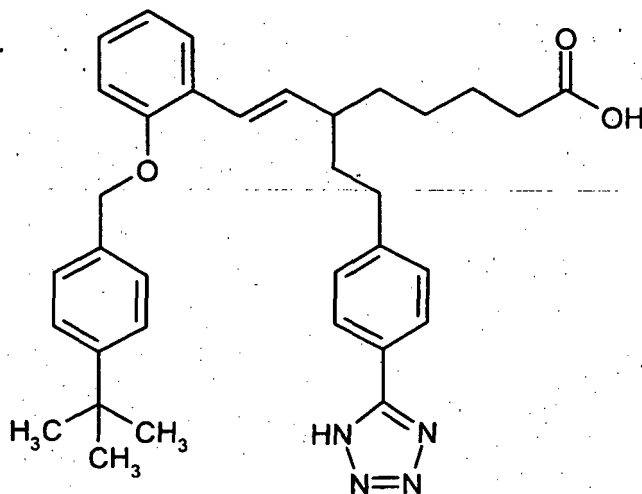
Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 26.

T_r 4,92 min; pureza 99 %; > 98,8% de ee

Rendimiento: 31 mg.

Ejemplo 28

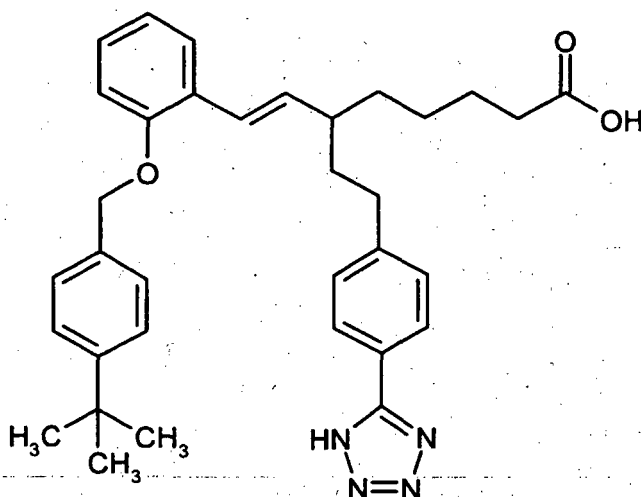
Ácido (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoico



- 5 A una solución de 600 mg (0,25 mmol) (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoato de etilo en 20 ml de THF y 20 ml de agua se añaden 29,2 mg (1,22 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 50 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 205 mg (0,37 mol, 59,6 % d. t.) de una espuma blanca. EM (ESIpos): m/z = 553 (M+H)⁺.
- 10 Se separan posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral 200 mg (0,36 mmol) de ácido (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoico. Se obtienen en cada caso 69 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 29 y 30).

Ejemplo 29

Ácido (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoico (*enantiómero 1*)



- 15 Procedimiento de separación enantiomérica:
 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido acético) / isopropanol 80:20 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 °C.
 T_r 7,03 min; pureza 99,5 %; > 97,5 % de ee
- 20 Rendimiento: 69 mg

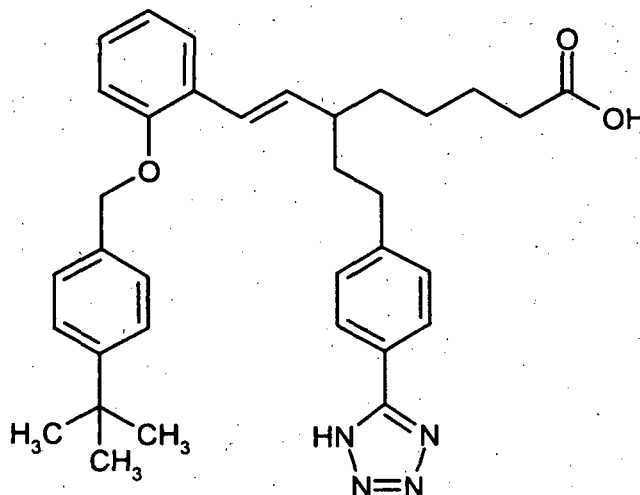
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,96 (1H, ancho), 7,92 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,44-7,33 (6H, m), 7,2 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,13-6,01 (1H, m), 5,11 (2H, s), 2,78-2,54 (2H, m), 2,22-2,05 (2H, m), 1,84-1,69 (1H, m), 1,69-1,56 (1H, m), 1,54-1,38 (4H, m), 1,38-1,16 (3H, m).

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 2,92$ min;

5 EM (ESIpos): $m/z = 553$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 30

Ácido (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoico (enantiómero 2)



Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 29.

10 T_r 7,89 min; pureza 99,5 %; > 98,5 % de ee:

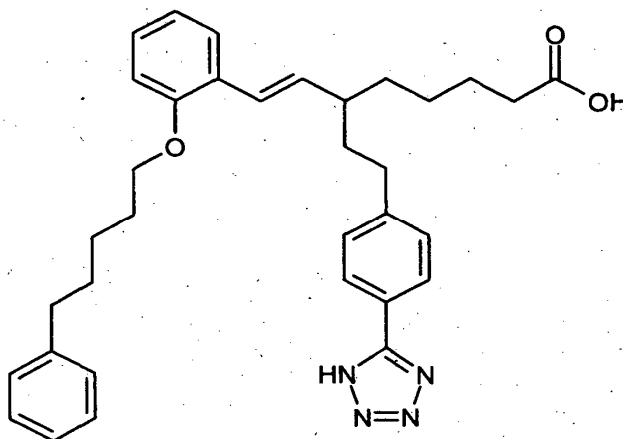
Rendimiento: 69 mg

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,95 (1H, ancho), 7,91 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,44-7,33 (6H, m), 7,2 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,13-6,01 (1H, m), 5,11 (2H, s), 2,78-2,54 (2H, m), 2,22-2,05 (2H, m), 1,84-1,69 (1H, m), 1,69-1,56 (1H, m), 1,54-1,38 (4H, m), 1,38-1,16 (3H, m).

15 CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 2,93$ min; EM (ESIpos): $m/z = 553$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 31

Ácido (7E)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoico



20 A una solución de 62 mg (0,25 mmol) (7E)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoato de etilo en 5 ml de THF y 5 ml de agua se añaden 5,11 mg (0,21 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 50 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. A

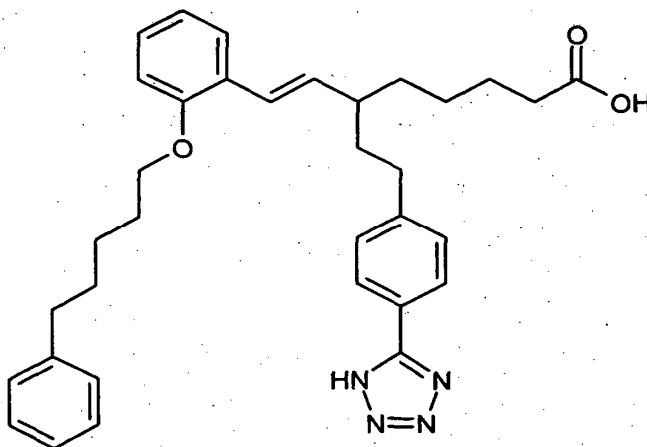
continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, se obtienen 34 mg (0,06 mol, 57,6 % d. t.) de una espuma blanca.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,95 (1H, ancho), 7,93 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,4 (2H, d), 7,3-7,1 (6H, m), 6,97 (1H, d), 6,38 (1H, t), 6,58 (1H, d), 6,05 (1H, dd), 4,0 (2H, t), 2,75-2,65 (1H, m), 2,22-2,05 (3H, m), 1,83-1,7 (3H, m), 1,7-1,57 (3H, m), 1,57-1,4 (6H, m), 1,4-1,15 (5H, m).

Se separan posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral 30 mg (0,054 mmol) de ácido (7E)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoico. Se obtienen en cada caso 10 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplos 32 y 33).

Ejemplo 32

10 Ácido (7E)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoico (*enantiómero 1*)



Procedimiento de separación enantiomérica:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido acético) / isopropanol 80:20 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 215 nm; temperatura: 25 °C.

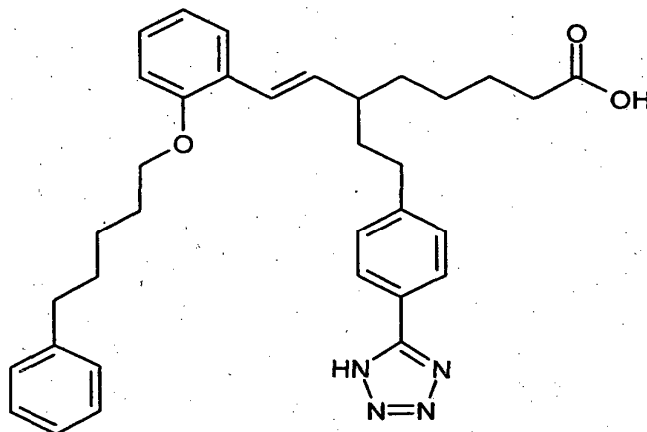
15 T, 6,07 min; pureza 99 %; > 99 % de ee

Rendimiento: 10 mg

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,95 (1H, ancho), 8,96 (2H, d), 7,45 (3H, d), 7,27-7,07 (6H, m), 6,97 (1H, d), 6,39 (1H, t), 6,57 (1H, d), 6,07 (1H, dd), 4,0 (2H, t), 2,78-2,5 (3H, m), 2,22-2,01 (3H, m), 1,85-1,16 (16H, m).

Ejemplo 33

20 Ácido (7E)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}oct-7-enoico (*enantiómero 2*)



Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 32.

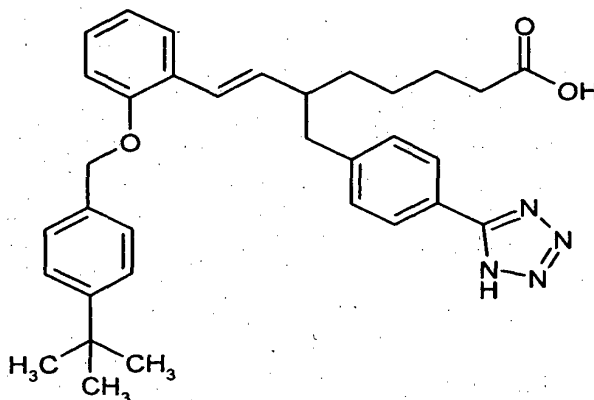
T, 7,05 min; pureza 99 %; > 98,5 % de ee

Rendimiento: 10 mg

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,95 (1H, ancho), 8,96 (2H, d), 7,45 (3H, d), 7,27-7,07 (6H, m), 6,97 (1H, d), 6,39 (1H, t), 6,57 (1H, d), 6,07 (1H, dd), 4,0 (2H, t), 2,78-2,5 (3H, m), 2,22-2,01 (3H, m), 1,85-1,16 (16H, m).

Ejemplo 34

- 5 Ácido (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoico



- 10 A una solución de 800 mg (1,41 mmol) (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoato de etilo en 10 ml de THF y 10 ml de agua se añaden 67,6 mg (2,82 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 50 °C. Después de enfriar se retira el THF y la fase acuosa se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 660 mg (1,2 mol, 87 % d. t.) de una espuma blanca.

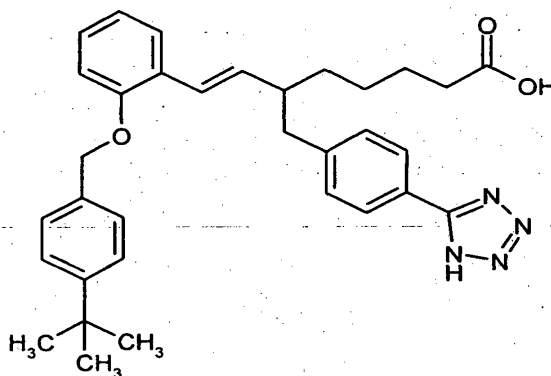
CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 2,51$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 539$ ($M+H$) $^+$.

- 15 Se separan posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral 700 mg (1,3 mmol) de ácido (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoico. Se obtienen en cada caso 318 mg o respectivamente 257 mg enantioméricamente puros de ambos isómeros E como sólidos incoloros (véanse los ejemplo 35 y 36).

Ejemplo 35

Ácido (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoico (*enantiómero 1*)



- 20 Procedimiento de separación enantiomérica:
 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; eluyente: isohexano (con el 1 % de agua y el 0,2 % de ácido acético) / isopropanol 65:35 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 °C.

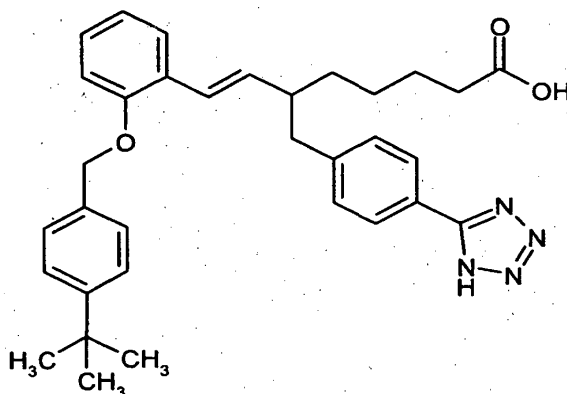
T_r 4,18 min; pureza 99 %; > 99,5 % de ee

- 25 Rendimiento: 318 mg

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,85 (1H, ancho), 11,98 (1H, ancho), 7,7 (2H, d), 7,38 (5H, d), 7,25 (2H, d), 7,15 (1H, t), 7,0 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,43 (1H, d), 6,07 (1H, dd), 5,03 (2H, s), 2,88 (1H, m), 2,69 (1H, t), 1,54-1,3 (6H, m), 1,28 (10H, m).

Ejemplo 36

- 5 Ácido (7E)-8-{2-[(4-terc-butilbencil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoico (enantiómero 2)



Procedimiento de separación enantiomérica: véase el ejemplo 35.

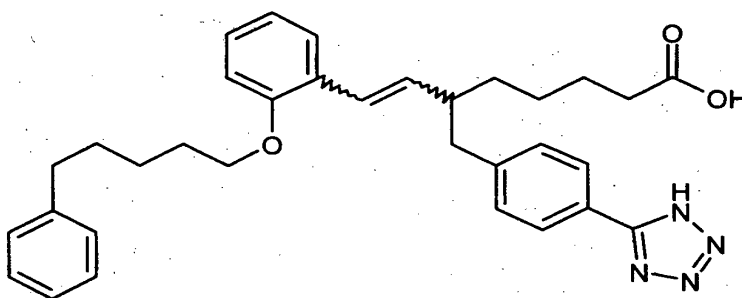
T, 5,00 min; pureza 99 %; > 99,4 % de ee

Rendimiento: 257 mg

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,98 (1H, ancho), 7,9 (2H, d), 7,4 (3H, d), 7,32 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,16 (1H, t), 7,0 (1H, d), 6,89 (1H, t), 6,46 (1H, d), 6,08 (1H, dd), 2,88-2,8 (1H, m), 2,72-2,63 (1H, m), 2,18 (2H, t), 1,56-1,3 (6H, m), 1,3-1,22 (10H, m).

Ejemplo 37

- Ácido (7E/Z)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoico



- 15 A una solución de 36 mg (0,06 mmol) de (7E/Z)-8-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oct-7-enoato de etilo en 5 ml de THF se añaden 0,5 ml de hidróxido de litio al 45 % y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se retira el metanol y el residuo se recoge en agua/acetato de etilo. Se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 3. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae aún dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar, el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 14,7 mg (0,03 mol, 43 % d. t.) de una espuma incolora.

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): (E/Z = 2:1) 7,92 (1,06H, d), 7,87 (0,53H, d), 7,38-7,21 (4H, m), 7,21-7,09 (4H, m), 6,93-6,72 (3H, m), 6,59 (0,53H; d), 6,49 (0,26H, d), 6,07-5,95 (0,53H, m), 5,44-5,36 (0,26H, t), 3,99-3,89 (1,06H, t), 3,89-3,79 (0,53H, m), 2,86-2,73 (2H, m), 2,65-2,57 (2H, t), 2,54-2,43 (1H, m), 2,34-2,26 (1,06H, t), 2,26-2,18 (0,53H, m), 1,85-1,73 (2H, m), 1,73-1,55 (2H, m), 1,55-1,23 (6H, m).

De un modo análogo se obtienen los ejemplos indicados en la tabla siguiente:

Ejemplo N°	Estructura del ejemplo (Educto)	Datos analíticos
38	<p>(racemato)</p> <p>(partiendo del ejemplo 51A y de 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 15,89 (1H, s an.), 12,76 (1H, s an.), 7,82 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,08 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,62 (1H, d), 6,11-5,98 (1H, m), 5,18 (2H, s), 2,84 (2H, t), 2,73-2,41 (2H, m), 2,18-2,03 (1H, m), 1,80-1,53 (4H, m), 1,52-1,41 (1H, m), 1,40-1,20 (3H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 4): T_r = 2,84 min; m/z = 581 (M+H⁺).</p>
39	<p>(racemato)</p> <p>(partiendo del ejemplo 51A y de 1-(bromometil)-3,5-bis(trifluorometoxi)benceno)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): T_r = 2,99 min; m/z = 633 (M+H⁺)</p>

B. Valoración de la actividad farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos según la invención puede demostrarse en los ensayos siguientes:

B-1. Actividad vasorrelajante *in vitro*:

- 5 Se anestesian o se sacrifican conejos mediante inyección por vía intravenosa de tiopental sódico (aproximadamente 50 mg/kg) y se desangran. Se extrae la arteria safena y se divide en anillos de 3 mm de ancho. Los anillos se montan individualmente sobre un par de ganchos con forma de triángulo abiertos en el extremo de alambre especial fuerte de 0,3 mm (Remanium®). Cada anillo se dispone con tensión de polarización en un baño de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno caliente a 37 °C de la composición siguiente: NaCl 119
- 10 mM; KCl 4,8 mM; CaCl₂ x 2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x 7 H₂O 1,4 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina de suero de ternero al 0,001 %. La fuerza de contracción se obtiene con células Statham UC2 se refierza y mediante transformadores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) se digitaliza y se registra en paralelo en registradores de trazos continuos. Las contracciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.

- 15 Después de varios (generalmente 4) de ciclos de control, la sustancia que se va a analizar se añade en dosificaciones crecientes en cada uno de los pasos adicionales y se compara la altura de la concentración obtenida con la influencia de la sustancia de ensayo con la altura de la contracción obtenida en el último paso. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la contracción obtenida en los controles previos al 50 % (valor de Cl₅₀). El volumen de aplicación estándar es de 5 µl. La proporción de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1 %.

- 20 En la tabla 1 se indican los resultados representativos de los compuestos según la invención:

Tabla 1: Actividad vasorrelajante *in vitro*

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nM]
3	682
5	2510
6	119
14	1324
17	5800
18	890
21	372
23	3888
24	102
26	559
27	9,7
29	1990
36	760
38	567
39	150

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

Las investigaciones para la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante mediante los compuestos según la invención con y sin nitroprusiato de sodio, así como con y sin el inhibidor de GCs dependiente de hemo 1*H*-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-quinoxalin-1-ona (ODQ) se llevan a cabo según los procedimientos descritos en detalle en la siguiente literatura: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", J. Mol. Med. 77 (1999), 14-23. La guanilato ciclasa exenta de hemo se obtiene mediante la adición de Tween 20 para el tampón de ensayo (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 6 se muestra en la tabla 2:

Tabla 2: Estimulación (n veces) de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro* mediante el ejemplo 6

Concentración del ejemplo 6 [μM]	GCs que contiene hemo			GCs carente de hemo	
	basal	+ DEA/NO 0,1 μM	+ ODQ 10 μM	basal	+ ODQ 10 μM
0,0	1,0	64,1	2,4	1,0	1,2
0,001	1,9	62,0	4,8	3,2	3,0
0,01	5,1	66,0	25,7	20,4	18,9
0,1	20,2	80,0	102,7	90,9	89,7
1	29,5	96,2	125,8	143,8	143,8
10	42,1	99,9	135,0	145,9	149,3

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

A partir de la tabla 2 resulta evidente que se logra una estimulación tanto de enzimas que contiene hemo como también de enzimas carentes de hemo. Además, la combinación del ejemplo 6 y 2-óxido de 2-(*N,N*-dietilamino) diazenolato (DEA/NO), un donante de NO, no muestra ningún efecto sinérgico, es decir, la actividad de DEA/NO no se potencia, como se esperaría en el caso de un activador de GCs que actúa mediante un mecanismo dependiente de hemo. Además, la acción de los activadores de GCs según la invención mediante el inhibidor dependiente de hemo de la guanilato ciclasa soluble ODQ no se bloquea, sino que incluso aumenta. Los resultados de la tabla 2 justifican, con ello, el mecanismo de acción de los compuestos según la invención como activadores de la guanilato ciclasa soluble.

B-3. Medición radiotelemétrica de tensión arterial y frecuencia cardiaca en ratas SH despiertas

Para las mediciones descritas a continuación en ratas SH despiertas se usa un sistema de telemetría disponible comercialmente de la empresa Data Sciences International DSI, Estados Unidos.

Este sistema consta de 3 componentes principales: (1) emisor implantable, (2) receptor, que está unido mediante un multiplexor con un (3) ordenador de adquisición de datos. El dispositivo de telemetría posibilita una valoración en continuo de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca en animales despiertos en el entorno al que están acostumbrados.

5 Las investigaciones se llevan a cabo en ratas espontáneamente hipertensas (ratas SH) adultas hembra con un peso corporal > 200 g. Los animales de ensayo se mantienen después de la implantación del emisor individualmente en celdas de makrolon de tipo 3. Tienen acceso libre a alimento estándar y a agua. El ritmo de día/noche en el laboratorio de investigación se cambia mediante la iluminación del entorno a las 6:00 horas por la mañana y a las 19:00 horas por la tarde.

10 Los emisores de telemetría usados (TAM PA-C40, DSI) se implantan quirúrgicamente a los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer ensayo en condiciones asépticas. Los animales instrumentalizados de este modo se pueden usar de forma repetida después de la cicatrización de las heridas y el encerado del implante.

15 Para la implantación se anestesian los animales despiertos con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se afeitan y se desinfectan en la región del abdomen ampliamente. Después de la apertura de la región del abdomen a lo largo de la línea alba, se introduce el catéter de medición relleno de líquido del sistema por encima de la bifurcación posterior al cráneo en la aorta descendente y se fija con adhesivo de tejidos (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared del abdomen y el herida se cierra por capas. Después de la operación se administra un antibiótico para prevenir la invención (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.).

20 Desarrollo del ensayo:

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

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

30 Las ratas instrumentalizadas vivas en la instalación están asociadas en cada caso a una única antena de recepción (receptor 1010 Receiver, DSI). Los emisores implantados se pueden activar externamente mediante un conmutador magnético incorporado y se conectan en la realización del ensayo al emisor. Las señales irradiadas pueden recibirse en línea mediante el sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. para Windows, DSI) y se procesan de forma correspondiente. El almacenamiento de los datos se realiza en cada caso en un orden abierto para ello, que porta el número de ensayo.

En una realización estándar, se miden con una duración de 10 segundos en cada caso: (1) tensión arterial sistólica (SBP), (2) tensión arterial diastólica (DBP), (3) tensión arterial media (MAP) y (4) frecuencia cardiaca (HR).

35 La adquisición de los valores de medición se repite de forma controlada por ordenador a intervalos de 5 minutos. Los datos originales considerados valores absolutos se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida en el momento y se almacenan como datos individuales. Otros detalles técnicos se indican en la documentación de la firma fabricante (DSI).

40 La administración de las sustancias de ensayo se realiza el día del ensayo a las 9:00 horas. Después de la aplicación se miden los parámetros descritos anteriormente durante 24 horas. Al finalizar el ensayo los datos individuales obtenidos se clasifican con el programa informático de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor blanco se toma el punto temporal de 2 horas antes de la aplicación de la sustancia, de modo que la colección de datos seleccionada comprenda el intervalo desde las 7:00 horas del día del ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

45 Los datos se afinan durante un tiempo preajustable mediante determinación del valor medio (valor medio de 15 minutos, valor medio de 30 minutos) y se transfieren como datos de texto a un soporte de datos. Los valores de medición preclasificados y comprimidos se transfieren a una tabla excel y se representan tabularmente.

El compuesto del ejemplo 6 muestra en este ensayo después de la administración por vía oral de 10 mg/kg una reducción clara de la tensión arterial durante un periodo de 11 horas.

50 **C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas**

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

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto según 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 del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de la curvatura 12 mm.

Preparación:

- 5 La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de 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 de comprimidos habitual (formato del comprimido: véase anteriormente). Como valor normativo para la compresión se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión de administración por vía oral:

- 10 Composición:

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

Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponden a 10 ml de suspensión de uso oral.

Preparación:

- 15 El Rhodigel se suspende en etanol y a la suspensión se añade el compuesto según la invención. La adición de agua se realiza con agitación. Hasta completar el hinchamiento del Rhodigel, se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución de administración por vía oral:

Composición:

- 20 500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponden a 20 g de solución oral.

Preparación:

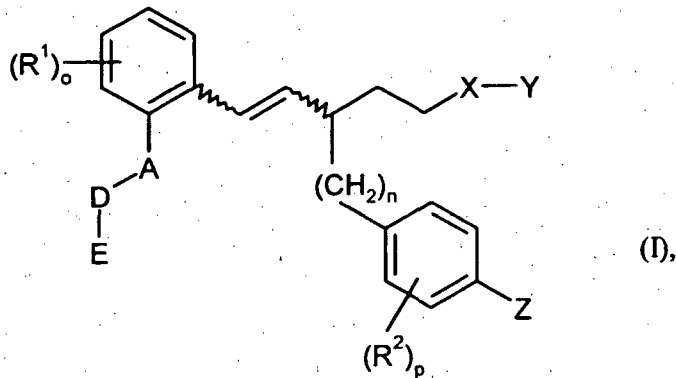
El compuesto según la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se prosigue el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

- 25 El compuesto según la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente digerible (por ejemplo, solución isotónica de sal común, solución al 5 % de glucosa y/o solución al 30 % de PEG 400). La solución se filtra de manera estéril y se rellenan con ella recipientes de inyección estériles y exentos de pirógeno.

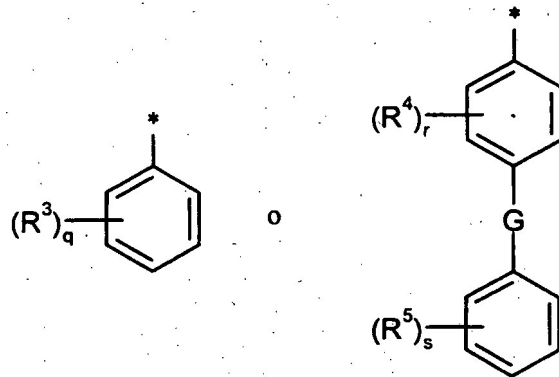
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



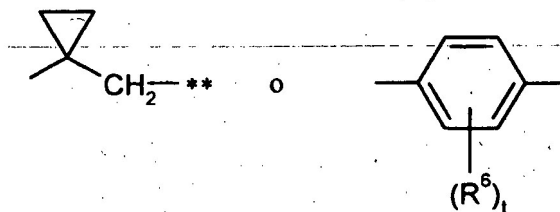
en la que

- 5 A representa O o CH₂,
 D representa un enlace o representa alcanodiilo (C₁-C₇), alquendiilo (C₂-C₇) o alquindiilo (C₂-C₇),
 E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de la fórmula



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

- 10 G significa un enlace, CH₂, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,
 X representa -CH₂-CH₂- o un grupo de la fórmula,

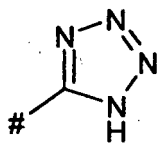


en la que ** significa el punto de unión con el grupo Y,

Y representa carboxilo

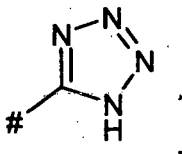
- 15 y

Z representa un grupo de la fórmula



o

Y representa un grupo de la fórmula



5 en la que # significa en cada caso el sitio de unión,

y

Z representa carboxilo,

n representa el número 1 o 2,

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente uno de otro un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, alquilo (C_1 - C_6), trifluorometilo, alcoxi (C_1 - C_6), trifluorometoxi, ciano y nitro,

y

o, p, q, r, s y t representan en cada caso independientemente uno de otro el número 0, 1, 2, 3 o 4,

pudiendo ser su significado, para el caso en que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 aparezcan varias veces, respectivamente, igual o diferente,

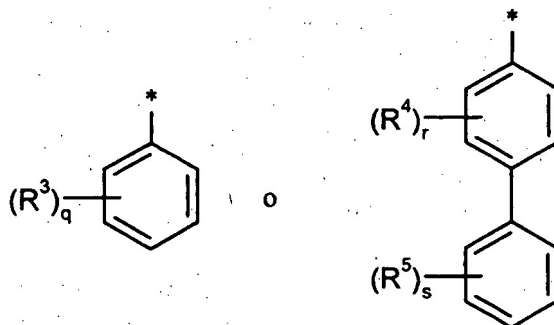
15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

A representa O,

D representa alcanodiilo (C_1 - C_7),

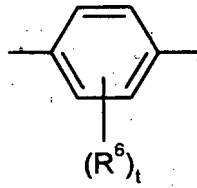
E representa hidrógeno, trifluorometilo o un grupo de la fórmula



20

en la que * significa el sitio de unión con el grupo D y

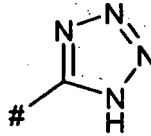
X representa $-CH_2-CH_2-$ o un grupo de la fórmula



Y representa carboxilo

y

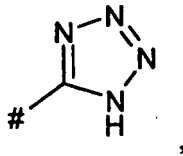
Z representa un grupo de la fórmula



5

o

Y representa un grupo de la fórmula



en la que # significa en cada caso el sitio de unión,

10 y

Z representa carboxilo,

n representa el número 1 o 2,

R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente uno de otro un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1 - C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1 - C_4) y trifluorometoxi,

15 o, q, r y s representa independientemente uno de otro en cada caso el número 0, 1 o 2, pudiendo ser sus significados en cada caso, en el caso en que R^1 , R^3 , R^4 o R^5 aparezcan varias veces, iguales o diferentes,

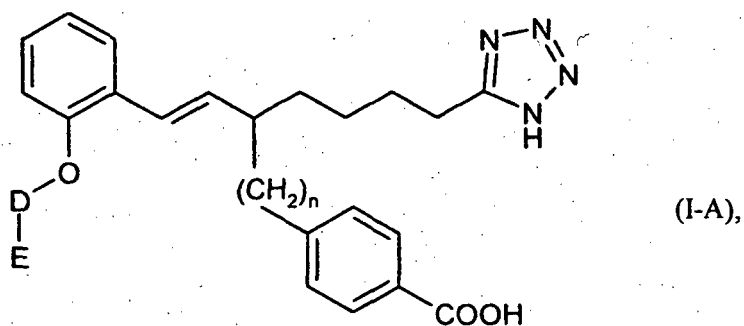
R^2 y R^6 representan en cada caso flúor

y

p y t, independientemente uno de otro, representan en cada caso el número 0 o 1,

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

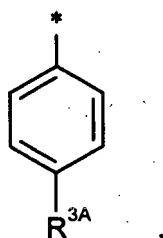
3. Compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula (I-A)



en la que

D representa alcanodiilo (C₁-C₇),

E representa hidrógeno o un grupo de la fórmula



5

en la que * significa el sitio de unión con el grupo D y

R^{3A} significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

y

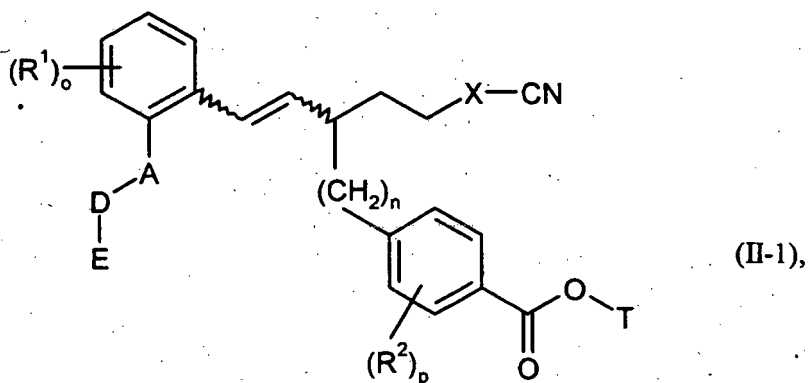
n representa el número 1 o 2,

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

4. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**

se hacen reaccionar bien

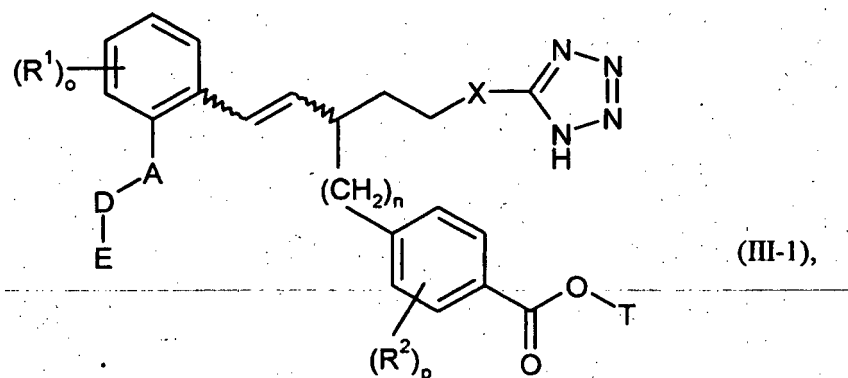
[A] compuestos de la fórmula (II-1)



15

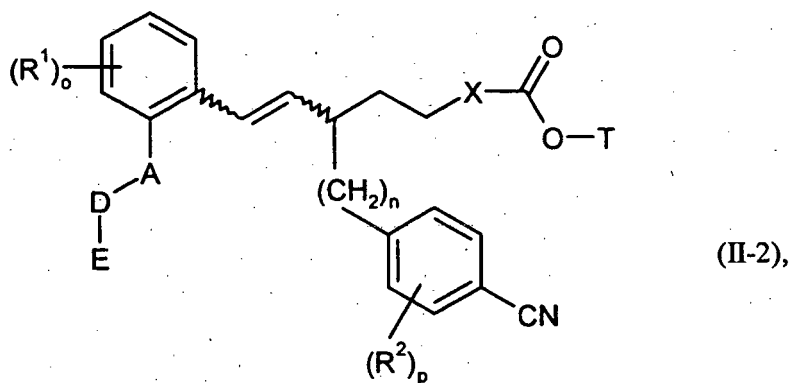
en la que R¹, R², A, D, E, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3 y T representa alquilo (C₁-C₄),

en un disolvente inerte con una azida de metal alcalino o con azida de trimetilsililo dando compuestos de la fórmula (III-1)



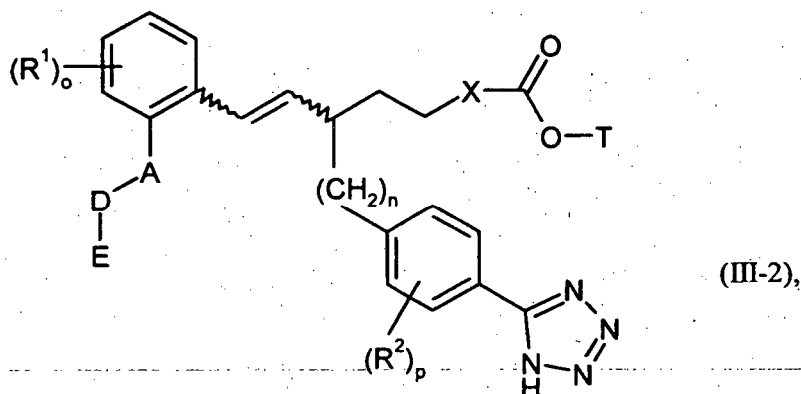
en la que R^1 , R^2 , A, D, E, X, n, o, p y T tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
o bien

[B] compuestos de la fórmula (II-2)



5

en la que R^1 , R^2 , A, D, E, X, n, o, p y T tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
en un disolvente inerte con una azida de metal alcalino o con azida de trimetilsililo dando compuestos de la fórmula (III-2)



10 en la que R^1 , R^2 , A, D, E, X, n, o, p y T tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
y los compuestos resultantes de la fórmula (III-1) o (III-2) se transforman mediante hidrólisis de la agrupación éster -C(O)OT en los ácidos carboxílicos de la fórmula (I) correspondientes
y los compuestos de la fórmula (I) dado el caso se hacen reaccionar con (i) los disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 5 6. Uso de un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
7. Medicamento que contiene un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico y farmacéuticamente adecuado.
- 10 8. Medicamento que contiene un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo constituido por nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de GMP-PDE, estimulantes de la guanilato ciclasa, agentes con actividad antitrombótica, agentes que reducen la tensión arterial, así como agentes modificadores del metabolismo de las grasas.
9. Medicamento según la reivindicación 7 u 8 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.