

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 144**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/10** (2006.01)

**C07D 271/06** (2006.01)

**C07D 249/12** (2006.01)

**C07D 249/14** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/4245** (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 06806107 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 1940811**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos con grupos carboxilo isósteros y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

**21.10.2005 DE 102005050377**

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

**14.04.2014**

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;  
MÜNTER, KLAUS;  
RÖLLE, THOMAS;  
STASCH, JOHANNES-PETER;  
SCHLEMMER, KARL-HEINZ y  
WUNDER, FRANK**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 455 144 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

Compuestos heterocíclicos con grupos carboxilo isósteros y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

5 La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

10 Uno de los sistemas de transmisión celulares más importantes en células de mamífero es el guanosinmonofosfato cíclico (cGMP). Junto con monóxido de nitrógeno (NO), que se libera a partir del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, se forma el sistema NO/cGMP. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de cGMP a partir de guanosintrifosfato (GTP). Los representantes conocidos hasta el momento de esta familia pueden dividirse, tanto según sus características estructurales como según el tipo de ligandos, en dos grupos: las guanilatociclasas particuladas, que pueden estimularse por péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles, que pueden estimularse por NO. Las guanilatociclasas solubles constan de dos subunidades y contienen con toda probabilidad 15 un grupo hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Éste tiene una gran importancia para el mecanismo de activación. El NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así aumentar claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, preparaciones libres de grupo hemo no pueden estimularse por NO. También el monóxido de carbono (CO) puede atacar en el átomo central de hierro del grupo hemo, siendo la estimulación por CO claramente menor que la estimulación por NO.

20 Mediante la formación de cGMP y la regulación resultante de ello de fosfodiesterasas, canales de iones y proteína quinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procesos fisiológicos, en particular en la relajación y la proliferación de células del músculo liso, la agregación y la adhesión plaquetarias y la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones fisiopatológicas puede estar suprimido el sistema NO/cGMP, lo que puede llevar por 25 ejemplo a hipertensión arterial, a una activación plaquetaria, a una proliferación celular multiplicada, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, dirigida a la influencia de la ruta de señalización de cGMP en organismos, para enfermedades de este tipo es un planteamiento muy prometedor debido a la alta eficiencia que 30 puede esperarse y a los pocos efectos secundarios.

Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble se usaban hasta el momento exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataques al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia figura entre las desventajas determinantes de este modo de 35 tratamiento.

En los últimos años se describieron algunas sustancias que estimulan directamente la guanilatociclasa soluble, es decir sin liberación previa de NO, tal como por ejemplo 3-(5'-hidroxi-metil-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], 40 isoliquiritigenina [Yu y col., Br. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587], así como distintos derivados de pirazol sustituidos (documentos WO 98/16223, WO 98/16507 y WO 98/23619).

Los estimuladores descritos anteriormente de la guanilatociclasa soluble estimulan la enzima o bien directamente a través del grupo hemo (monóxido de carbono, monóxido de nitrógeno o hexafluorofosfato de difenilyodonio) mediante interacción con el centro de hierro del grupo hemo y una modificación de la conformación que resulta de 45 ello, que lleva al aumento de la actividad enzimática [Gerzer y col., FEBS Lett. 132 (1981), 71] o bien a través de un mecanismo dependiente del grupo hemo, que es independiente de NO, pero que lleva a una potenciación del efecto estimulante de NO o CO [por ejemplo YC-1, Hoenicka y col., J. Mol. Med. 77 (1999) 14; o los derivados de pirazol que se describen en los documentos WO 98/16223, WO 98/16507 y WO 98/23619].

El efecto estimulante, afirmado en la bibliografía, de isoliquiritigenina y de ácidos grasos, tales como por ejemplo de 50 ácido araquidónico, prostaglandina endoperóxidos y ácido graso hidroperóxidos, sobre la guanilatociclasa soluble, no pudo confirmarse [véase por ejemplo Hoenicka y col., J. Mol. Med. 77 (1999), 14].

Si se elimina el grupo hemo de la guanilatociclasa soluble, la enzima muestra aún una actividad basal catalítica detectable, es decir, al igual que antes, se forma cGMP. La actividad basal catalítica que permanece de la enzima libre de grupo hemo no puede estimularse por ninguno de los estimuladores conocidos mencionados anteriormente.

55 Se describió una estimulación de guanilatociclasa soluble libre de grupo hemo mediante protoporfirina IX [Ignarro y col., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35]. No obstante, la protoporfirina IX puede considerarse como mimético del aducto NO-grupo hemo, por lo que la adición de protoporfirina IX a la guanilatociclasa soluble debería llevar a la formación

de una estructura de la enzima correspondiente a la guanilatociclasa soluble que contiene grupo hemo estimulada por NO. Esto se prueba también por el hecho de que el efecto estimulante de protoporfirina IX se aumenta por el estimulador YC-1 independiente de NO, pero dependiente del grupo hemo, descrito anteriormente [Mülsch y col., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47].

- 5 A diferencia de los estimuladores descritos anteriormente de la guanilatociclasa soluble, los compuestos de la presente invención pueden activar tanto la forma que contiene grupo hemo como la forma libre de grupo hemo de la guanilatociclasa soluble. Es decir, la estimulación de la enzima se desarrolla en estos nuevos activadores a través de una ruta independiente del grupo hemo, lo que también se prueba porque los nuevos activadores en la enzima que contiene grupo hemo, por un lado, no muestran efecto sinérgico alguno con NO y, por otro lado, el efecto de  
10 estos activadores novedosos no puede bloquearse por el inhibidor dependiente del grupo hemo de la guanilatociclasa soluble, 1*H*-1,2,4-oxadiazol-(4,3-*a*)-quinoxalin-1-ona (ODQ).

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

- Por tanto, era objetivo de la presente invención la provisión de nuevos compuestos, que actúen como activadores de la guanilatociclasa soluble, pero que no presenten las desventajas expuestas anteriormente de los compuestos del estado de la técnica.  
20

- Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (IA) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos abarcados por la fórmula (IA) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos abarcados por la fórmula (IA) mencionados a continuación  
25 como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos abarcados por la fórmula (IA), mencionados a continuación, no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por lo tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los constituyentes estereoisoméricamente unitarios.  
30

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

- Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También se abarcan sales que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.  
35

- Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.  
40

- Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y sales de potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.  
45

- Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo con moléculas de disolvente mediante coordinación en estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en las que tiene lugar la coordinación con agua. Como solvatos se prefieren los hidratos en el contexto de la presente invención.  
50

- Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser en sí biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el organismo pueden reaccionar dando compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo de manera metabólica o hidrolítica).  
55

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

Alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alquilo ( $C_1-C_4$ ) en el contexto de la invención representan un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 1-etil-propilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alcanodiilo ( $C_1-C_7$ ) en el contexto de la invención representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado divalente con 1 a 7 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alcanodiilo de cadena lineal con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metileno, 1,2-etileno, 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, penteno-2,4-diilo, 3-metil-pentano-2,4-diilo y hexano-1,6-diilo.

Alquenodiilo ( $C_2-C_7$ ) en el contexto de la invención representa un resto alqueno de cadena lineal o ramificado divalente con 2 a 7 átomos de carbono y hasta 3 dobles enlaces. Preferentemente es un resto alquenodiilo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono y hasta 2 dobles enlaces. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: 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.

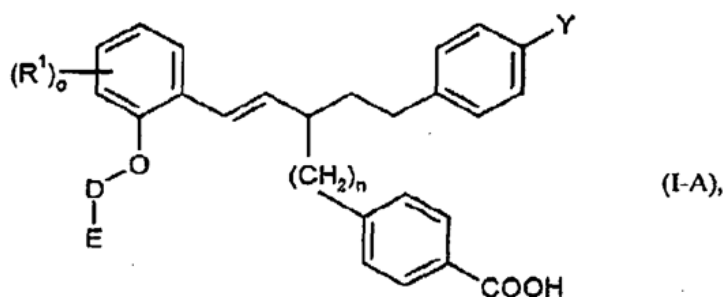
Alquinodiilo ( $C_2-C_7$ ) en el contexto de la invención representa un resto alquino de cadena lineal o ramificado divalente con 2 a 7 átomos de carbono y hasta 3 triples enlaces. Preferentemente es un resto alquinodiilo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono y hasta 2 triples enlaces. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: 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.

Alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_4$ ) en el contexto de la invención representan un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, *tert*-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

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

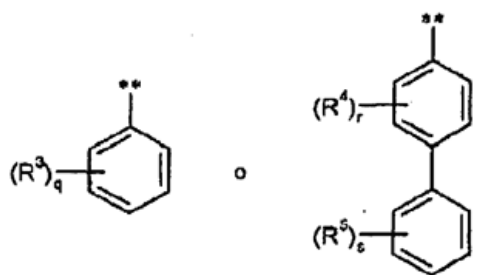
Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique otra cosa, pueden estar monosustituidos o polisustituidos. En el contexto de la presente invención es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independientemente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I-A)



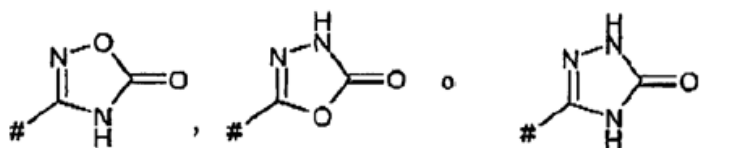
en la que

D representa alcanodiilo ( $C_1-C_7$ ), que puede estar monosustituido o polisustituido con flúor,  
E representa hidrógeno, trifluorometilo o representa un grupo de fórmula



Y

en la que \*\* significa el sitio de unión con el grupo D,  
representa un grupo de fórmula



5

n  
R¹, R³, R⁴ y R⁵

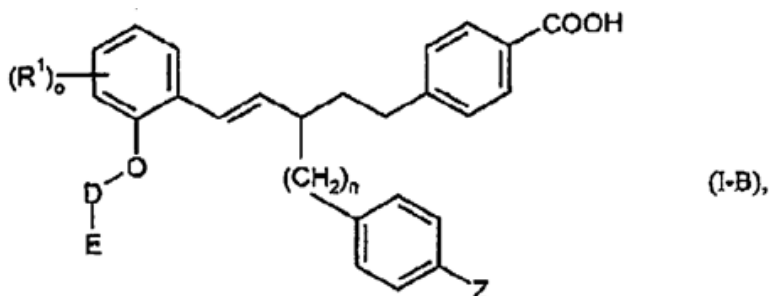
o, q, r y s

10

en la que # significa el sitio de unión con el anillo de fenilo,  
representa el número 1 o 2,  
representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro,  
bromo, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo, y  
representan independientemente entre sí en cada caso el número 0, 1 o 2, donde para el caso  
de que R¹, R³, R⁴ o R⁵ aparezcan varias veces, sus significados pueden ser en cada caso  
iguales o diferentes,

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

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

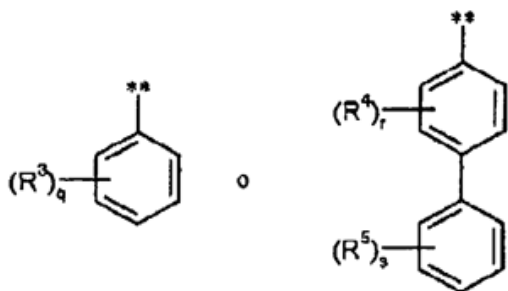


15

en la que

D  
E

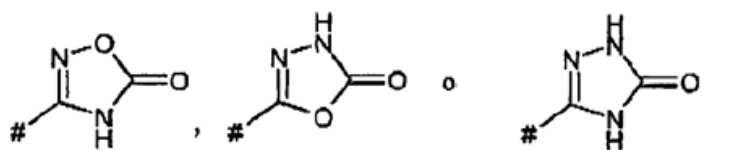
representa alcanodifilo (C₁-C₇), que puede estar monosustituido o polisustituido con flúor,  
representa hidrógeno, trifluorometilo o representa un grupo de fórmula,



20

Z

en la que \*\* significa el sitio de unión con el grupo D,  
representa un grupo de fórmula



en la que # significa el sitio de unión con el anillo de fenilo,

n representa el número 1 o 2,

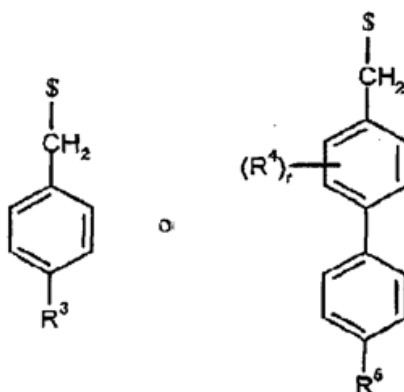
R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

y

o, q, r y s representan independientemente entre sí en cada caso el número 0, 1 o 2, donde para el caso de que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> aparezcan varias veces, sus significados pueden ser en cada caso iguales o diferentes, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En particular en el contexto de la presente invención se prefieren compuestos de fórmulas (I-A) y (I-3), en las que

D y E conjuntamente representan n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 5,5,5-trifluoropentan-1-ilo, 6,6,6-trifluorohexan-1-ilo o representan un grupo de fórmula



en la que \$ significa el sitio de unión con el átomo de O y

R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> significan en cada caso *terc*-butilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

n representa el número 1,

R<sup>1</sup> representa flúor,

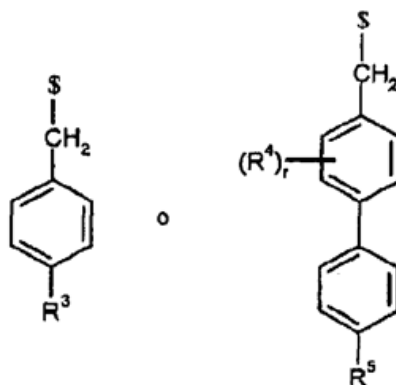
R<sup>4</sup> representa flúor o cloro,

y

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

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

D y E representan conjuntamente n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 5,5,5-trifluoropentan-1-ilo, 6,6,6-trifluorohexan-1-ilo o representan un grupo de fórmula



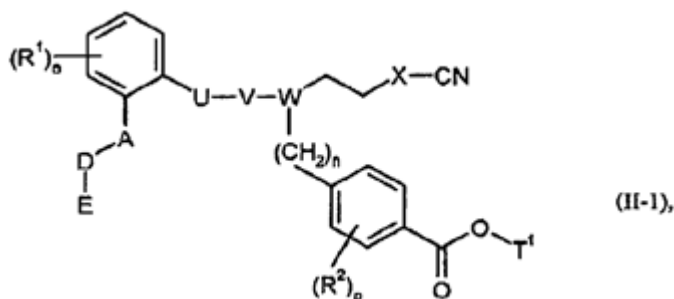
en la que \$ significa el sitio de unión con el átomo de O y  
 $R^3$  y  $R^5$  significan en cada caso *tert*-butilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo,  
 $n$  representa el número 1 o 2,  
 $R^1$  representa flúor,  
 $R^4$  representa flúor o cloro,  
y  
o y r independientemente entre sí en cada caso representan el número 0 o 1,  
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

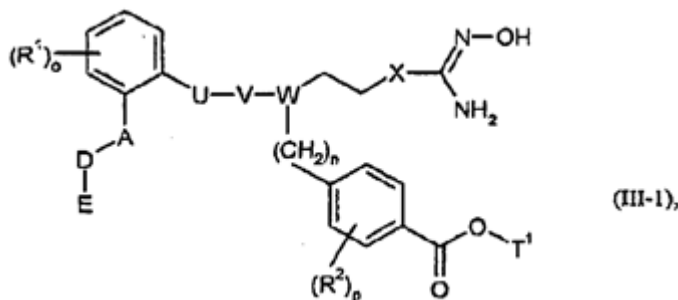
Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

Otro objeto de la invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I-A) y (I-B), caracterizados porque o bien

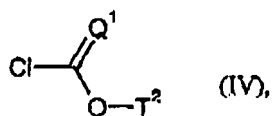
[A-1] se convierten compuestos de fórmula (II-1)



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente y  $T^1$  representa alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), en primer lugar en un disolvente inerte con hidroxilamina en compuestos de fórmula (III-1)



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $T^1$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y entonces se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un éster de ácido clorofórmico de fórmula (IV)



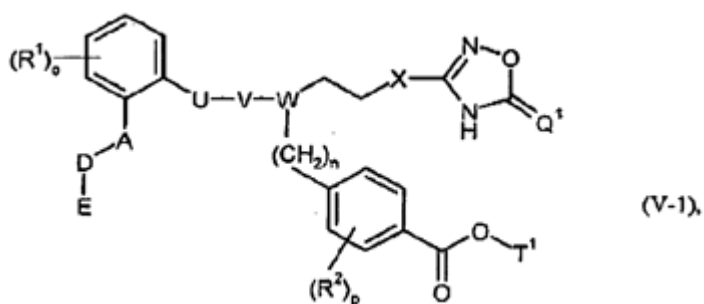
en la que

$Q^1$  representa O o S

y

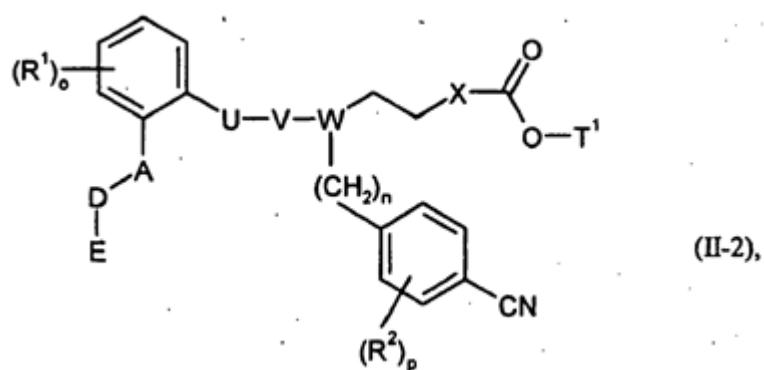
$T^2$  representa alquilo ( $C_1$ - $C_{10}$ ),

así como eventualmente se hacen reaccionar mediante calentamiento posterior en un disolvente inerte para dar compuestos de fórmula (V-1)

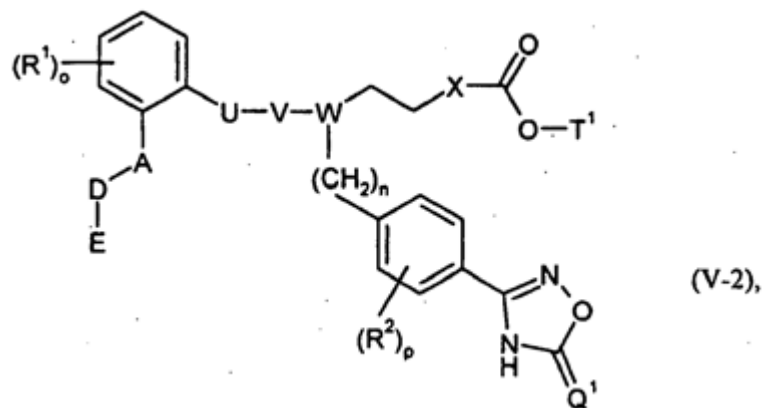


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p,  $Q^1$  y  $T^1$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,  
o bien

5 [A-2] se convierten compuestos de fórmula (II-2)

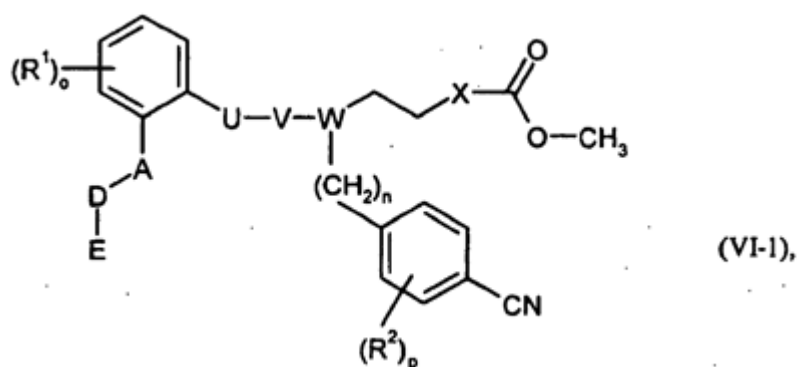


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $T^1$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, de  
manera análoga al procedimiento [A-1] en compuestos de fórmula (V-2)

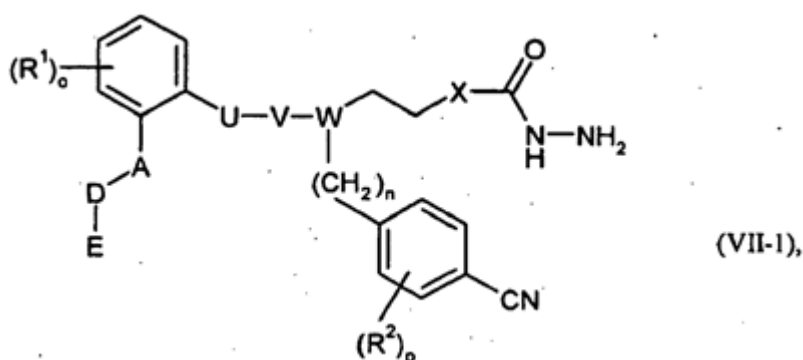


10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p,  $Q^1$  y  $T^1$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,  
o bien

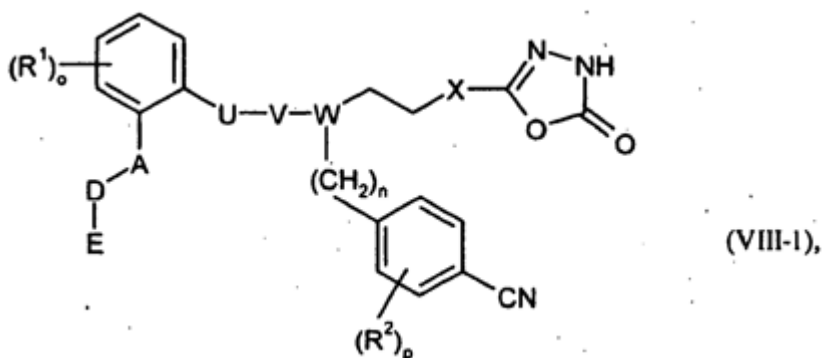
[B-1] se convierten compuestos de fórmula (VI-1)



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en primer lugar en un disolvente inerte con hidrazina en compuestos de fórmula (VII-1)

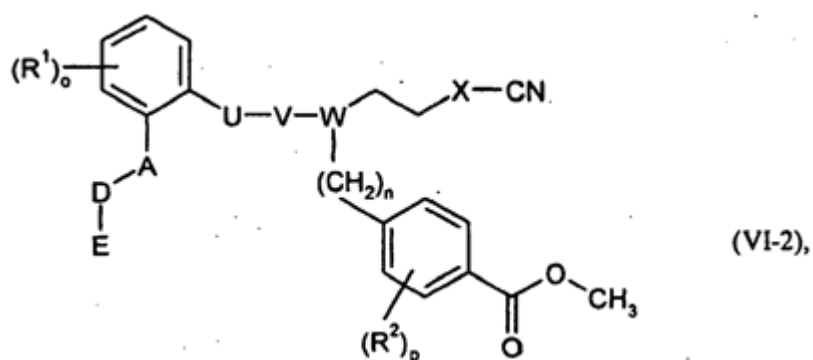


- 5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y entonces se hacen reaccionar en un disolvente inerte con fosgeno o un derivado de fosgeno tal como por ejemplo di- o trifosgeno para dar compuestos de fórmula (VIII-1)

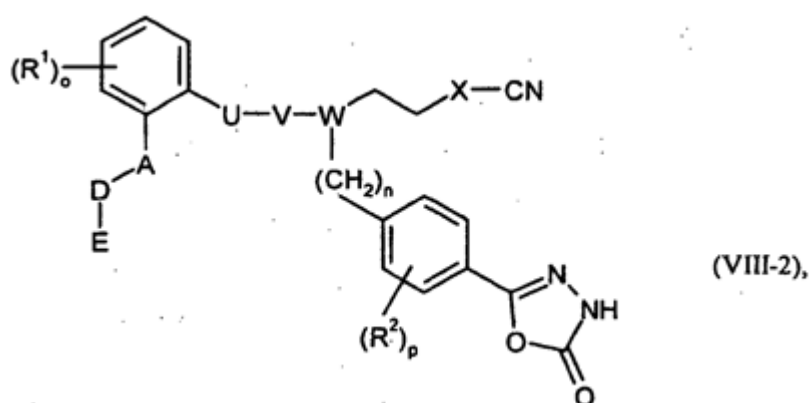


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,  
o bien

[B-2] se convierten compuestos de fórmula (VI-2)

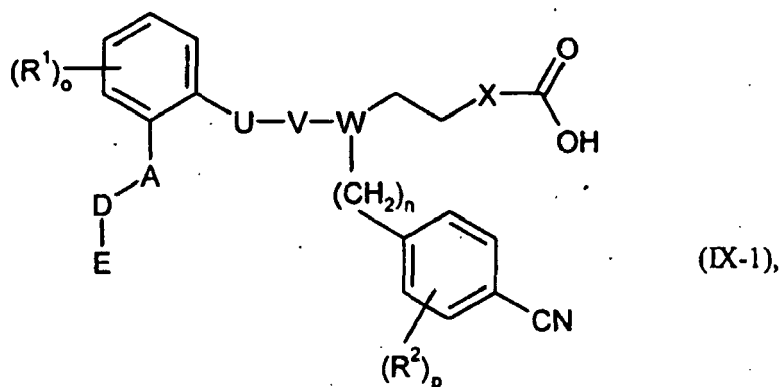


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, de manera análoga al procedimiento [B-1] en compuestos de fórmula (VIII-2)

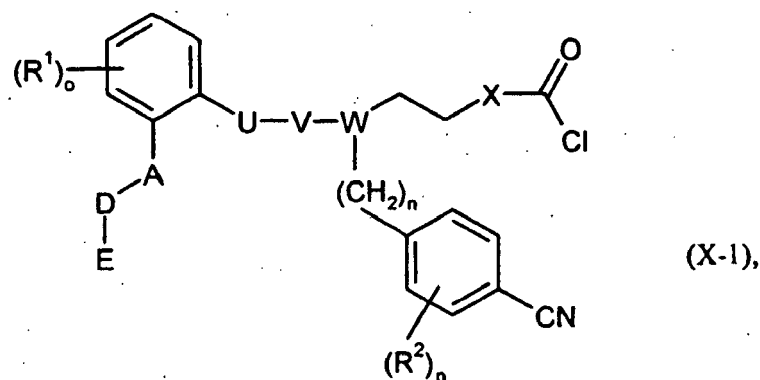


- 5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o bien

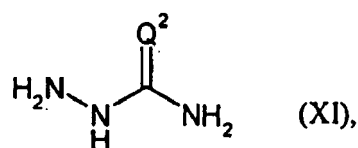
[C-1] se convierten compuestos de fórmula (IX-1)



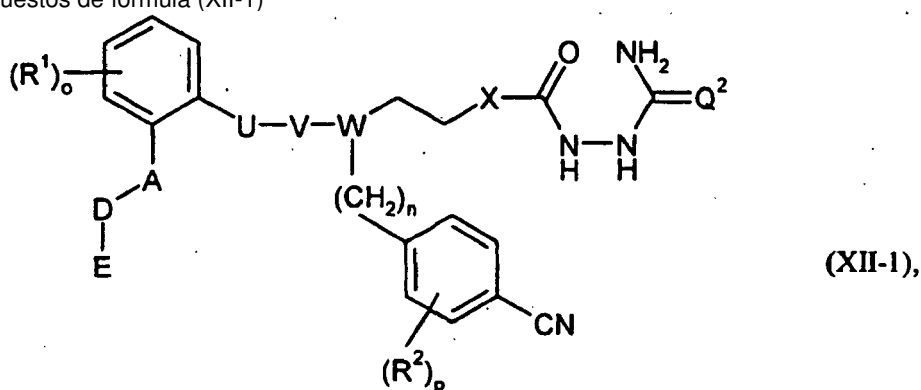
- 10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en primer lugar en un disolvente inerte con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo en los cloruros de ácido carboxílico correspondientes de fórmula (X-1)



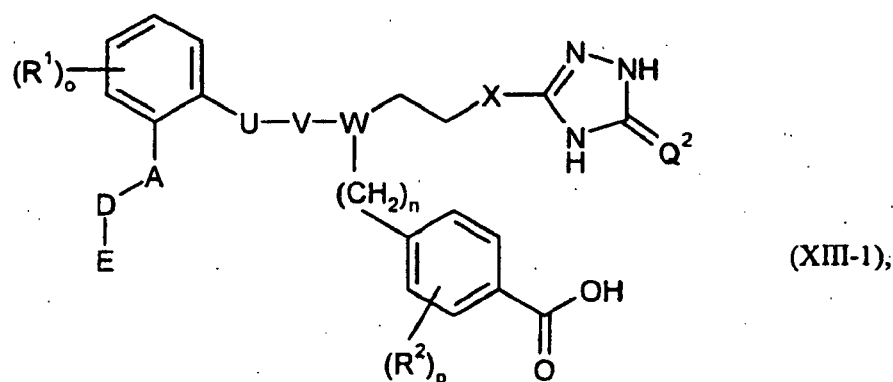
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, estos entonces se hacen reaccionar en un disolvente inerte con una semicarbazida de fórmula (XI)



5 en la que  
 $Q^2$  representa O, S o NH,  
 para dar compuestos de fórmula (XII-1)



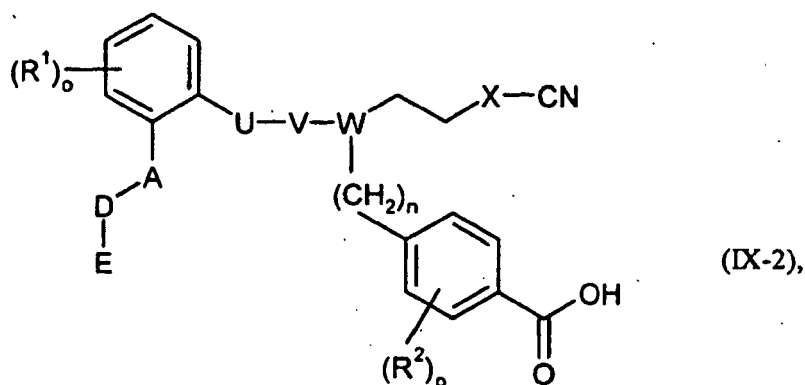
10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $Q^2$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y a continuación se ciclan en presencia de una base con hidrólisis simultánea del grupo nitrilo para dar compuestos de fórmula (XIII-1)



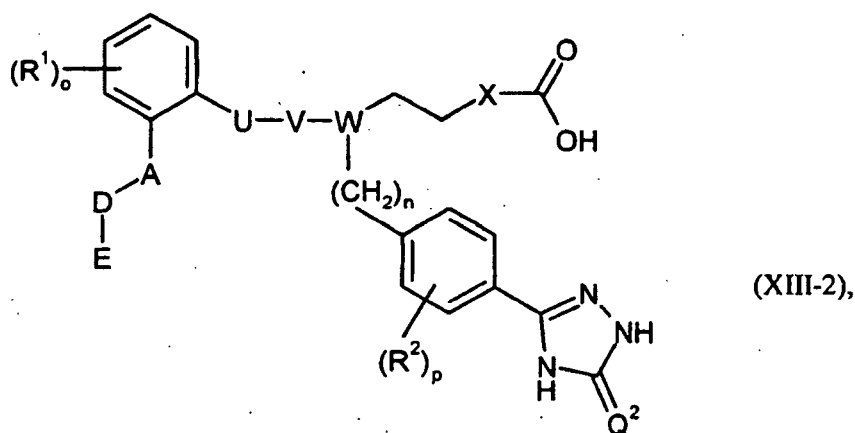
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $Q^2$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

15 o bien

[C-2] se convierten compuestos de fórmula (IX-2)



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, de manera análoga al procedimiento [C-1] en compuestos de fórmula (XIII-2)



5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $Q^2$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

y los compuestos resultantes en cada caso de fórmula (V-1), (V-2), (VIII-1) o (VIII-2) se convierten mediante hidrólisis de la agrupación éster  $C(O)OT^1$  o hidrólisis del grupo nitrilo en los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (I), inclusive los compuestos de fórmulas (XIII-1) y (XIII-2), eventualmente según métodos conocidos por el experto se separan en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar  
10 eventualmente con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Como disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II-1)  $\rightarrow$  (III-1) son adecuados en particular dimetilsulfóxido o dimetilformamida. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +100 °C.

15 La etapa de procedimiento (III-1) + (IV)  $\rightarrow$  (V-1) se realiza en su primera etapa (etapa de acilación) preferentemente en dimetilformamida como disolvente en presencia de una base de amina orgánica tal como por ejemplo trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o piridina. De manera especialmente preferente se usa piridina como base.

Como reactivo (IV) [en el que  $Q^1 = O$ ] se utiliza preferentemente clorofomato de 2-etilhexilo. La reacción tiene lugar en este caso en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +40 °C, preferentemente a de 0 °C a +20 °C.

20 Un calentamiento eventualmente necesario en la etapa de procedimiento (III-1) + (IV)  $\rightarrow$  (V-1) para completar el cierre de anillo para dar 5-oxo-[1,2,4]oxadiazol se realiza preferentemente como etapa de reacción separada en un disolvente inerte tal como tolueno o xileno en un intervalo de temperatura de +100 °C a +150 °C.

25 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VI-1)  $\rightarrow$  (VII-1) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

La reacción (VI-1)  $\rightarrow$  (VII-1) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +80 °C.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VII-1)  $\rightarrow$  (VIII-1) son por ejemplo hidrocarburos halogenados

tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, o hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa dioxano.

- 5 La reacción (VII-1)  $\rightarrow$  (VIII-1) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C, preferentemente a de +80 °C a +120 °C.

La etapa de procedimiento (IX-1)  $\rightarrow$  (X-1) se realiza con agentes de cloración habituales tales como por ejemplo cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo. Preferentemente se utiliza cloruro de oxalilo, en presencia de pequeñas cantidades de dimetilformamida. La reacción tiene lugar en general en disolventes inertes tales como tetrahidrofurano o tolueno en un intervalo de temperatura de 0 °C a +120 °C.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (X-1) + (XI)  $\rightarrow$  (XII-1) son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano o 1,2-dicloroetano, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o también agua. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren tetrahidrofurano o mezclas de tetrahidrofurano/agua.

La reacción (X-1) + (XI)  $\rightarrow$  (XII-1) se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +30 °C.

La ciclación en la etapa de procedimiento (XII-1)  $\rightarrow$  (XIII-1) se realiza de manera ventajosa con hidrólisis simultánea del grupo nitrilo. Para ello son adecuadas en particular bases tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La reacción se realiza preferentemente en agua o disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol o en mezclas de estos alcoholes con agua. Se prefieren especialmente agua o *n*-propanol. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C, preferentemente a de +90 °C a +110 °C.

25 La hidrólisis de los ésteres de ácido carboxílico en la etapa de procedimiento (V-1) / (V-2)  $\rightarrow$  (I) o de los nitrilos en la etapa de procedimiento (VIII-1) / (VIII-2)  $\rightarrow$  (I) se realiza según métodos habituales, tratándose los ésteres o nitrilos en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiéndose en este último caso las sales que se generan en primer lugar mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso del éster *terc*-butilico, la escisión de éster tiene lugar preferentemente con ácidos.

30 Como disolventes inertes son adecuados para ello agua o los disolventes orgánicos habituales para una escisión de éster. Entre estos figuran 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, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Así mismo es posible, utilizar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básica se utilizan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol, en la hidrólisis del nitrilo preferentemente agua o *n*-propanol. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético se usa preferentemente diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

40 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. Entre estas figuran preferentemente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como por ejemplo hidróxido de sodio, de litio, de potasio o de bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, de potasio o de calcio. Se prefieren especialmente hidróxido de sodio, de potasio o de litio.

45 Como ácidos son adecuados 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 opcionalmente con la adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso del éster *terc*-butilico y ácido clorhídrico en el caso del éster metílico.

La escisión de éster tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +20 °C a +60 °C. La hidrólisis de nitrilo se realiza en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C, preferentemente a de +90 °C a +110 °C.

50 Las reacciones mencionadas pueden realizarse a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa). En general se trabaja en cada caso a presión normal.

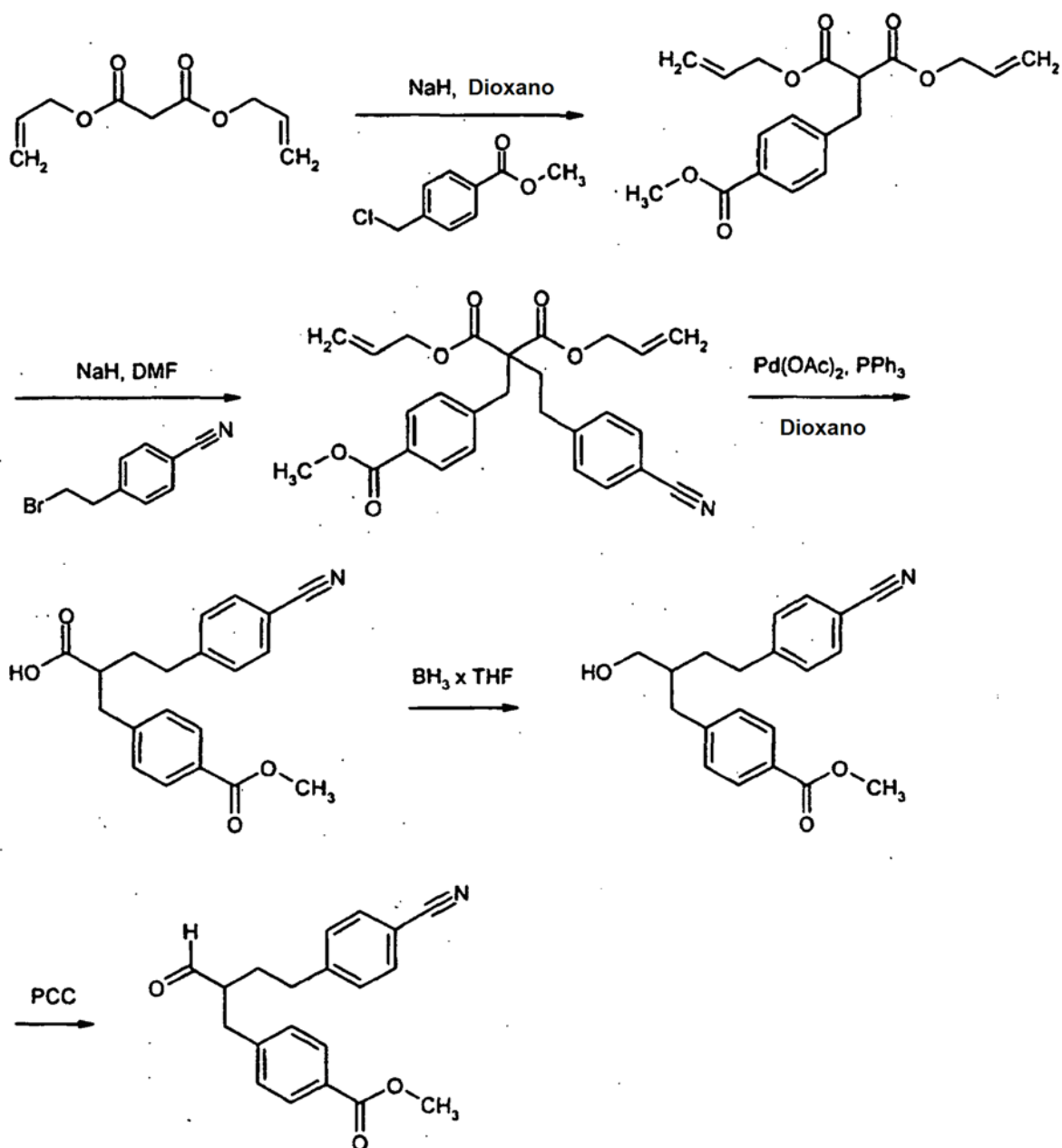
55 Los compuestos de fórmulas (II-1), (II-2), (VI-1), (VI-2), (IX-1) y (IX-2) pueden prepararse según los procedimientos descritos en los documentos EP 0 341 551-A1, WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 así como WO 02/070510 (véanse también los siguientes esquemas de reacción 1-18); el contenido respectivo de estos documentos se incluye por el presente documento expresamente como parte componente de la divulgación.

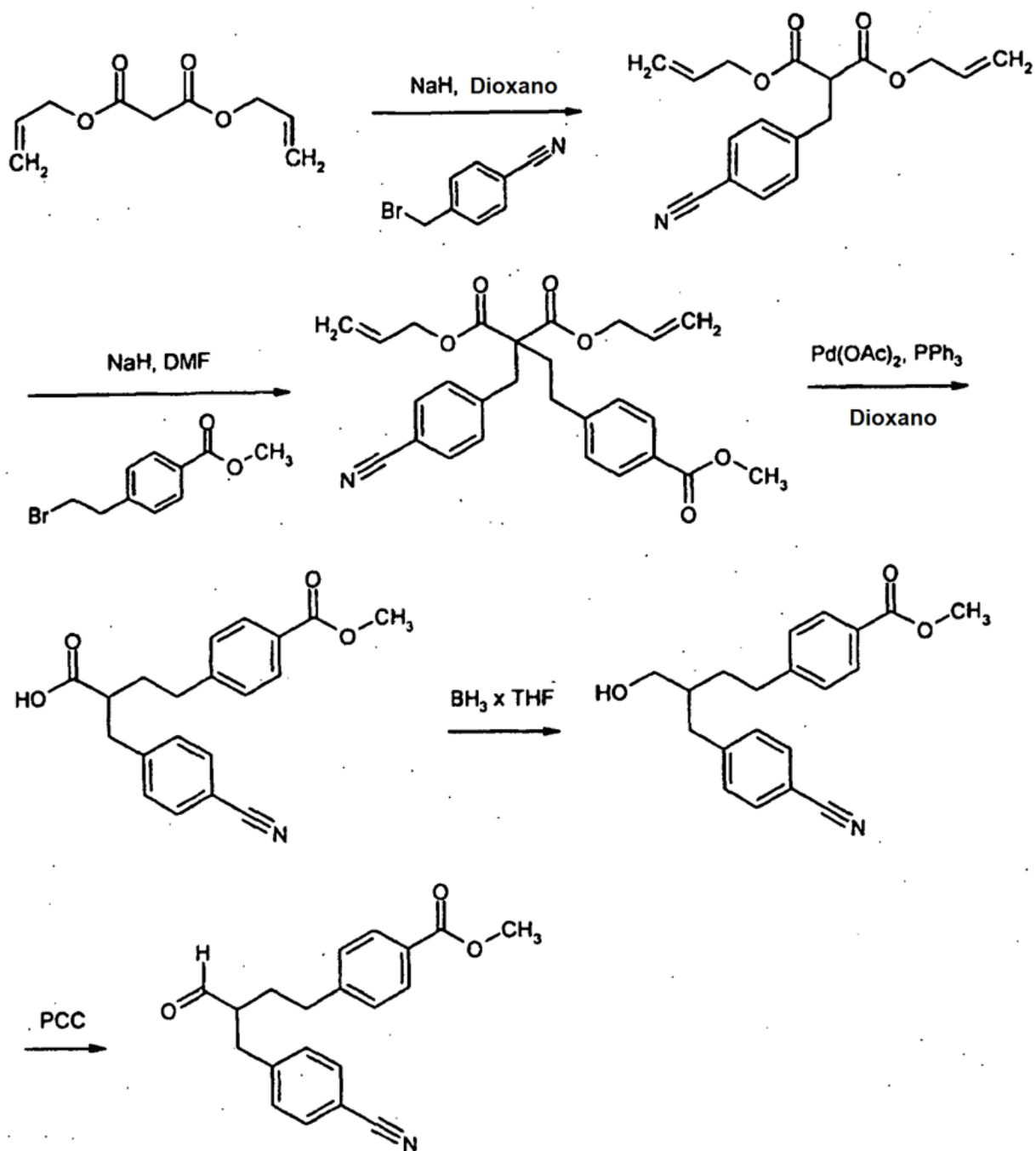
Los compuestos de fórmulas (IV) y (XI) se encuentran comercialmente disponibles, se conocen por la bibliografía o pueden prepararse de manera sencilla según procedimientos conocidos de la bibliografía.

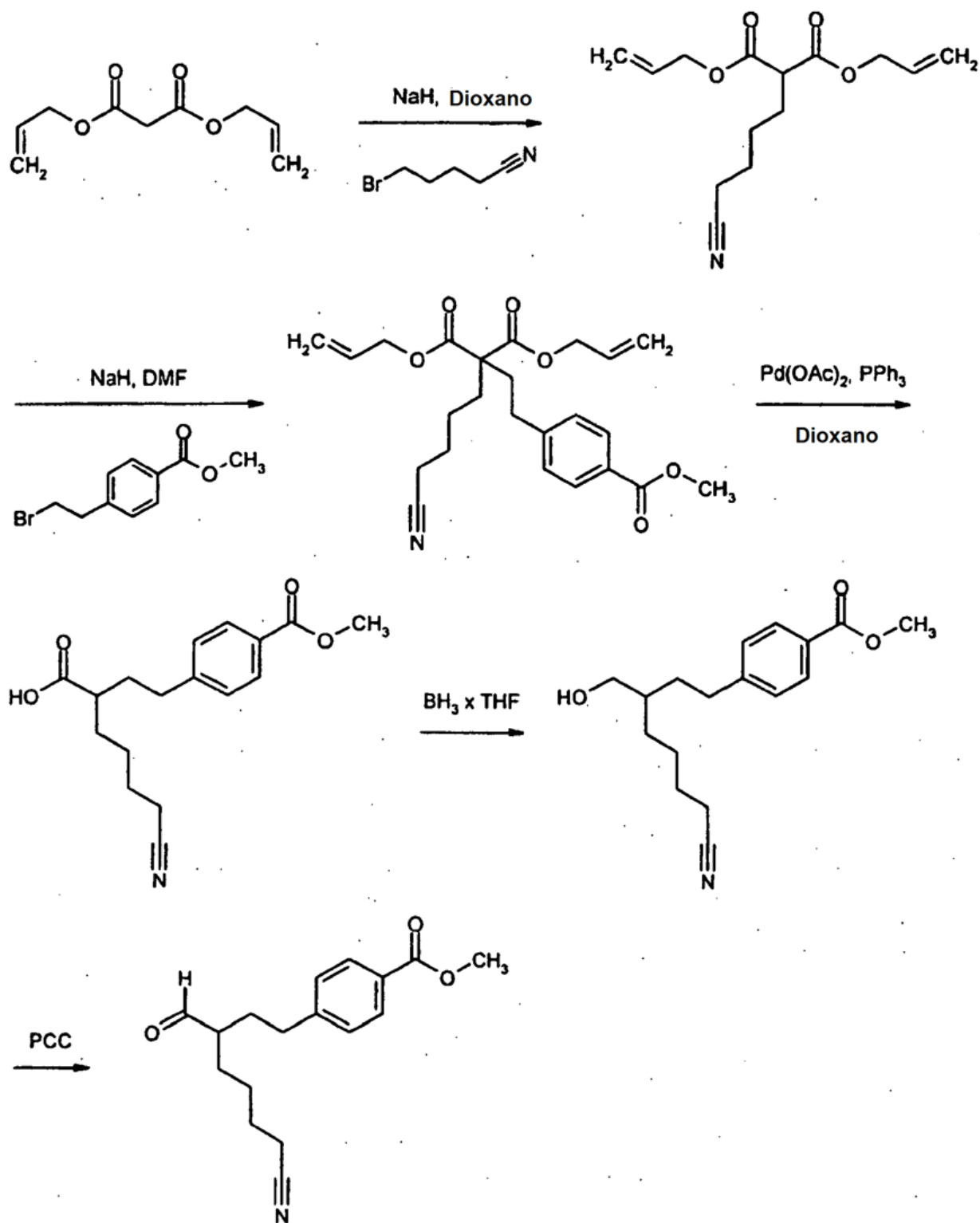
Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes puede eventualmente realizarse, respectivamente a conveniencia, también ya en la etapa de los compuestos (II-1), (II-2), (V-1), (V-2), (VI-1), (VI-2), (VIII-1), (VIII-2), (IX-1), (IX-2) o de los precursores fenólicos representados en los esquemas 11-18 para ello, que entonces se hacen reaccionar adicionalmente en forma separada de manera correspondiente a las secuencias de procedimiento descritas. Una separación de este tipo de los estereoisómeros puede realizarse según métodos habituales, conocidos por el experto; preferentemente se usan procedimientos cromatográficos o una separación a través de sales diastereoméricas.

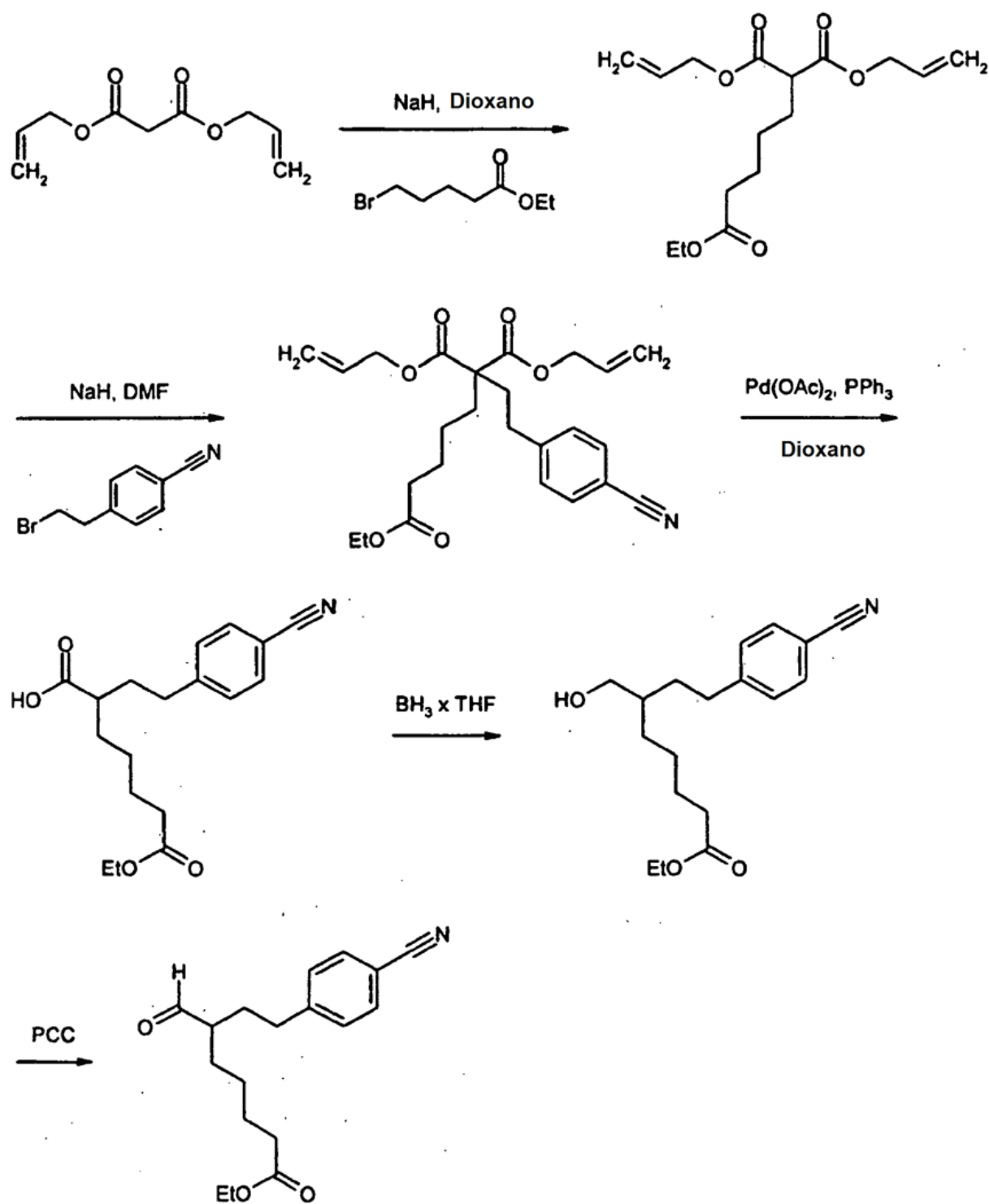
La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

#### Esquema 1

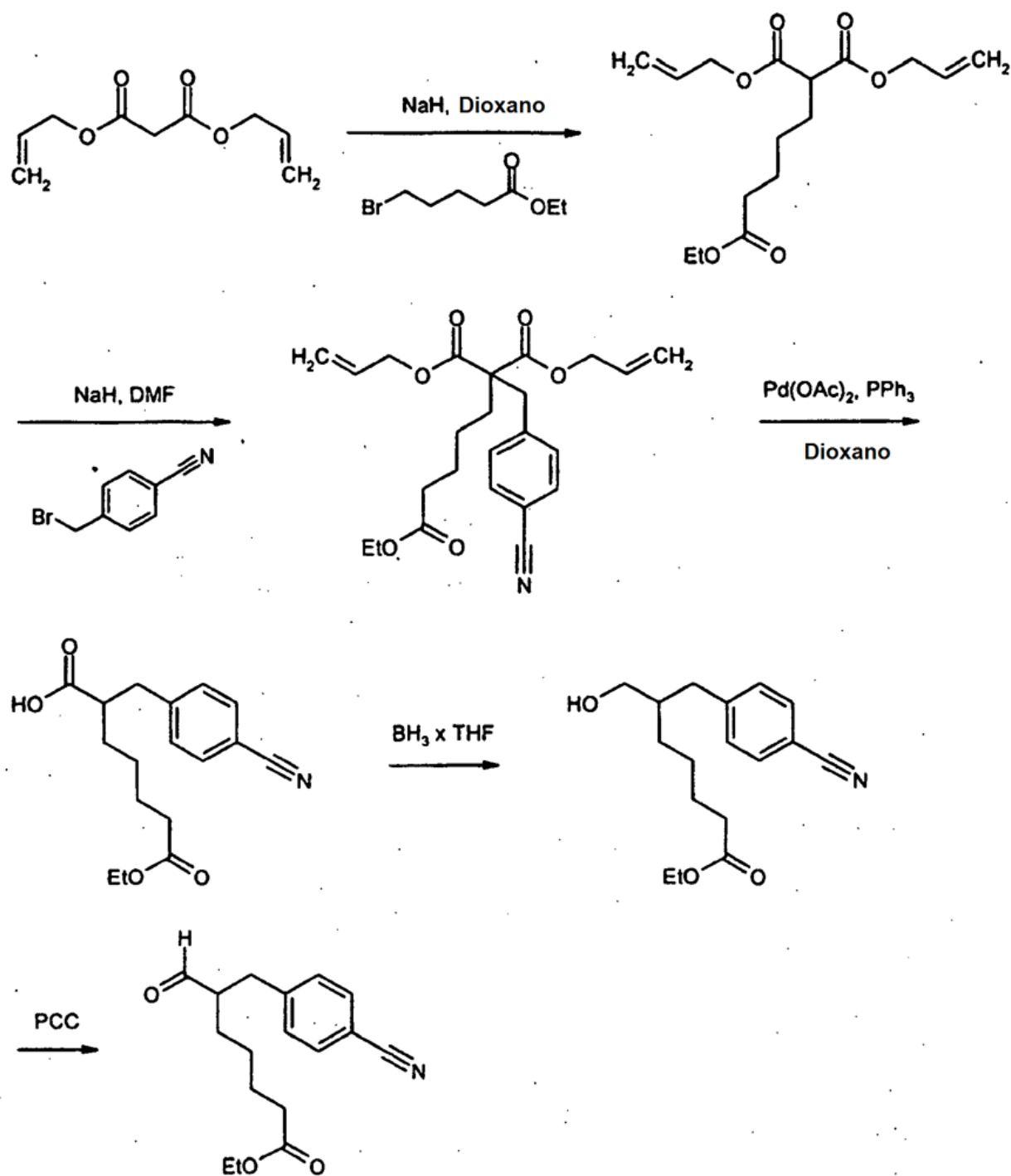


Esquema 2

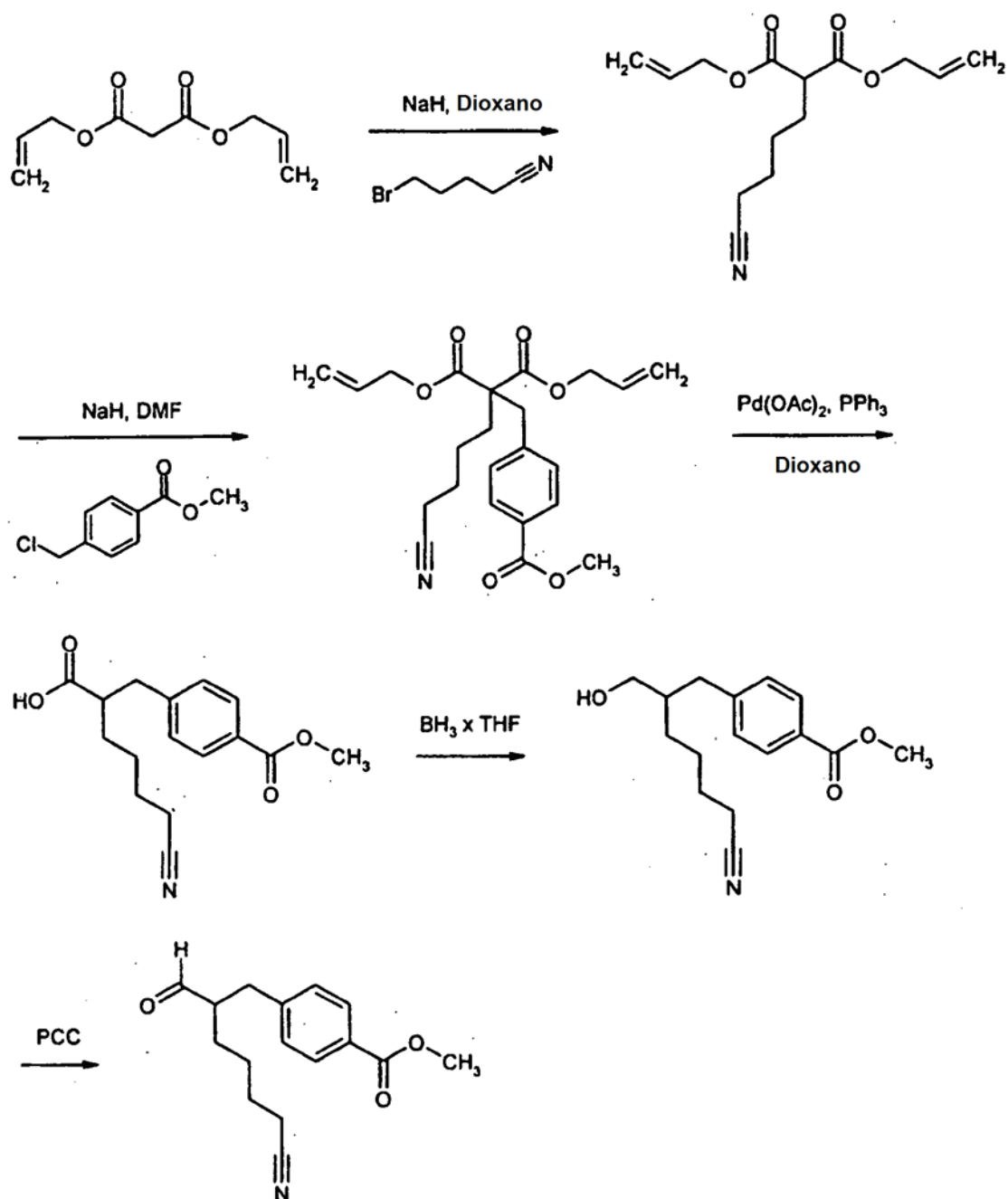
Esquema 3

Esquema 4

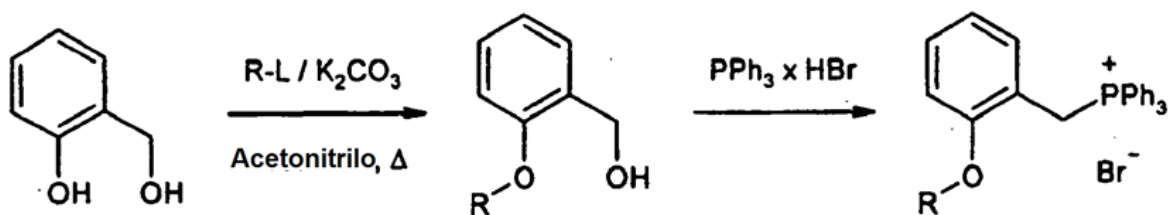
## Esquema 5

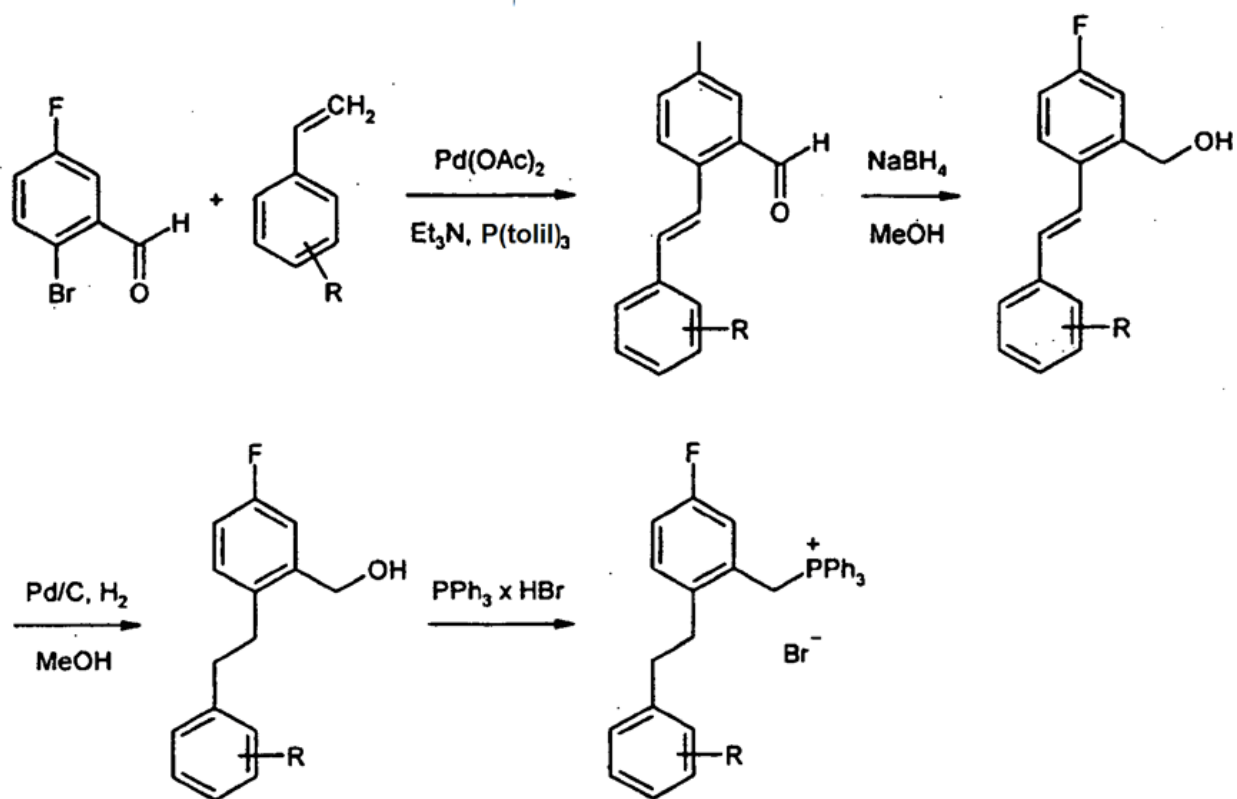


### Esquema 6

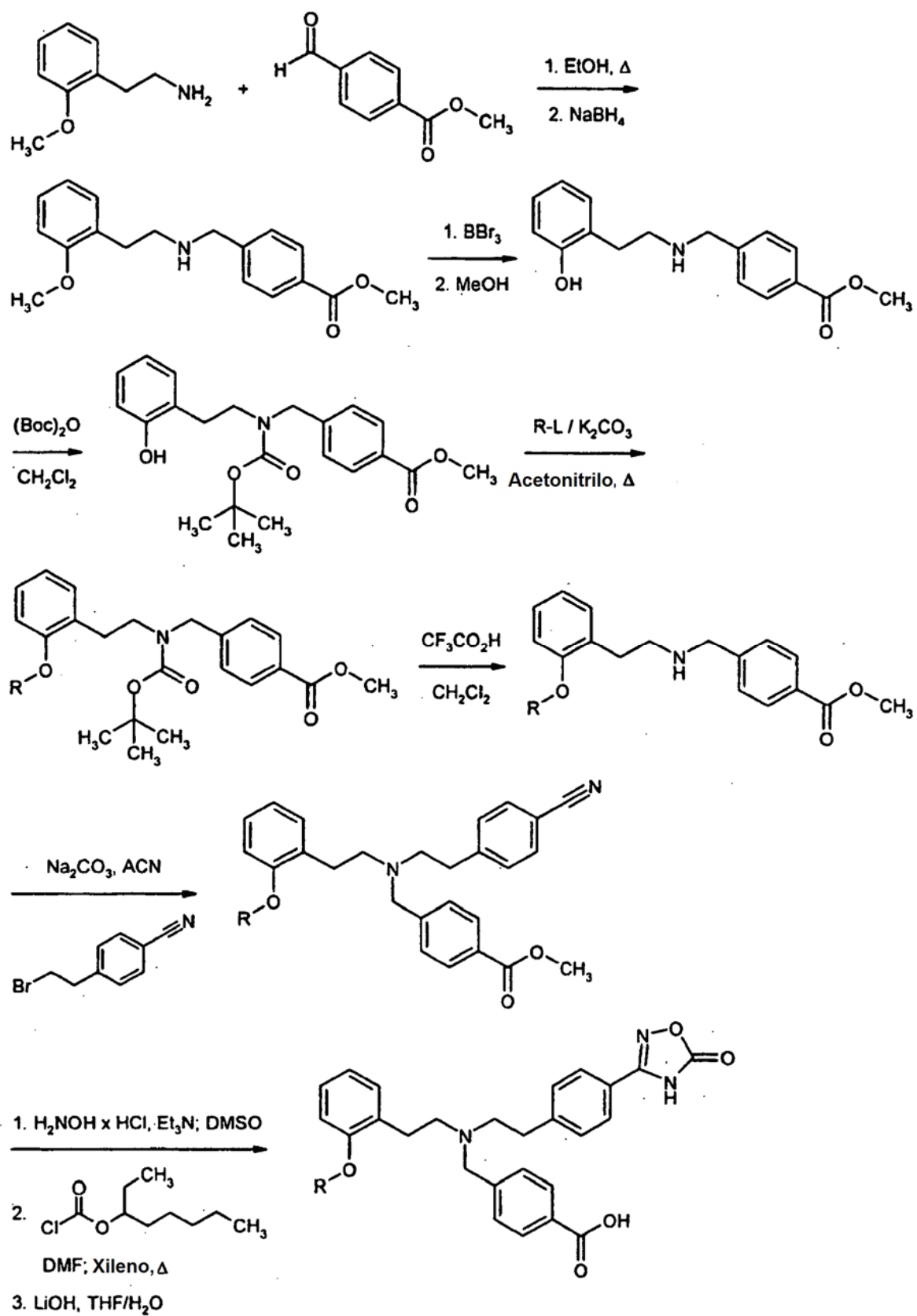


### Esquema 7

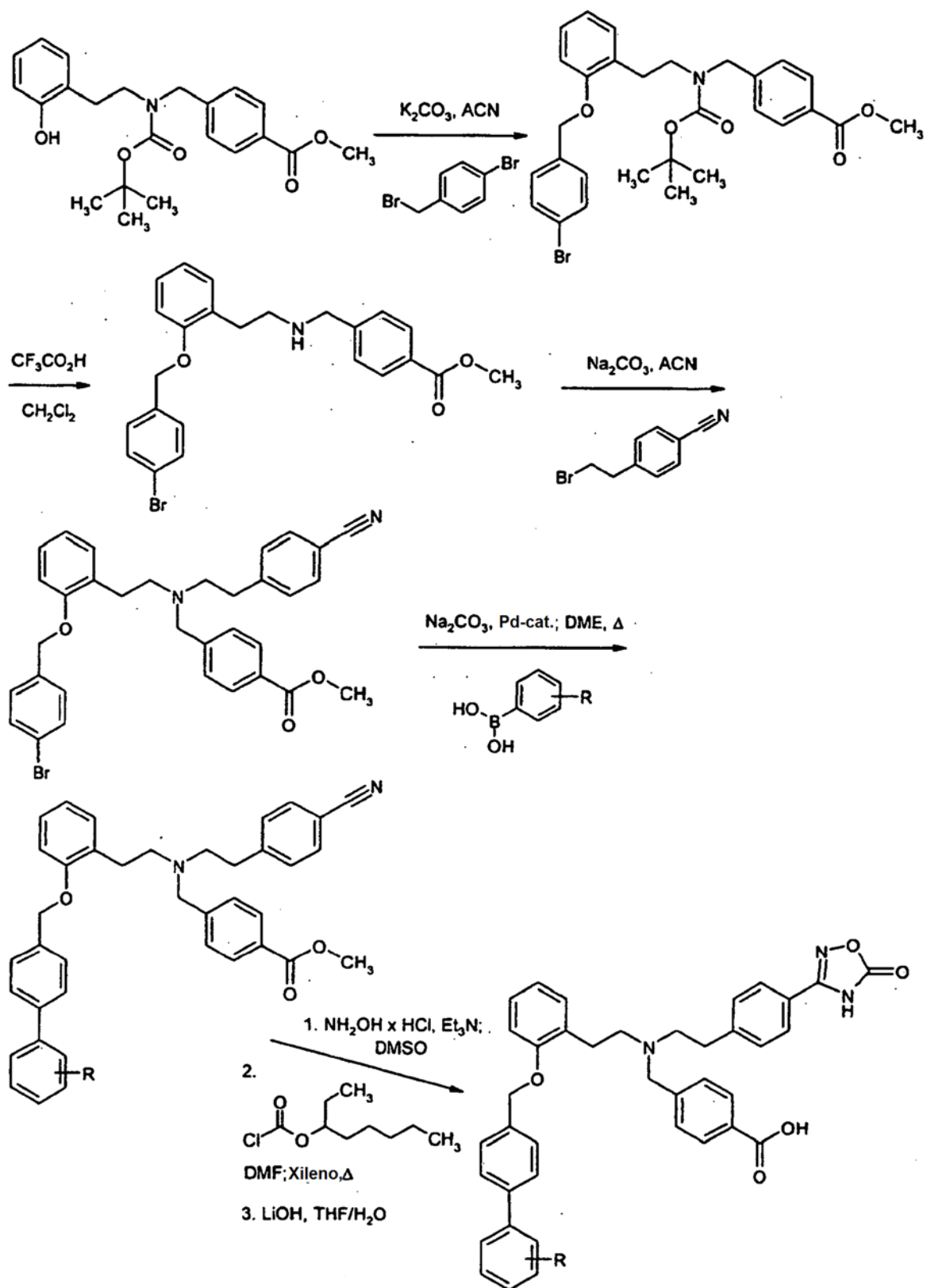


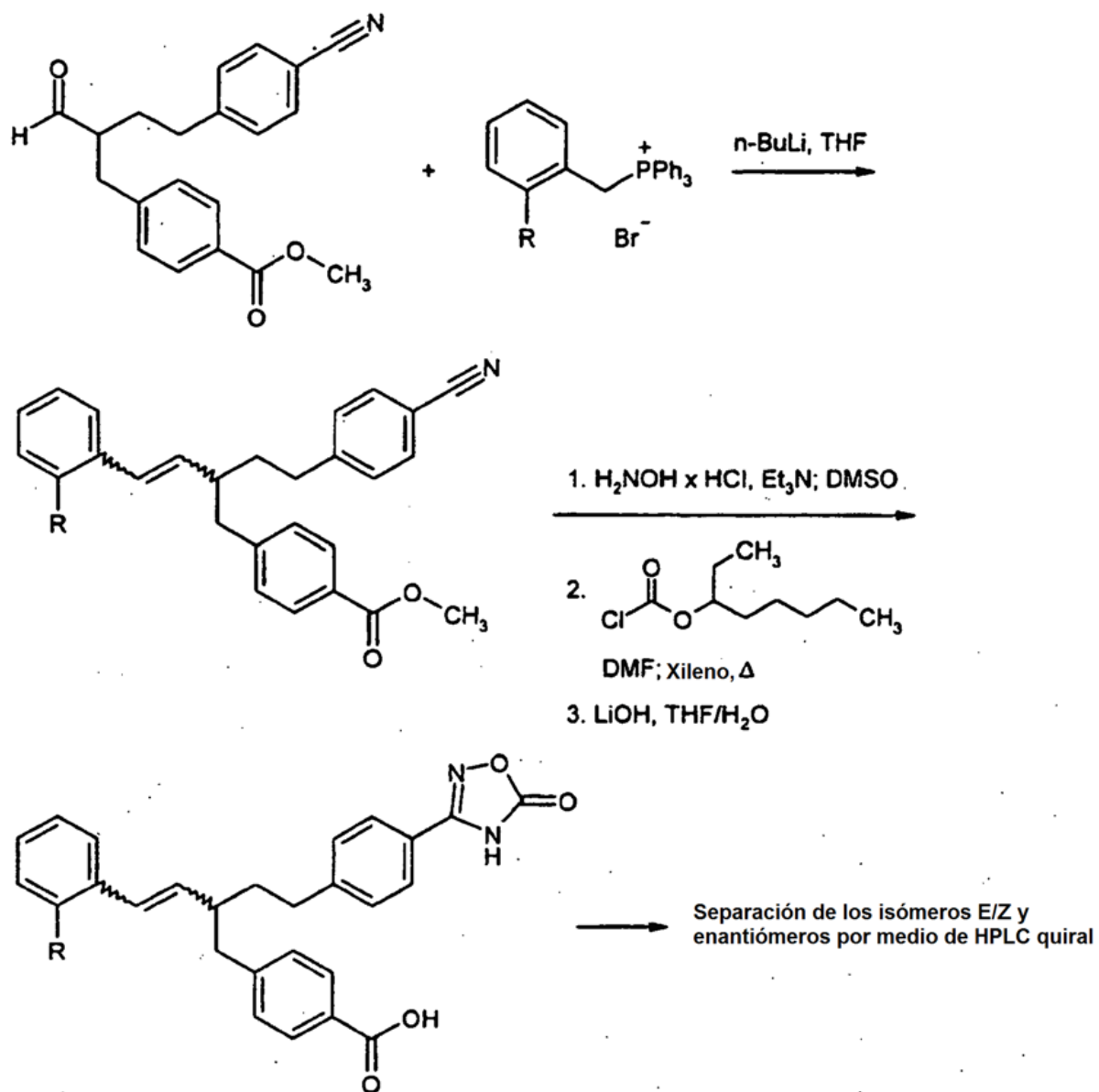
Esquema 8

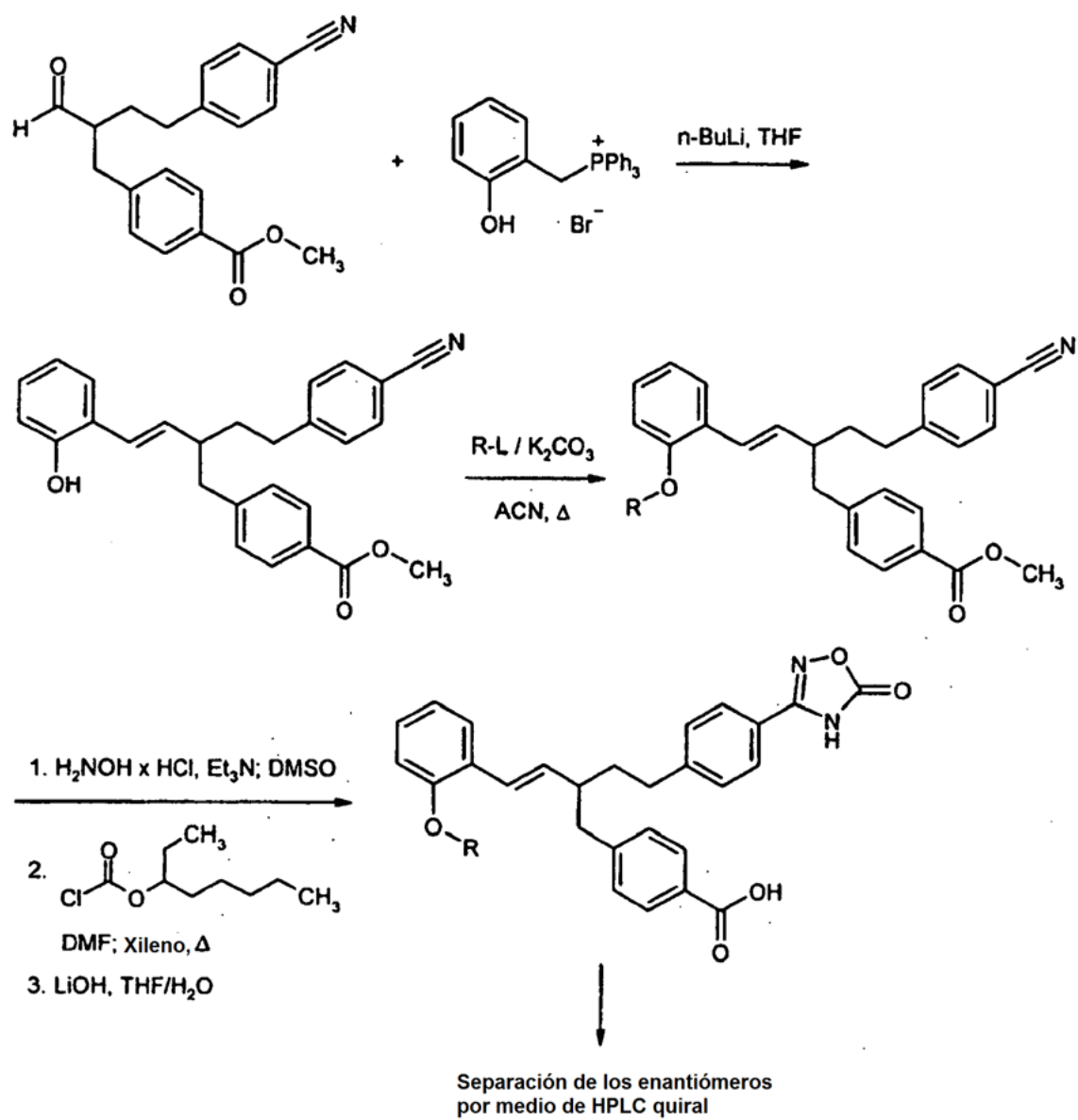
## Esquema 9



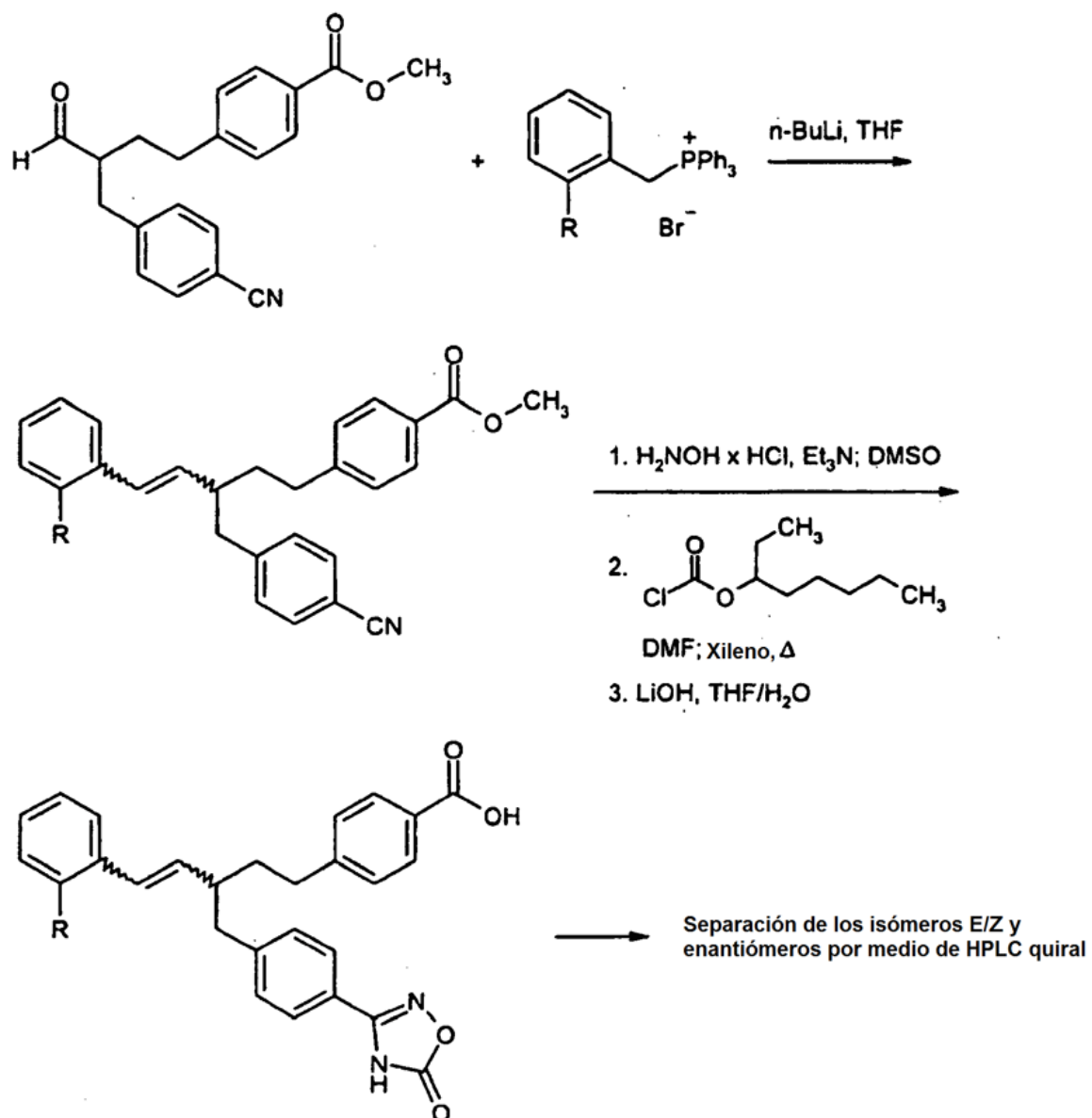
### Esquema 10

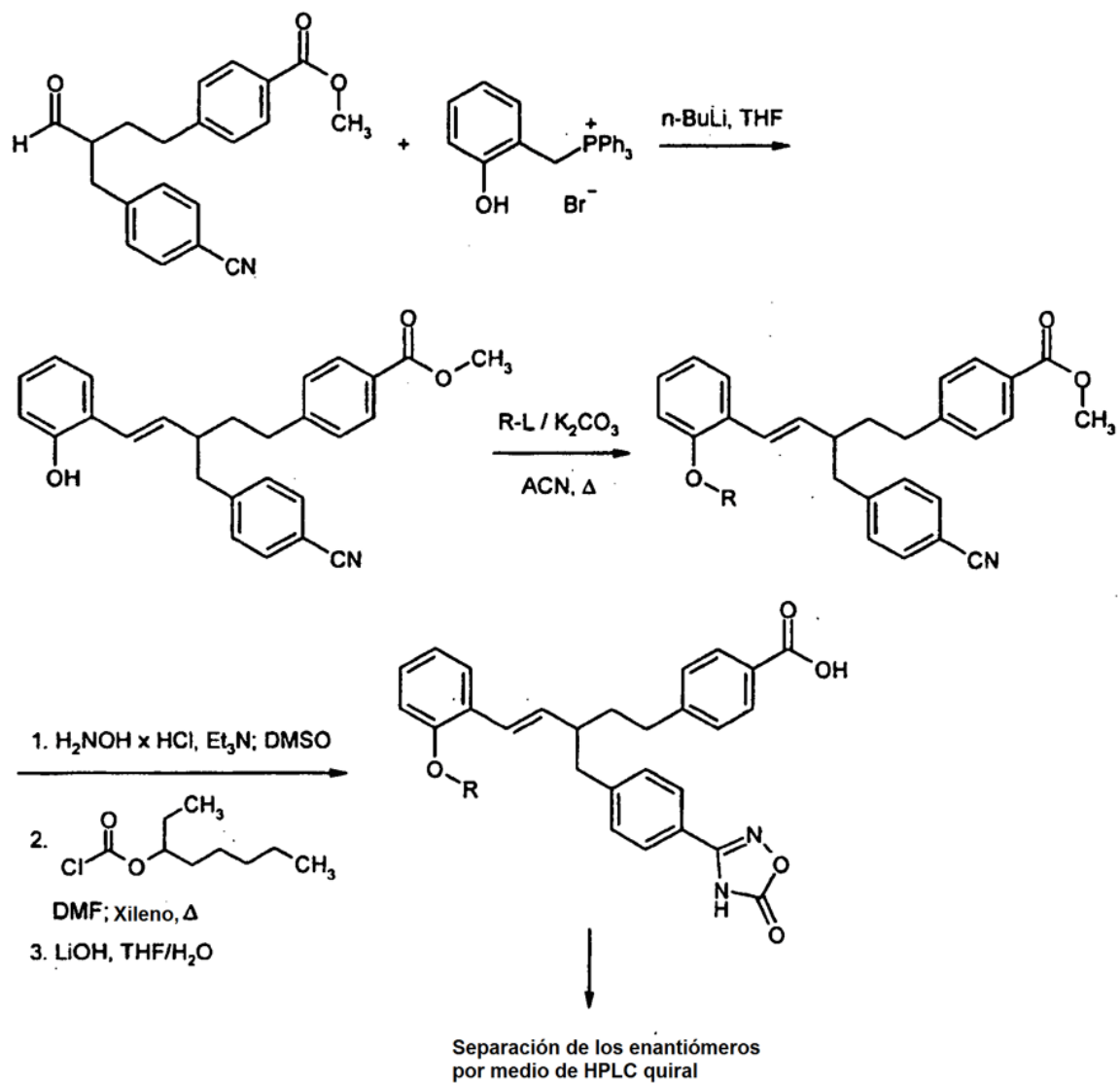


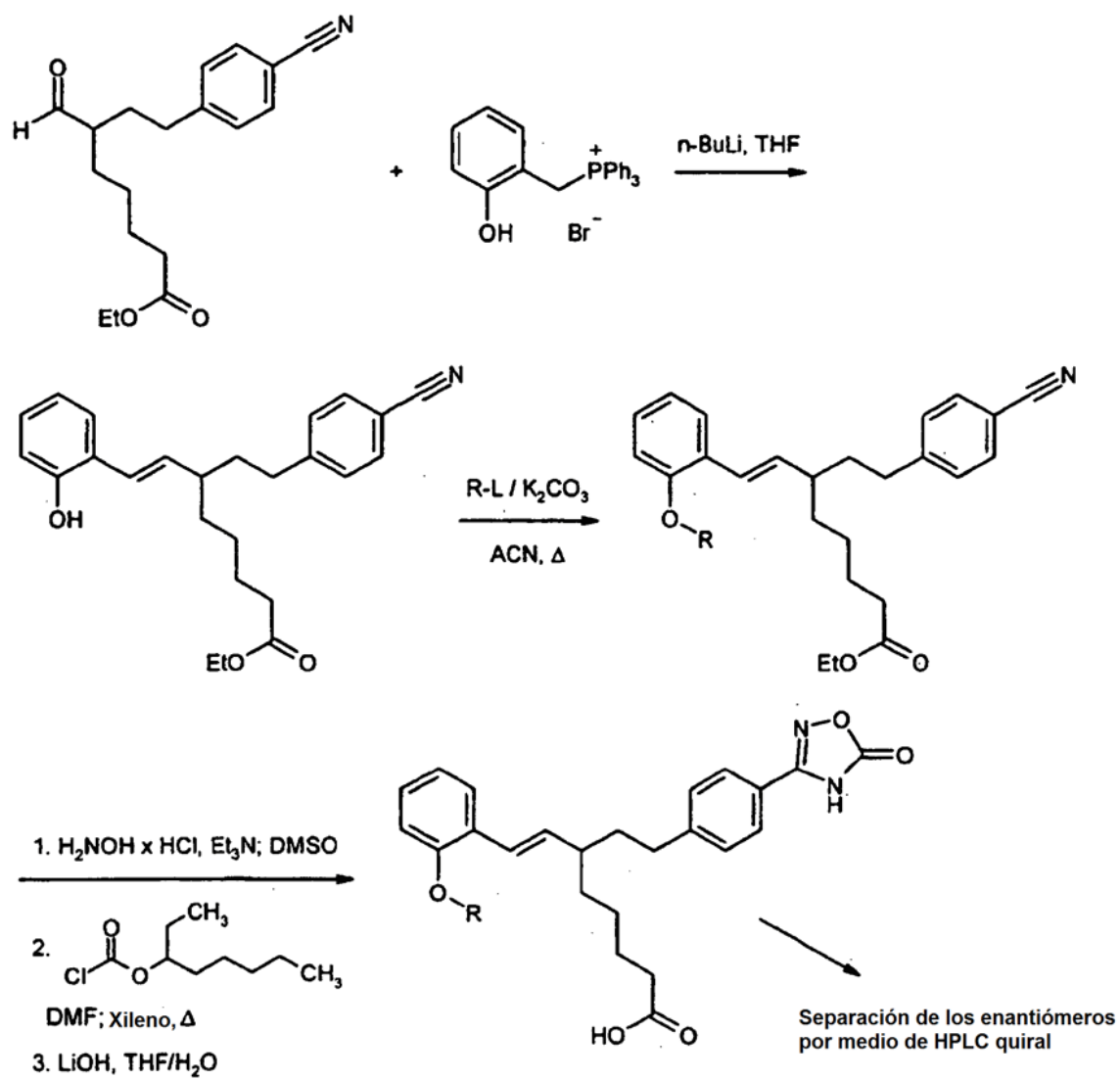
**Esquema 11**

Esquema 12

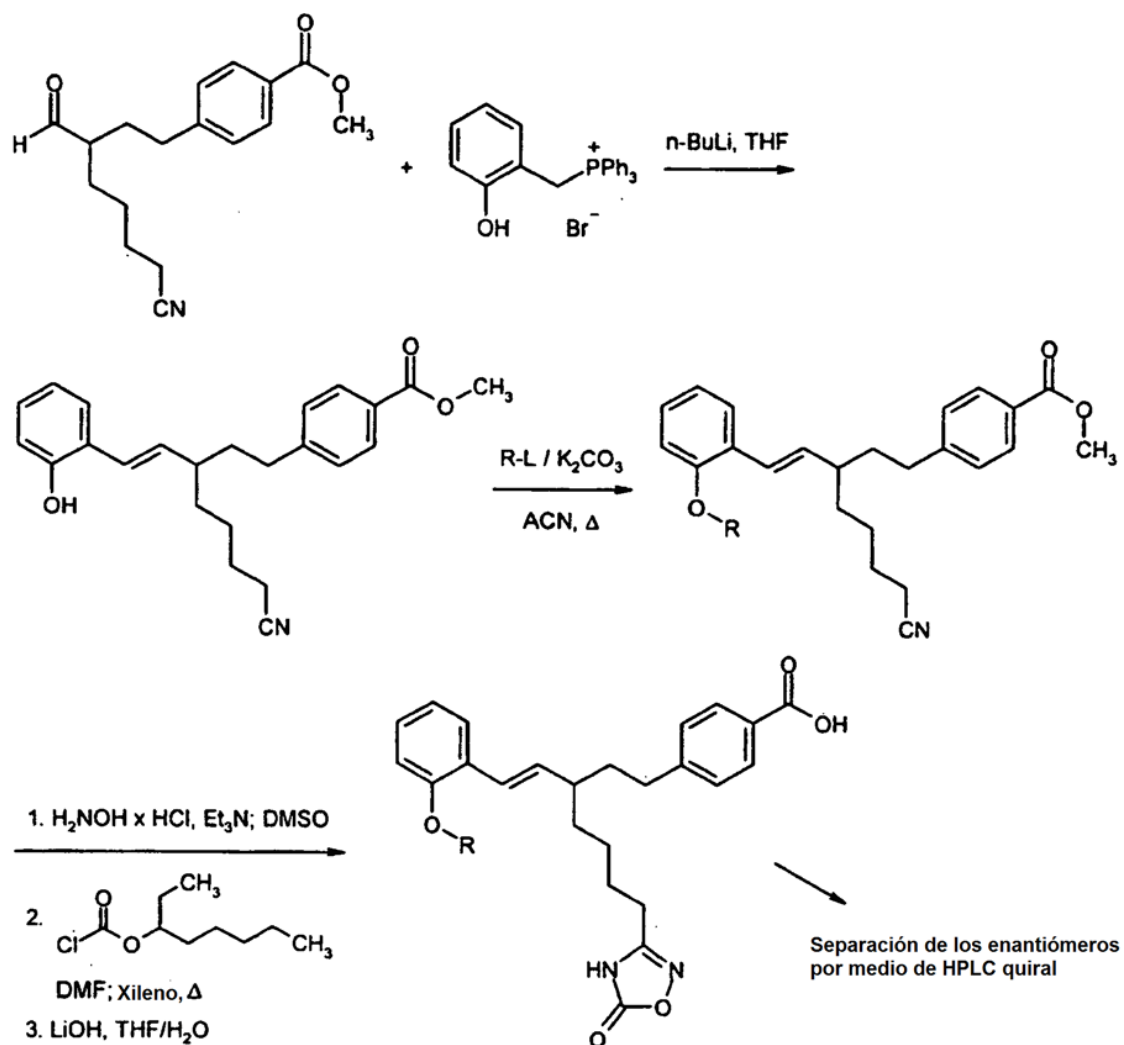
## Esquema 13

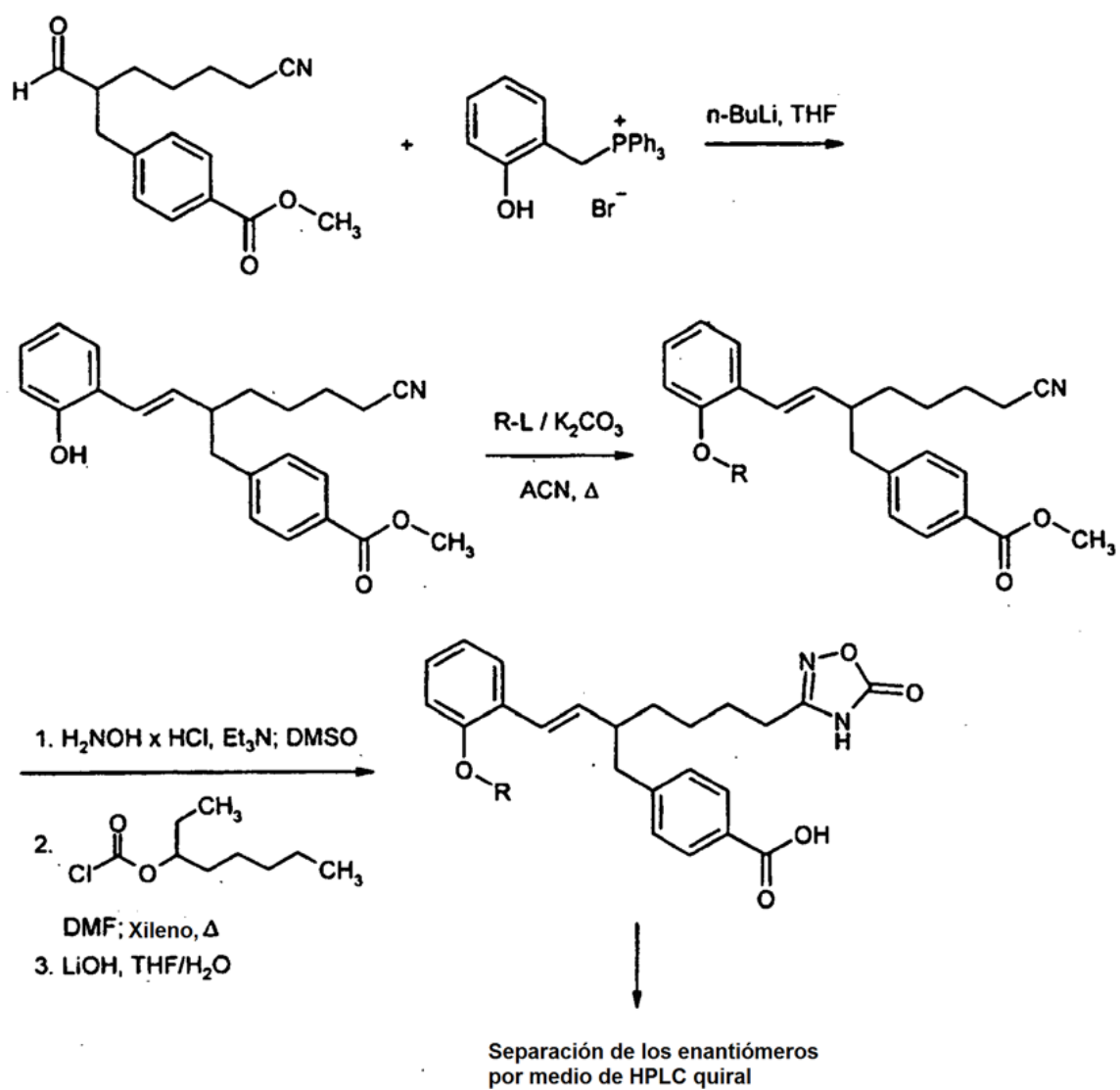


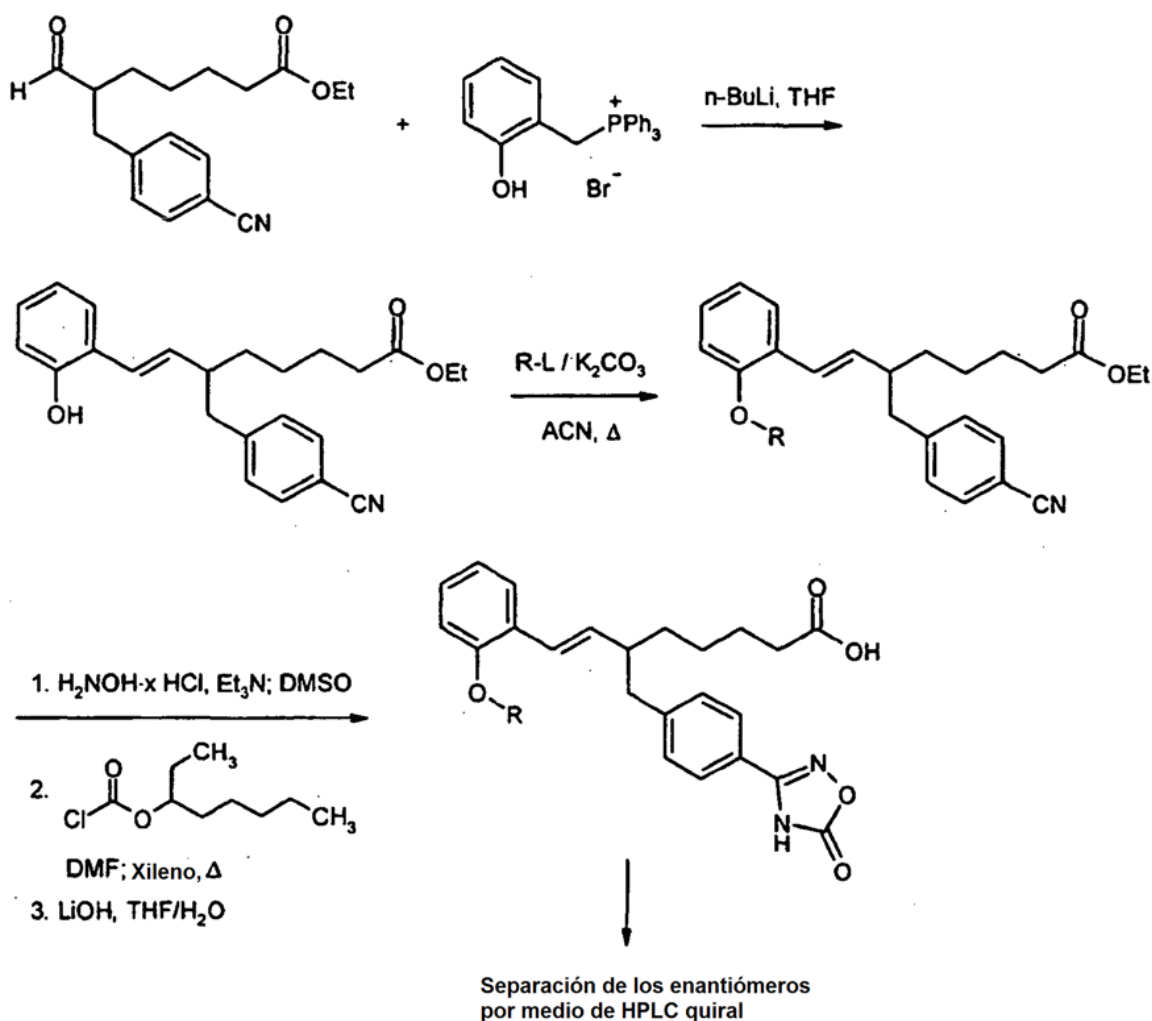
**Esquema 14**

**Esquema 15**

Esquema 16



**Esquema 17**

**Esquema 18**

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención llevan a una relajación vascular, a una inhibición de la agregación de trombocitos y a una disminución de la tensión arterial así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una activación directa de la guanilatociclasa soluble y un aumento de la cGMP intracelular.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse por lo tanto en fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como por ejemplo para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, hipertensión pulmonar, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos circulatorios periféricos, para evitar la reestenosis tales como después de terapias de trombolisis, angioplastias percutáneas-transluminales (PTA),

angioplastias coronarias percutáneas-transluminales (PTCA) y derivación así como para el tratamiento de arteriosclerosis, enfermedades asmáticas, enfermedades del sistema genitourinario tales como por ejemplo hipertrofia de próstata, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia, de osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

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

- 10 Así mismo, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de síndromes disneicos agudos y enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (EPOC), de insuficiencia renal aguda y crónica así como para promover la cicatrización.

- 15 Los compuestos que se describen en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central, que se caracterizan por trastornos del sistema NO/cGMP. En particular son adecuados para la mejora de la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memoria después de trastornos cognitivos, tal como aparecen en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "*mild cognitive impairment*" (deterioro cognitivo leve), trastornos de aprendizaje y de mejora asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia, que aparece después de accidentes cerebrovasculares ("*post stroke dementia*"), traumatismo craneoencefálico post-traumático, trastornos de concentración generales, trastornos de concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal inclusive el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.
- 20 Son adecuados también para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de terror, de tensión y de depresión, disfunciones sexuales relacionadas con el sistema nervioso central y trastornos del sueño así como para la regulación de trastornos patológicos de la toma de alimentos, estimulantes y sustancias adictivas.

- 30 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la regulación de la circulación cerebral y representan agentes valiosos para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y para combatir los siguientes infartos cerebrales (apoplejía cerebral) tales como accidente cerebrovascular, isquemias cerebrales y traumatismos craneoencefálicos. Así mismo los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para combatir estados de dolor.

- 35 Además los compuestos de acuerdo con la invención tienen efecto antiinflamatorio y pueden por lo tanto utilizarse como antiinflamatorios.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 40 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, con el uso de una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

- 50 • nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- compuestos, que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- 55 • estimuladores de la guanilatociclasa independientes de NO, pero dependientes del grupo hemo, tal como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;

- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
  - principios activos hipotensores, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
  - principios activos modificadores del metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la síntesis de escualeno o HMG-CoA-reductasa, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína(a).
- Por agentes de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BAY 59-7939, DU-176b, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (*low molecular weight*) (LMW).
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.
- Por hipotensores se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de los diuréticos.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueantes de receptores alfa 1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueantes de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

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

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

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

10 Por los agentes modificadores del metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de la síntesis de escualeno o HMG-CoA-reductasa, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, antagonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

- 10 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, que liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o modificados, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o insolubles o que se disuelven de forma retardada, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con 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, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

- 25 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los ojos o los oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.

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

- 40 En general ha resultado ser ventajoso administrar, en el caso de la administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la dosificación asciende por ejemplo a de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

- 45 Sin embargo, puede ser opcionalmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de administración e momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. De este modo, en algunos casos puede bastar con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir ésta en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

- 50 Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, siempre que no se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

**A. Ejemplos****Abreviaturas:**

|    |                |                                                                |
|----|----------------|----------------------------------------------------------------|
|    | abs.           | absoluto                                                       |
|    | ac.            | acuoso                                                         |
| 5  | Ej.            | ejemplo                                                        |
|    | CI             | ionización química (en EM)                                     |
|    | CCF            | cromatografía de capa fina                                     |
|    | DCI            | ionización química directa (en EM)                             |
|    | DMF            | dimetilformamida                                               |
| 10 | DMSO           | dimetilsulfóxido                                               |
|    | d. t.          | del teórico (en rendimiento)                                   |
|    | ee             | exceso enantiomérico                                           |
|    | EI             | ionización por impacto electrónico (en EM)                     |
|    | eq.            | equivalente(s)                                                 |
| 15 | ESI            | ionización por electropulverización (en EM)                    |
|    | CG             | cromatografía de gases                                         |
|    | h              | hora(s)                                                        |
|    | HPLC           | cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución      |
|    | CL/EM          | cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas       |
| 20 | min            | minuto(s)                                                      |
|    | EM             | espectroscopía de masas                                        |
|    | RMN            | espectroscopía de resonancia magnética nuclear                 |
|    | cuant.         | cuantitativo                                                   |
|    | R <sub>f</sub> | índice de retención (en CCF)                                   |
| 25 | TA             | temperatura ambiente                                           |
|    | t <sub>R</sub> | tiempo de retención (en HPLC)                                  |
|    | THF            | tetrahidrofurano                                               |
|    | UV             | espectroscopía ultravioleta                                    |
|    | v/v            | relación de volumen con respecto a volumen (de una disolución) |

**30 Métodos de CL/EM:****Método 1 (CL-EM)**

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Método 2 (CL-EM)**

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Método 3 (CL-EM)**

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Método 4 (CL-EM)**

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

**Método 5 (CL-EM)**

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3 $\mu$  20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 11 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 % A; Horno: 50 °C; Flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### Método 6 (CL-EM)

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

#### Métodos de CG/EM:

##### 10 Método 1 (CG-EM)

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

##### Método 2 (CG-EM)

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

#### Métodos de HPLC:

##### Método 1 (HPLC)

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

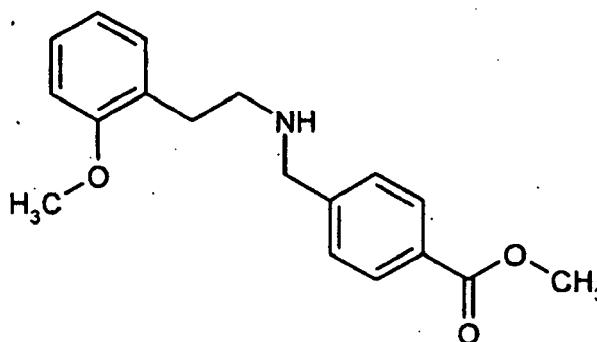
##### Método 2 (HPLC)

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

#### Compuestos de partida y productos intermedios:

##### 30 **Ejemplo 1A**

Éster metílico del ácido 4-([2-(2-metoxifenil)etil]amino)metil)benzoico



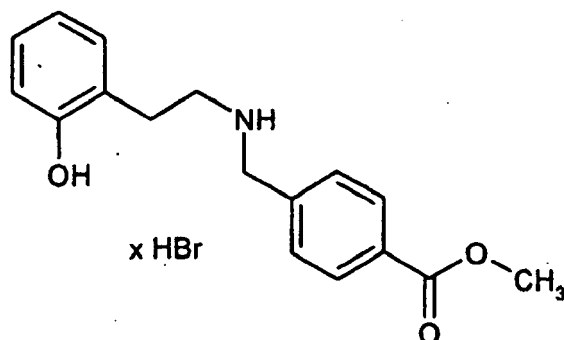
- 35 Una disolución de 92,08 g (0,597 mol) de 2-metoxifenetilamina y 98 g (0,597 mol) de éster metílico del ácido 4-formilbenzoico en 2 l de etanol se calienta durante 2 horas a reflujo. A continuación se extrae el disolvente a vacío y se disuelve el residuo obtenido en 1 l de metanol. Se añaden en porciones en total 46,14 g (1,220 mol) de borohidruro de sodio sólido. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 167,7 g (0,559 mol, 77 % de rendimiento) de un aceite incoloro, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,90 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,17 (1H, t), 7,12 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,83 (1H, t), 3,83 (3H, s), 3,78 (2H, s), 3,73 (3H, s), 2,75-2,63 (4H, m).

EM (DCI,  $\text{NH}_3$ ): 300 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Ejemplo 2A

- 5 Bromhidrato de éster metílico del ácido 4-([2-(2-hidroxifenil)etil]amino)metil)benzoico



- 10 Una disolución de 60 g (0,2 mol) de éster metílico del ácido 4-([2-(2-metoxifenil)etil]amino)metil)benzoico del Ejemplo 1A en 200 ml de diclorometano se mezcla a 0 °C con 661,4 ml (0,66 mol) de una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Se deja agitar adicionalmente durante una hora a 0 °C. Entonces se añaden 300 ml de metanol y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo. Con el enfriamiento precipita el producto y se separa por filtración. Se obtiene producto adicional tras concentrar las aguas madre. Las fracciones de producto reunidas se lavan con dietiléter. Se obtienen 45,04 g (0,16 mol, 56 % de rendimiento) de un sólido cristalino blanco.

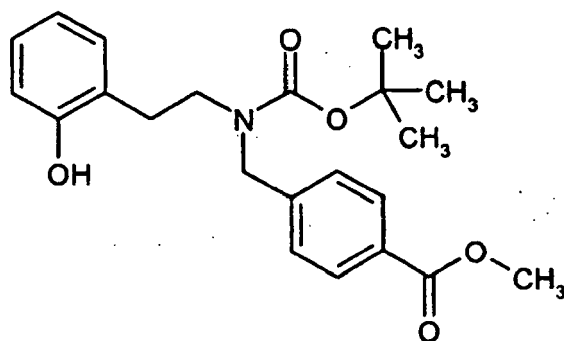
$R_f$  (diclorometano/metanol 10: 1): 0,54.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,58 (1H, ancho), 9,02 (2H, ancho), 8,03 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,09 (1H, d), 7,07 (1H, t), 6,82 (1H, d), 6,77 (1H, t), 4,29 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,18-3,10 (2H, m), 2,94-2,88 (2H, m).

EM (ESI): 286 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Ejemplo 3A

Éster metílico del ácido 4-([*tert*-butoxicarbonil-2-(2-hidroxifenil)etil]amino)metil)benzoico



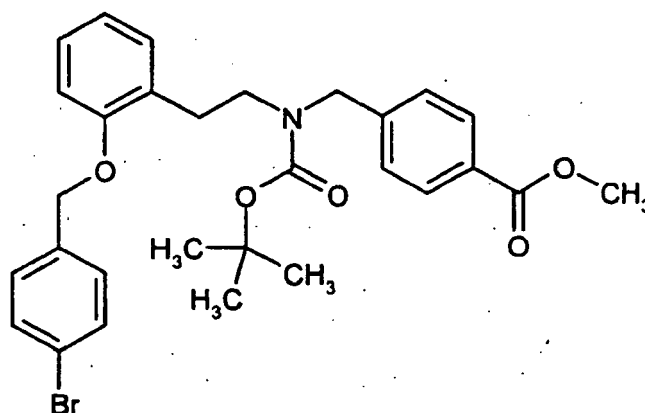
- 20 Una disolución de 11,15 g (39,08 mmol) de bromhidrato del éster metílico del ácido 4-([2-(2-hidroxifenil)etil]amino)metil)benzoico del Ejemplo 2A y 10,89 ml (78,15 mmol) de trietilamina en 300 ml de THF se mezcla a 0 °C con 8,95 g (41,03 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo, disuelto en 200 ml de THF. Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente se extrae el disolvente a vacío, el residuo obtenido se recoge en diclorometano y se lava con disolución semisaturada de cloruro de amonio. Después de secar sobre sulfato de sodio se filtra y se concentra. Se obtienen 12,21 g (31,7 mmol, 82 % de rendimiento) de un aceite incoloro, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,28 (1H, s), 7,95 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,01 (2H, t), 6,78 (2H, d), 6,69 (2H, t), 4,41 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,33 (2H, s, ancho), 2,71 (2H, t), 1,48 (9H, s).

- 30 EM (ESI): 386 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 4A**

Éster metílico del ácido 4-[(2-[2-(4-bromobenciloxi)fenil]etil)-*tert*-butoxicarbonilamino]metil]benzoico



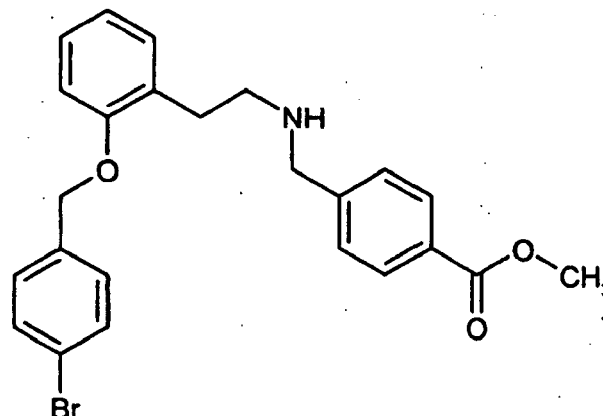
Una disolución de 5 g (12,87 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil-[2-(2-hidroxifenil)etil]amino)-metil]benzoico del Ejemplo 3A en 100 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 3,89 g (15,57 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo y 2,69 g (19,46 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica obtenida se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1). Se obtienen 6,88 g (12,4 mmol, 89 % de rendimiento) de un sólido.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,90 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,27-7,06 (4H, m), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, t), 5,06 (2H, s), 4,38 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,36 (2H, m), 2,79 (2H, t), 1,30 (9H, s).

EM (ESI): 576 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 578 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 553 ( $\text{M}^+$ ), 555 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 5A**

Éster metílico del ácido 4-[(2-[2-(4-bromobenciloxi)fenil]etilamino)metil]benzoico



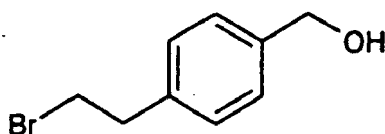
Una disolución de 4,2 g (7,57 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(2-[2-(4-bromobenciloxi)fenil]etil)-*tert*-butoxicarbonilamino]metil]benzoico del Ejemplo 4A en 15 ml de diclorometano se agita con 15 ml de ácido trifluoroacético durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación se neutraliza la disolución de reacción con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 3,2 g (7,04 mmol, 92 % de rendimiento) de un aceite incoloro, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,86 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,14 (2H, t), 6,97 (1 H, d), 6,86 (1H, t), 5,13 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,79 (2H, s), 2,81-2,67 (4H, m).

EM (CI): 454 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 6A**

[4-(2-Bromoetil)fenil]metanol



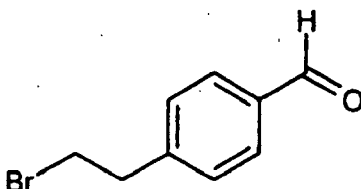
Una disolución de 2 g (8,73 mmol) de ácido 4-(2-bromoetil)benzoico en 50 ml de THF anhidro se mezcla a -10 °C lentamente y gota a gota con 13,10 ml (13,10 mmol) de complejo de borano-THF. Después de calentar hasta temperatura ambiente se agita posteriormente la mezcla de reacción durante una hora. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se recoge en acetato de etilo y se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 1,67 g (7,76 mmol, 79 % de rendimiento) de un aceite incoloro, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

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

EM (DCI,  $\text{NH}_3$ ): 232 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 7A**

4-(2-Bromoetil)benzaldehído

Procedimiento 1:

Una disolución de 200 mg (0,93 mmol) de [4-(2-bromoetil)fenil]metanol del Ejemplo 6A en 20 ml de diclorometano se mezcla con 240,5 mg (1,12 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se mezcla la disolución de reacción con aproximadamente 2 g de gel de sílice y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 183 mg (0,85 mmol, 82 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

Procedimiento 2:

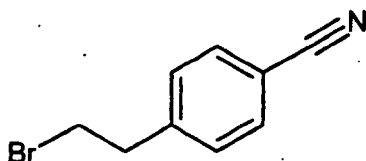
Una disolución de 44,4 g (0,38 mol) de diclorometilmetiléter en 230 ml de diclorometano se mezcla con enfriamiento (4-5 °C) en el transcurso de 10 min con 42,26 ml (0,385 mol) de tetracloruro de titanio y se agita posteriormente durante 1 hora. A continuación se dosifican 64,89 g (0,34 mol) de 2-bromoetilbenceno, disueltos en 24 ml de diclorometano, a 5-7 °C en el transcurso de 50 min a la disolución de reacción. Entonces se calienta la disolución de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se deja agitar posteriormente la mezcla de reacción durante la noche. Después de completarse la reacción se añaden gota a gota con mucho cuidado en el transcurso de 1 hora 140 ml de agua (precaución: en primer lugar reacción endotérmica por desprendimiento de gas, entonces reacción exotérmica hasta 30 °C, enfriamiento necesario). La disolución de reacción se extrae tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con 170 ml de agua así como se neutraliza con 115 ml de disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/éter de petróleo 1:2  $\rightarrow$  1:1). Se obtienen 29,3 g (0,14 mol, 37 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

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

EM (EI): 212 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 8A**

4-(2-Bromoetil)benzonitrilo



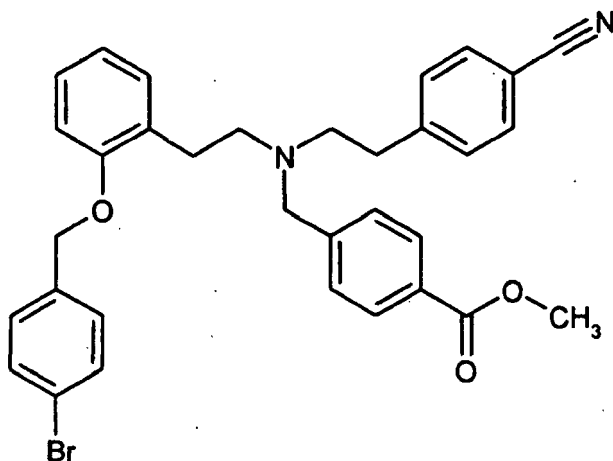
Una disolución de 29,3 g (0,14 mol) de 4-(2-bromoetil)benzaldehído del Ejemplo 7A en 112,4 ml de ácido fórmico se mezcla con 12,42 g (0,18 mol) de clorhidrato de hidroxilamina y se calienta durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar lentamente hasta temperatura ambiente se añaden 670 ml de agua y se neutraliza la mezcla de reacción lentamente con enfriamiento con hidróxido de sodio 6 N. A continuación se extrae la mezcla de reacción tres veces con metil-*tert*-butiléter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se obtienen 21,3 g (0,10 mol, 74 % de rendimiento) de un sólido amarillento.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,80 (2H, d), 7,51 (2H, d), 3,77 (2H, t), 3,22 (2H, t).

EM (DCI,  $\text{NH}_3$ ): 227 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 9A**

Éster metílico del ácido 4-((2-[2-(4-bromobenciloxi)fenil]etil)-[2-(4-cianofenil)etil]amino)metil)benzoico



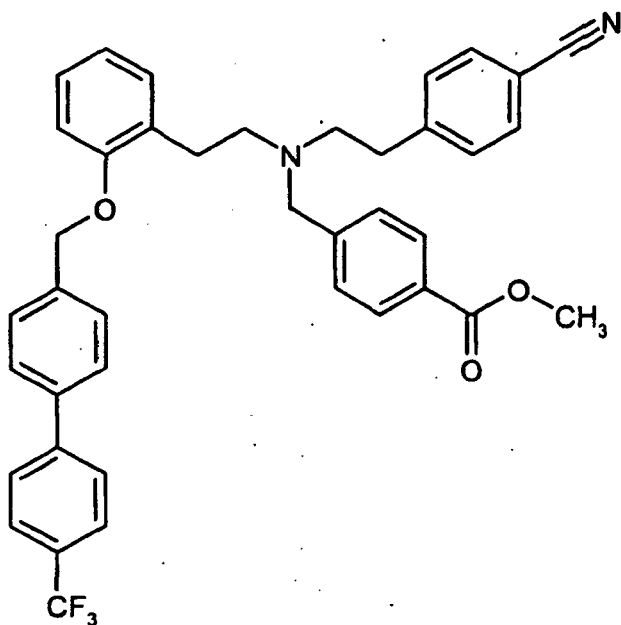
Se calientan 200 mg (0,44 mmol) de éster metílico del ácido 4-((2-[2-(4-bromobenciloxi)fenil]etilamino)metil)benzoico del Ejemplo 5A, 101 mg (0,48 mmol) de 4-(2-bromoetil)benzonitrilo y 51,4 mg (0,48 mmol) de carbonato de sodio en 5 ml de acetonitrilo durante 5 horas a reflujo. A continuación se añaden de nuevo 101 mg (0,48 mmol) de 4-(2-bromoetil)benzonitrilo y se agita la disolución de reacción durante la noche adicionalmente a reflujo. Después de enfriar la disolución de reacción se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 183 mg (0,31 mmol, 69 % de rendimiento) de un aceite de color amarillo pálido,

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,79 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,24 (4H, d), 7,18 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,86 (1H, t), 5,00 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,70 (2H, s), 2,79-2,59 (8H, m).

EM (ESI): 583 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 10A**

Éster metílico del ácido 4-[[[2-(4-cianofenil)etil]-{2-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]etil}amino)-metil]benzoico



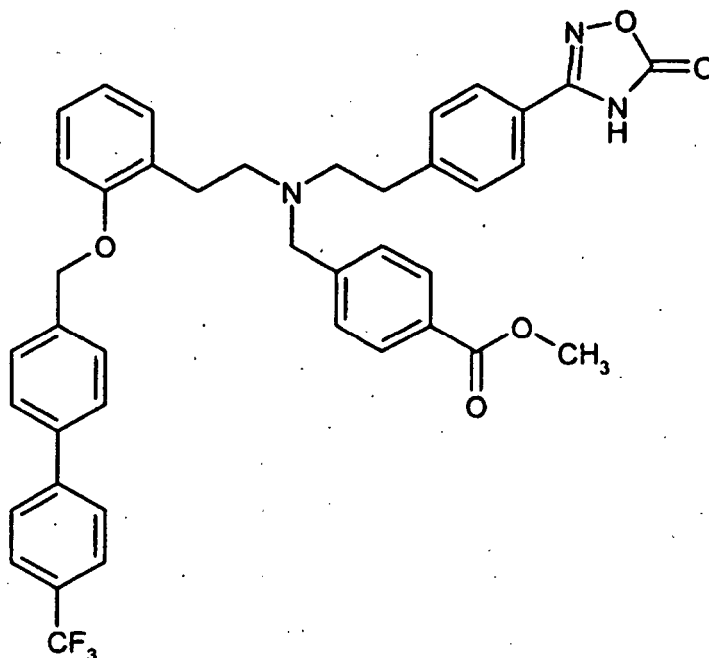
5 Se disuelven 200 mg (0,34 mmol) de éster metílico del ácido 4-([2-[2-(4-bromobenciloxi)fenil]etil]-[2-(4-cianofenil)etil]amino)-metil]benzoico del Ejemplo 9A en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan bajo argón con 78 mg (0,41 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 2,5 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 0,38 ml de una disolución acuosa 2 M carbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 12 horas a  
10 reflujo. A continuación se enfría la mezcla de reacción, se filtra a través de 1 g de Extrelut, se lava con diclorometano y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 158 mg (0,24 mmol, 71 % de rendimiento) de un aceite incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,85 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,62 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,43 (4H, dd), 7,19 (3H, t), 7,10-7,01 (3H, m), 6,92 (2H, d), 5,06 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,69 (2H, s), 2,90-2,76 (4H, m), 2,70 (4H, s).

EM (ESI): 649 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 11A**

Éster metílico del ácido 4-[(2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil)-{2-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]etil} amino)metil]benzoico



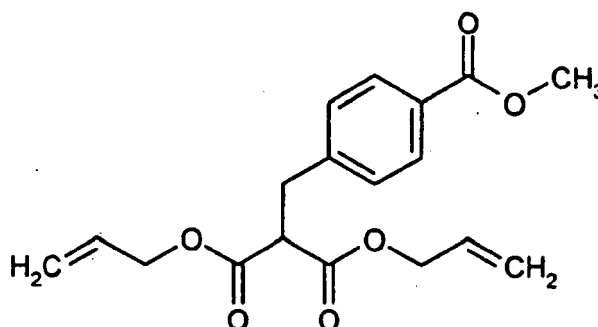
- 5 Una disolución de 80,34 mg (1,16 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 5 ml de DMSO se mezcla con 0,16 ml (1,16 mmol) de trietilamina y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. El precipitado que se forma se separa por filtración. En el filtrado se dosifican a continuación 150 mg (0,23 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(2-(4-cianofenil)etil)-{2-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]etil} amino)metil]-benzoico del Ejemplo 10A. La disolución de reacción se agita durante 12 horas a 75 °C. Después de completarse la reacción y enfriar se añaden a la
- 10 disolución de reacción 10 ml de agua, se extrae con acetato de etilo tres veces y se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 162 mg de un aceite incoloro, que se hace reaccionar de manera adicional directamente sin purificación adicional.

- 15 El aceite obtenido anteriormente se disuelve en 10 ml de DMF y se mezcla con 0,02 ml (0,26 mmol) de piridina. A continuación se enfría la disolución hasta 0 °C y se mezcla lentamente con 46 mg (0,24 mmol) de clorofomato de 2-etilhexilo. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante aproximadamente 30 min a 0 °C, entonces se lleva a agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en 20 ml de xileno y se calienta durante 2 horas a reflujo. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se
- 20 purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 32,7 mg (0,05 mmol, 19 % de rendimiento) de un aceite incoloro.

CL-EM (Método 2): R, 2,49 min; m/z 708 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 12A**

Éster dialílico del ácido 2-(4-metoxycarbonil-bencil)-malónico



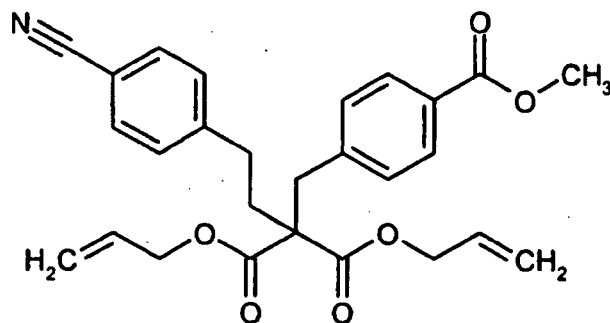
Una disolución de 56,7 g (0,3 mol) de éster dialílico del ácido malónico en 375 ml de dioxano y 75 ml de THF se mezcla a 0 °C en porciones con 14,42 g (0,36 mol) de hidruro de sodio. Después de calentar hasta temperatura ambiente se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 40 °C. A continuación se añaden gota a gota 111,88 g (0,6 mol) de éster metílico del ácido 4-clorometil-benzoico, disueltos en 375 ml de dioxano, lentamente a 40 °C y se agita la disolución de reacción durante la noche a 110 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añade la mezcla de reacción sobre 1200 ml de agua. A este respecto ha de prestarse atención a que el valor de pH sea < 7 (opcionalmente se dosifican algunos ml de ácido clorhídrico 1 M hasta aproximadamente pH 2). La mezcla de reacción se extrae entonces tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente a 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 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,96 (2H, d), 7,29 (2H, d), 5,91-5,74 (2H, m), 5,32-5,17 (4H, m), 4,59 (4H, d), 3,93 (3H, s), 3,74 (1H, t), 3,31 (2H, d).

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

### Ejemplo 13A

Éster dialílico del ácido 2-[2-(4-cianofenil)etil]-2-(4-metoxycarbonil-bencil)-malónico



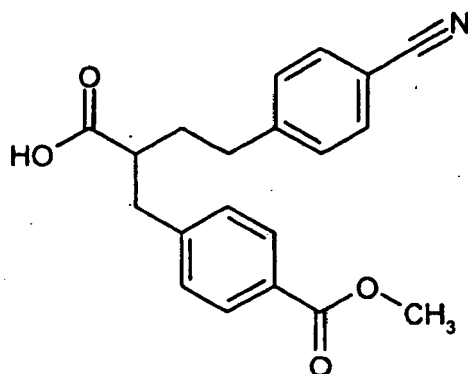
Una disolución de 55,71 g (0,17 mol) de éster dialílico del ácido 2-(4-metoxycarbonil-bencil)-malónico del Ejemplo 12A en 34 ml de DMF se mezcla a 0 °C en porciones con 6,70 g (0,17 mol) de hidruro de sodio. A continuación puede llevarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 1 hora. A continuación se enfría la disolución de reacción hasta 0 °C, con 42,98 g (0,20 mol) de 4-(2-bromoetil)benzonitrilo del Ejemplo 8A en 21 ml de DMF y se agita posteriormente durante 30 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla gota a gota con agua, se extrae tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se concentra mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1; 3 kg de gel de sílice): Se obtienen 36 g (0,078 mol, 46 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /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 (DCI): 479 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 14A**

Éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-4-(4-cianofenil)butil]benzoico



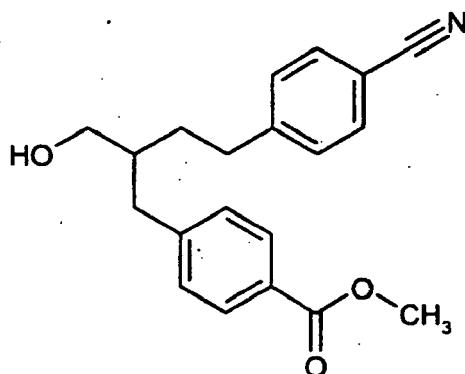
Una disolución de 43,5 g (0,09 mol) de éster dialílico del ácido 2-[2-(4-cianofenil)etil]-2-(4-metoxicarbonil-bencil)-malónico del Ejemplo 13A, 1,67 g (0,01 mol) de trifenilfosfina y 410 mg de acetato de paladio en 505 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una disolución de 41,8 ml (0,3 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 a 100 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 50:1). Se obtienen 25 g (0,074 mol, 82 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

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

**Ejemplo 15A**

Éster metílico del ácido 4-[4-(4-cianofenil)-2-hidroximetil-butil]benzoico



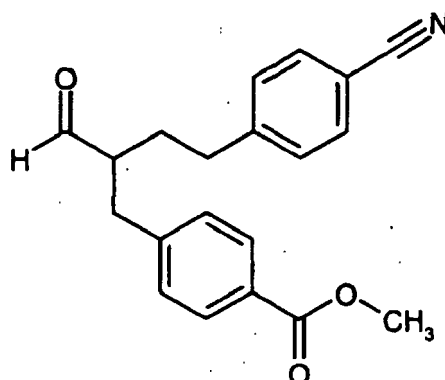
A una disolución de 5,32 g (77 % de pureza, 12,14 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-4-(4-cianofenil)-butil]-benzoico del Ejemplo 14A en 40 ml de THF se añaden gota a gota 24,28 ml de una disolución 1 M de complejo de borano-THF (24,28 mmol) a -15 °C y se agita posteriormente la disolución durante 4 h a esta temperatura. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con disolución 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 después de la filtración se libera a su vez del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 4:1). Se obtienen 2,25 g (55 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

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

**Ejemplo 16A**

Éster metílico del ácido 4-[4-(4-cianofenil)-2-formil-butil]benzoico



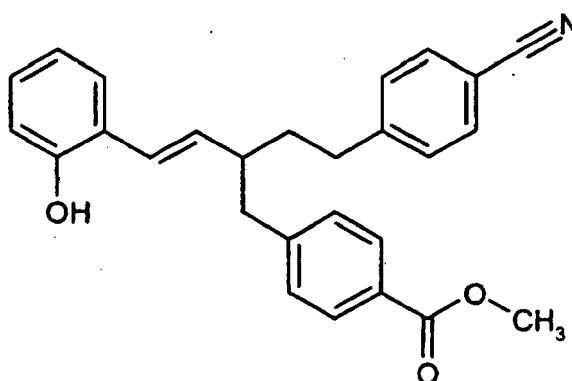
Una disolución de 5,7 g (17,63 mmol) de éster metílico del ácido 4-[4-(4-cianofenil)-2-hidroximetil-butil]-benzoico del Ejemplo 15A en 250 ml de diclorometano se mezcla con 4,56 g (21,15 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se añaden aproximadamente 10 g de gel de sílice y se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen 4,16 g (12,94 mmol, 73 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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 (DCI): 339 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 17A**

Éster metílico del ácido *E*-4-[2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-(2-hidroxifenil)-but-3-enil]benzoico



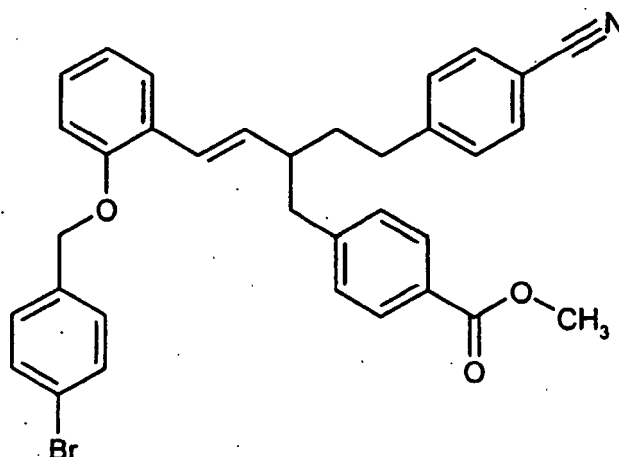
A una disolución de 2,459 g (5,36 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 65 ml de THF anhidro se añaden a 0 °C 9,39 ml (15,02 mmol) de una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano lentamente. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 1,744 g (5,36 mmol) de éster metílico del ácido 4-[4-(4-cianofenil)-2-formil-butil]benzoico del Ejemplo 16A, disueltos en 65 ml de THF. Después de calentar hasta temperatura ambiente se agita posteriormente la disolución de reacción durante 12 horas y entonces se mezcla con algo de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4: 1). Se obtienen 1,44 g (3,50 mmol, 65 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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 (DCI): 429 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 18A**

Éster metílico del ácido *E*-4-{4-[2-(4-bromobenciloxi)fenil]-2-[2-(4-cianofenil)etil]-but-3-enil}benzoico



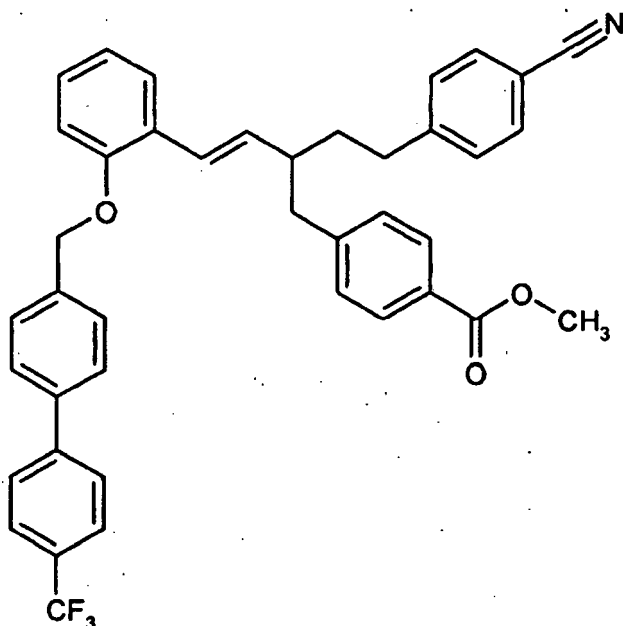
Una disolución de 230 mg (0,56 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-[2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-(2-hidroxifenil)-but-3-enil]-benzoico del Ejemplo 17A en 5 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 209 mg (0,84 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo y 116 mg (0,84 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica obtenida se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano). Se obtienen 286 mg (0,49 mmol, 88 % de rendimiento) de un sólido.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,82 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,40 (1H, d), 7,38-7,25 (6H, m), 7,18 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,90 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,09 (1H, dd), 5,06 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,91-2,82 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,68-2,56 (1H, m), 2,54-2,41 (1H, m), 1,85-1,72 (1H, m), 1,71-1,59 (1H, m).

EM (ESI): 602 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 597 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 19A**

Éster metílico del ácido *E*-4-{2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-but-3-enil}benzoico



Se disuelven 270 mg (0,47 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-{4-[2-(4-bromobenciloxi)fenil]-2-[2-(4-cianofenil)etil]-but-3-enil}benzoico del Ejemplo 18A en 3 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan bajo argón con 106 mg (0,56 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 3,3 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 0,51 ml de una disolución 2 M de carbonato de sodio en agua. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 12 horas a reflujo. A

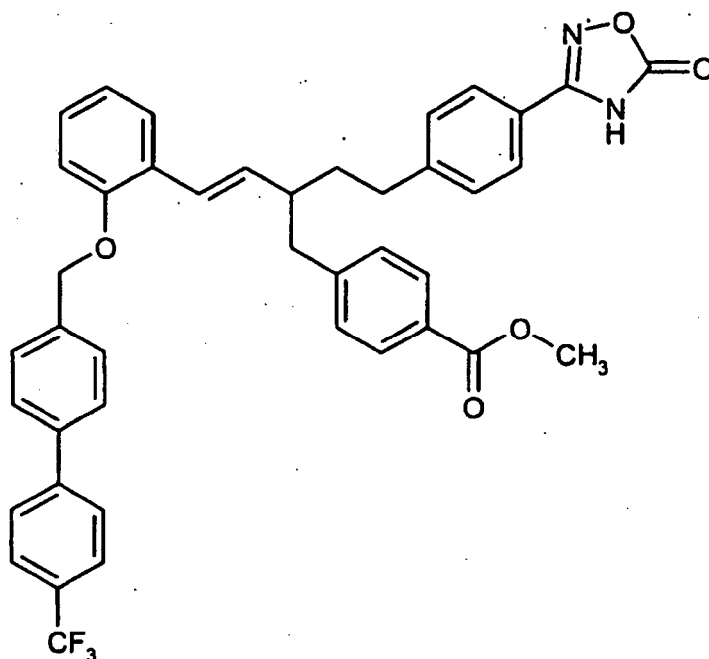
continuación se enfría la mezcla de reacción, se filtra a través de 1 g de Extrelut, se lava con diclorometano y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 175 mg (0,27 mmol, 58 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,91 (2H, d), 7,71 (4H, s), 7,59 (2H, d), 7,50-7,41 (4H, m), 7,39 (1H, d), 7,22-7,12 (5H, m), 6,99-6,89 (2H, m), 6,66 (1H, d), 6,00 (1H, dd), 5,12 (2H, s), 3,87 (3H, s), 2,79 (2H, d), 2,78-2,70 (1H, m), 2,67-2,54 (1H, m), 2,53-2,42 (1H, m), 1,89-1,74 (1H, m), 1,73-1,58 (1H, m).

EM (ESI): 668 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 663 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

### Ejemplo 20A

10 Éster metílico del ácido *E*-4-{2-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil]-4-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-but-3-enil]benzoico



15 Una disolución de 96,8 mg (1,39 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 18 ml de DMSO se mezcla con 0,19 ml (1,39 mmol) de trietilamina y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. El precipitado que se forma se separa por filtración. En el filtrado se dosifican a continuación 180 mg (0,28 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-{2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-but-3-enil]-benzoico del Ejemplo 19A. La disolución de reacción se agita entonces durante 12 horas a 75 °C. Después de completarse la reacción y enfriar se añaden a la disolución de reacción 10 ml de agua, se extrae tres veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 213 mg de un aceite incoloro, que se hace reaccionar de manera adicional directamente sin purificación adicional.

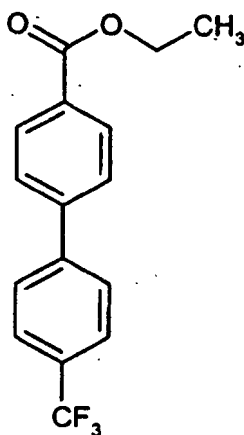
20 El aceite obtenido anteriormente se disuelve en 8 ml de DMF y se mezcla con 0,02 ml (0,29 mmol) de piridina. A continuación se enfría la disolución hasta 0 °C y se mezcla lentamente con 47,1 mg (0,26 mmol) de clorofomato de 2-etilhexilo. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante aproximadamente 30 min a 0 °C, se lleva a agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en 8 ml de xileno y se calienta durante 4 horas a reflujo. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 110 mg (0,15 mmol, 57 % de rendimiento) de un aceite incoloro.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,86 (1H, s, ancho), 7,90-7,75 (6H, m), 7,74-7,62 (4H, m), 7,50 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,33 (4H, t), 7,19 (1H, t), 7,07 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,50 (1H, d), 6,12 (1H, dd), 5,16 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,94-2,82 (1H, m), 2,81-2,56 (3H, m), 2,55-2,43 (1H, m), 1,90-1,59 (2H, m).

30 EM (ESI): 727 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**Ejemplo 21A**

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



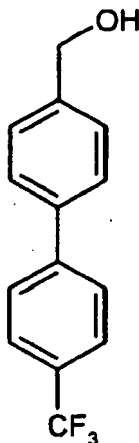
Se disuelven 7 g (30,56 mmol) de éster etílico del ácido 4-bromobenzoico en 60 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan bajo argón con 6,96 g (36,67 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 271 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 40,7 ml de una disolución 2 M de carbonato de sodio en agua. La mezcla de reacción se calienta a continuación durante 12 horas a reflujo. A continuación se enfría la mezcla de reacción, se filtra a través de 1 g de Extrelut, se lava con diclorometano y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 2:1). Se obtienen 6,31 g (21,4 mmol, 70 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,17 (2H, d), 7,72 (4H, s), 7,67 (2H, d), 4,41 (2H, q), 1,43 (3H, t).

EM (EI): 294 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 22A**

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



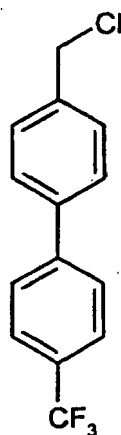
Una disolución de 6,24 g (21,21 mmol) de éster etílico del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico del Ejemplo 21A en 60 ml de THF anhidro se mezcla a 0 °C gota a gota con 12,73 ml (12,73 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se lleva a acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se elimina el disolvente a vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 5,1 g (20,21 mmol, 95 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ /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 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 23A**

4-Clorometil-4'-trifluorometil-bifenilo



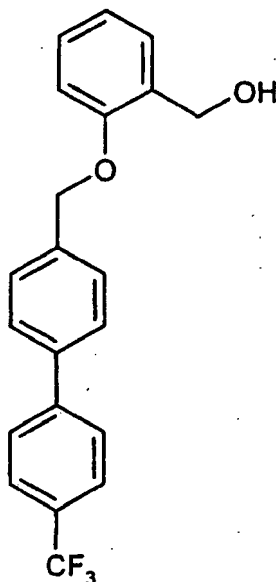
5 Una disolución de 5,0 g (19,82 mmol) de (4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanol del Ejemplo 22A en 40 ml de cloroformo se mezcla con 2,89 ml (39,65 mmol) de cloruro de tionilo, disueltos en 10 ml de cloroformo, y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con disolución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa a continuación, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra después de la filtración. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 5,26 g (19,43 mmol, 98 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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 24A**

[2-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]metanol



15 Una disolución de 4,59 g (36,94 mmol) de alcohol 2-hidroxibencílico en 200 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 10 g (36,94 mmol) de 4-clorometil-4'-trifluorometil-bifenilo del Ejemplo 23A y 6,13 g (44,33 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica obtenida se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 11,8 g (32,92 mmol, 89 % de rendimiento) de un sólido.

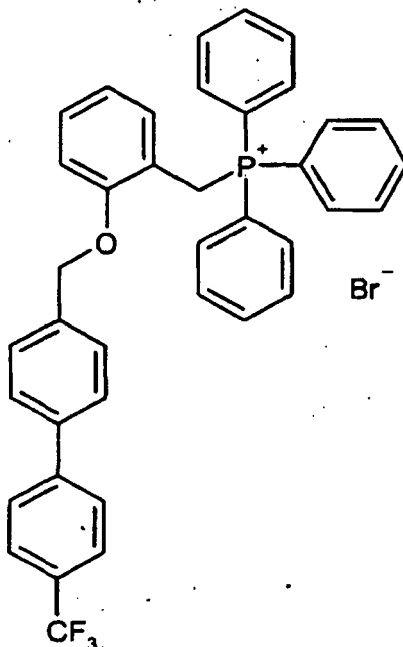
20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,92 (2H, d), 7,87-7,72 (4H, m), 7,60 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,21 (1H, t),

7,03 (1H, d), 6,96 (1H, t), 5,20 (2H, s), 5,03 (1H, t), 4,58 (2H, d).

EM (DCI): 376 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

### Ejemplo 25A

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



5

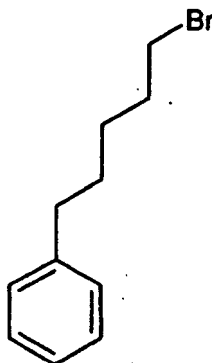
Una disolución de 11,7 g (32,65 mmol) de [2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-metanol del Ejemplo 24A en 100 ml de acetonitrilo se mezcla con 10,64 g (31,02 mmol) de bromhidrato de trifenilfosfonio y se calienta durante 3 horas a reflujo. A continuación se concentra la disolución de reacción hasta sequedad y el aceite obtenido se recoge en dietiléter y se frota. De este modo el producto cristaliza como sólido blanco. Después de la filtración se seca el sólido a 50 °C en la estufa de secado durante la noche. Se obtienen 20,5 g (30 mmol, 92 % de rendimiento) de producto cristalino.

10

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 7,99-7,79 (8H, m), 7,78-7,50 (12H, m), 7,32 (4H, d), 7,08 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,86 (1H, t), 5,03 (2H, d), 4,70 (2H, s).

### Ejemplo 26A

15 (5-Bromopentil)-benceno



20

Una disolución de 416,7 ml (1,83 mol) de ácido bromhídrico al 48 % se mezcla con 50 g (0,304 mol) de 5-fenilpentan-1-ol a 0 °C y se agita posteriormente durante 30 min a 0 °C. A continuación se agita la disolución de reacción durante 12 horas a 100 °C. Después de completarse la reacción se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se mezcla con 200 ml de acetato de etilo. Después de la extracción se separa la fase orgánica, se lava con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano). Se obtienen 59,4 g (0,26 mol, 86 % de

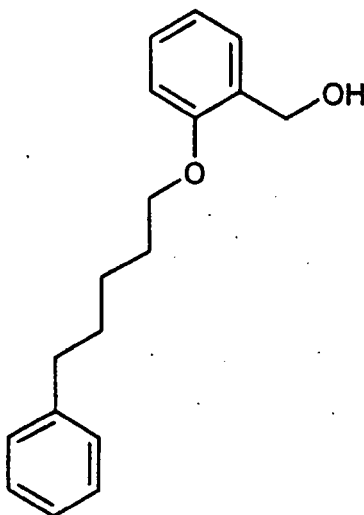
rendimiento) de un líquido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 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).

EM (Cl): 226 ( $\text{M}^+$ ).

## 5 Ejemplo 27A

[2-(5-Fenilpentiloxi)fenil]metanol



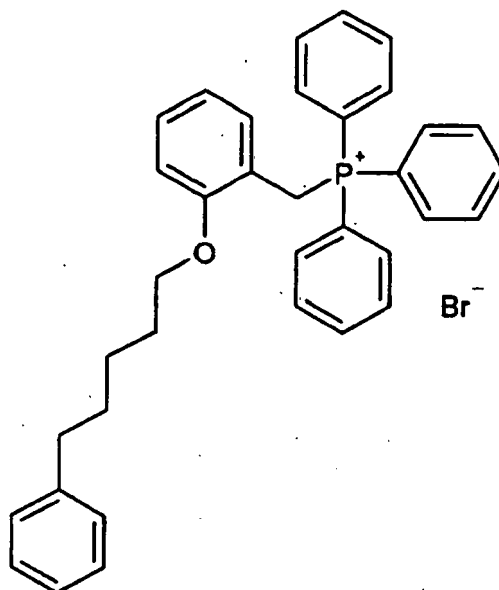
Una disolución de 10 g (80,56 mmol) de alcohol 2-hidroxibencílico en 200 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 27,45 g (120,83 mmol) de (5-bromopentil)-benceno del Ejemplo 26A y 12,25 g (88,61 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica obtenida se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 18,7 g (81 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 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 (Cl): 288 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 270 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 28A**

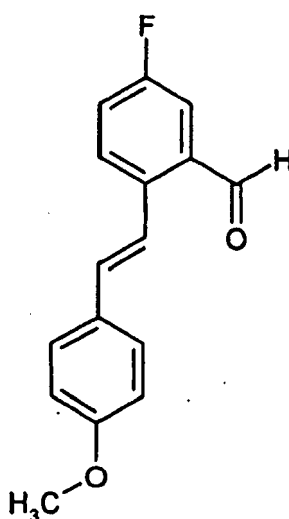
Bromuro de trifenil-[2-(5-fenilpentiloxi)bencil]-fosfonio



Una disolución de 18,7 g (69,16 mmol) de [2-(5-fenilpentiloxi)fenil]metanol del Ejemplo 27A en 120 ml de acetonitrilo se mezcla con 22,55 g (65,71 mmol) de bromhidrato de trifenilfosfonio y se calienta durante tres horas a reflujo. A continuación se concentra la disolución de reacción hasta sequedad. Se obtienen 36,6 g (61,45 mmol, 83 % de rendimiento) de producto cristalino, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

EM (ESI): 515 ( $\text{M}^+$ -Br).

**Ejemplo 29A***E*-5-Fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)vinil]benzaldehído

Una disolución de 10 g (49,26 mmol) de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído en 200 ml de DMF anhidra se mezcla con 7,27 g (54,18 mmol) de 4-metoxiestireno, 1,5 g (4,93 mmol) de tri-*o*-tolilfosfina, 330 mg (1,48 mmol) de acetato de paladio(II) y 10,3 ml (73,89 mmol) de trietilamina bajo argón y se agita durante 12 horas a 100 °C. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en 100 ml de agua y se extrae tres veces con en cada caso 50 ml de dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra la

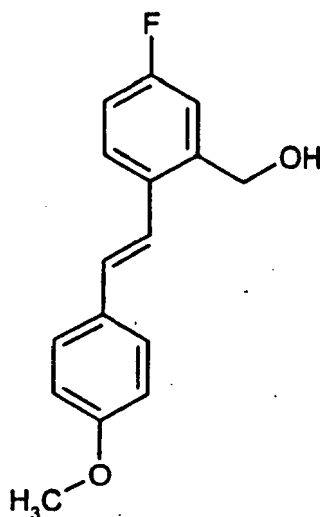
disolución hasta sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 7,79 g (55 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 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 (DCI): 274 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

### Ejemplo 30A

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



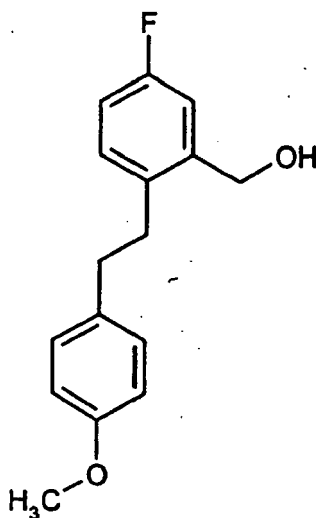
10 Una disolución de 7,79 g (30,40 mmol) de *E*-5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)vinil]benzaldehído del Ejemplo 29A en 500 ml de metanol se mezcla a 0 °C en porciones con 1,73 g (45,60 mmol) de borohidruro de sodio y a continuación se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad y entonces se recoge en agua y diclorometano. A continuación se extrae la fase acuosa dos veces más con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se obtienen 6,8 g (85 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 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 (Método 1):  $t_R$  2,49 min;  $m/z$  259 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 31A**

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



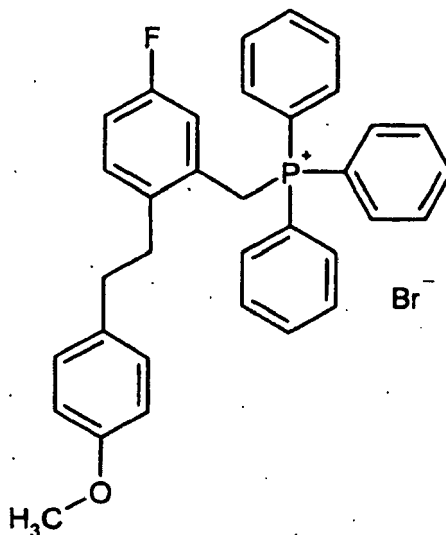
5 Una mezcla de 6,8 g (26,33 mmol) de *E*-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)vinil]fenil}metanol del Ejemplo 30A y 0,5 g de paladio sobre carbón (al 10 %) en 50 ml de metanol y 250 ml etanol se hidrogena a temperatura ambiente durante 1 hora a presión normal. Después de finalizar la reacción se filtra la mezcla de reacción sobre tierra de diatomeas y el filtrado a continuación se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1 → 1:1). Se obtienen 5,95 g (87 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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 (Método 1):  $t_R$  2,49 min;  $m/z$  278 ( $M+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 32A**

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



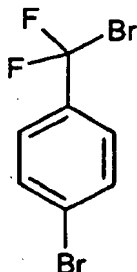
15 Una disolución de 5,95 g (22,86 mmol) de {5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}metanol del Ejemplo 31A en 130 ml de acetonitrilo se mezcla con 7,45 g (21,71 mmol) de bromhidrato de trifenilfosfonio y se calienta durante 3 horas a reflujo. A continuación se concentra la disolución de reacción hasta sequedad y el aceite obtenido se recoge en dietiléter y se frota. De este modo el producto cristaliza como sólido blanco. Después de la filtración se seca el sólido a 50 °C en la estufa de secado durante la noche. Se obtienen 11,5 g (77 % de rendimiento) de producto cristalino.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

### Ejemplo 33A

1-Bromo-4-[bromo(difluoro)metil]benceno



- 5 Con exclusión de oxígeno se irradia una disolución de 14,0 g (67,63 mmol) de 1-bromo-4-(difluorometil)-benceno [CAS 51776-71-7] y 25,3 g (142 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) en 190 ml de tetraclorocarbono con una lámpara de luz diurna. A este respecto el disolvente alcanza su temperatura de ebullición. Se irradia durante 24 horas a reflujo. A continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se separa por filtración la succinimida precipitada. El filtrado se mezcla de nuevo con 25 g de NBS y se irradia una vez más durante 24 horas con exclusión
- 10 de oxígeno y reflujo. Después del enfriamiento se filtra de nuevo y el filtrado se concentra hasta sequedad. Se obtienen como producto bruto 18 g de un aceite de color naranja, que se purifica adicionalmente mediante destilación de vacío a 13 mm de Hg. Se obtienen 12,7 g (44,4 mmol, 66 % de rendimiento) de un aceite incoloro.

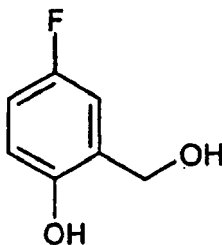
Punto de ebullición (13 mm de Hg): 90-92 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,79 (2H, d), 7,63 (2H, d).

- 15 EM (ESI): 205/207 (M-Br $^+$ ).

### Ejemplo 34A

4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenol

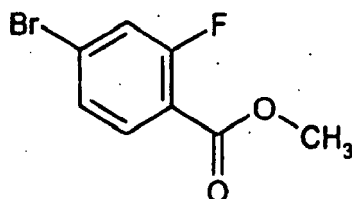


- 20 Con exclusión de oxígeno se disponen 27,1 g (159,28 mmol) de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo en 500 ml de THF anhidro y se enfrían hasta 0 °C. A continuación se añaden gota a gota lentamente con enfriamiento 238 ml (238 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF y se agita durante 1 hora a 0 °C y entonces posteriormente durante la noche a TA. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se lleva a cloruro de metileno, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se elimina el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica sobre gel de
- 25 sílice cromatográficamente (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtienen 18,0 g (126,6 mmol, 79 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,32 (1H, s), 7,06-7,03 (1H, m), 6,86-6,81 (1H, m), 6,74-6,71 (1H, m), 5,09 (1H, t), 4,45 (2H, d).

**Ejemplo 35A**

Éster metílico del ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico



5 Una disolución de 8 g (36,53 mmol) de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico en 44 ml de metanol se mezcla con 0,46 ml (3,65 mmol) de clorotrimetilsilano y se calienta durante 12 h a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción y el residuo se recoge en ciclohexano y se filtra a través de gel de sílice. Se obtienen 4,49 g (19,25 mmol, 52 % de rendimiento) de un sólido blanco.

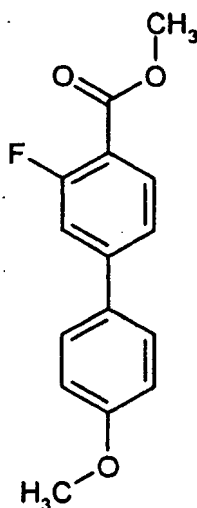
$R_f$  (ciclohexano/acetato de etilo 2:1): 0,5.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,84 (1H, t), 7,75 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 3,88 (3H, s).

10 EM (EI): 232 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 36A**

Éster metílico del ácido 3-fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-carboxílico



15 1,45 g (6,22 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico del Ejemplo 35A se disuelven en 15 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan bajo argón con 1,13 g (7,47 mmol) de ácido 4-metoxibencenoborónico, 80 mg (0,11 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 7 ml de una disolución 2 M de carbonato de sodio en agua. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 12 h a reflujo. A continuación se enfría la mezcla de reacción, se filtra a través de 10 g de Extrelut, se lava con diclorometano y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 1,36 g (5,23 mmol, 84 % de rendimiento) de un sólido blanco.

20

$R_f$  (ciclohexano/acetato de etilo 2:1): 0,44.

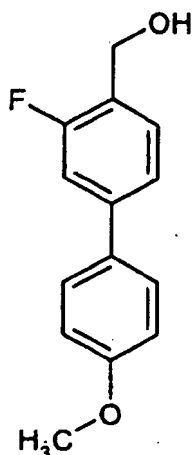
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,96 (1H, t), 7,80-7,62 (2H, m), 7,49-7,28 (3H, m), 7,02 (1H, dd), 3,89 (3H, s), 3,82 (3H, s).

EM (EI): 260 ( $M^+$ ).

25

**Ejemplo 37A**

(3-Fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)metanol



5 3,14 ml (3,14 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF anhidro se mezclan a 0 °C gota a gota con una disolución de 1,36 g (5,23 mmol) de éster metílico del ácido 3-fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-carboxílico del Ejemplo 36A en 10 ml de THF anhidro. Se agita durante 2 h a 0 °C. A continuación se mezcla con cuidado con 10 ml de disolución saturada de cloruro de amonio, se diluye con acetato de etilo y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y después de la filtración se libera del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante

10 cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 914 mg (3,94 mmol, 73 % de rendimiento) del compuesto del título.

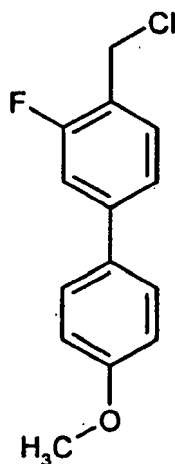
$R_f$  (ciclohexano/acetato de etilo 2:1): 0,29.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,58-7,45 (3H, m), 7,39 (1H, t), 7,29-7,20 (2H, m), 6,95 (1H, dd), 5,30 (1H, t), 4,58 (2H, d), 3,83 (3H, s).

15 EM (EI): 232 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 38A**

4-(Clorometil)-3-fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenilo



20 Una disolución de 864 mg (3,72 mmol) de (3-fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)metanol del Ejemplo 37A en 3 ml de cloroformo se mezcla lentamente con 0,54 ml (7,45 mmol) de cloruro de tionilo, disueltos en 2 ml de cloroformo, y se agita durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación se concentra la mezcla de reacción, se lleva a acetato de etilo y con agua y se lava dos veces con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar se purifica el producto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 100:1). Se obtienen 511 mg (2,04 mmol, 55 % de rendimiento) de un

25 aceite incoloro.

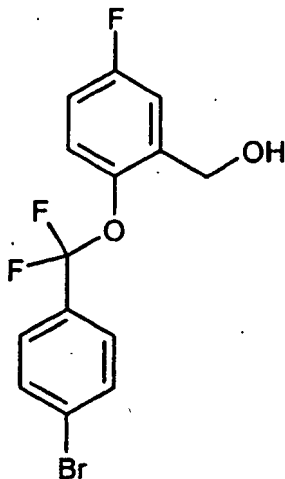
$R_f$  (ciclohexano/acetato de etilo 2:1): 0,52.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,68-7,52 (3H, m), 7,46-7,21 (3H, m), 6,99 (1H, dd), 4,86 (2H, s), 3,86 (3H, s).

EM (EI): 250 ( $M^+$ ).

### Ejemplo 39A

5 {2-[(4-Bromofenil)(difluoro)metoxi]-5-fluorofenil}metanol



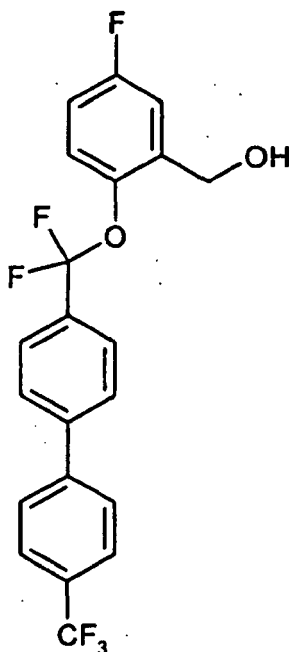
10 Una suspensión de 1,17 g (8,23 mmol) de 4-fluoro-2-(hidroximetil)fenol del Ejemplo 34A, 2,59 g (12,63 mmol) de 1-bromo-4-[bromo(difluoro)metil]benceno del Ejemplo 33A y 1,25 g (9,06 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de 2-propanol se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en cloruro de metileno, se lleva sobre gel de sílice, se seca a vacío y se purifica cromatográficamente (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, a continuación 100 % de acetato de etilo). Se obtienen 1,02 g (2,95 mmol, 35 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,65-7,58 (4H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 7,03-6,96 (1H, m), 4,74 (2H, s), 1,73 (1H, s).

15 EM (DCI): 364/366 ( $M+\text{NH}_4^+$ ).

### Ejemplo 40A

(2-{Difluoro-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}-5-fluorofenil)metanol



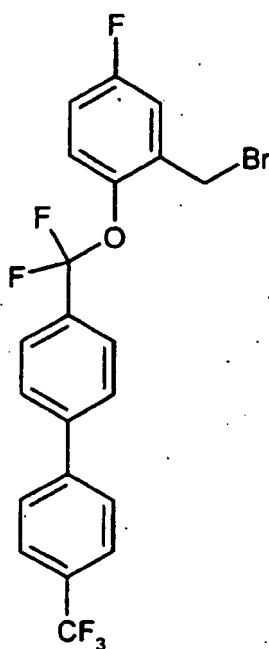
Se disuelven 473 mg (1,36 mmol) de {2-[(4-bromofenil)(difluoro)metoxi]-5-fluorofenil}metanol del Ejemplo 39A en 8 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan bajo argón con 362,6 mg (1,91 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 67 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 1,5 ml de una disolución 2 M de carbonato de sodio en agua. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 12 horas a reflujo. A continuación se enfría la mezcla de reacción, se filtra a través de 5 g de Celite, se lava con diclorometano y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 532 mg (1,29 mmol, 90 % de pureza, 85 % de rendimiento) de un aceite incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,85-7,82 (2H, m), 7,76-7,69 (6H, m), 7,37-7,27 (2H, m), 7,04-6,98 (1H, s), 4,79 (2H, s), 1,76 (1H, s).

EM (DCI): 430 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

#### Ejemplo 41A

2-(Bromometil)-4-fluorofenil-difluoro[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metiléter

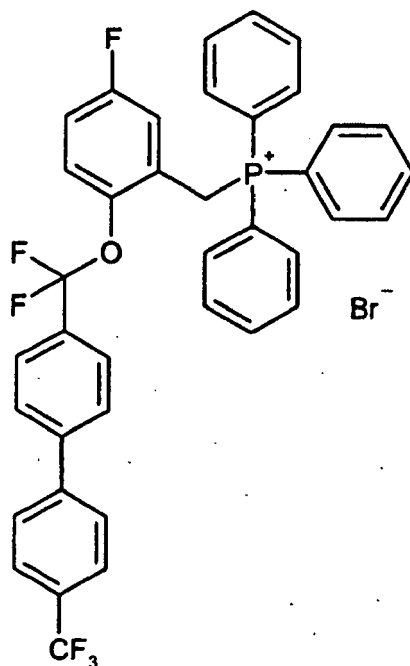


Se agitan 220 mg (0,53 mmol) de (2-{difluoro-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metoxi}-5-fluorofenil)-metanol del Ejemplo 40A, 154 mg (0,59 mmol) de trifenilfosfina y 194,6 mg (0,59 mmol) de tetrabromometano en 5 ml de diclorometano durante 12 horas a TA. A la mezcla de reacción se añaden 2 g de gel de sílice y la mezcla a continuación se seca a vacío y se purifica por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se aíslan 217 mg (0,46 mmol, 95 % de pureza, 81 % de rendimiento) de un sólido.

EM (ESI): 474 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 42A**

Bromuro de {2-[difluoro-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)metoxi]-5-fluorobencil}-trifenilfosfonio

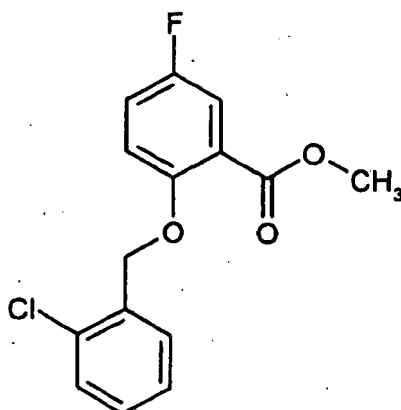


- 5 Se agitan 217 mg (0,46 mmol) de 2-(bromometil)-4-fluorofenil-difluoro[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-metil éter del Ejemplo 41A y 148 mg (0,57 mmol) de trifenilfosfina en 5 ml de THF a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se lava con dietiléter y n-hexano. El producto bruto se utiliza sin purificación adicional en la etapa siguiente.

EM (ESI): 657 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 43A**

- 10 Éster metílico del ácido 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobenzoico



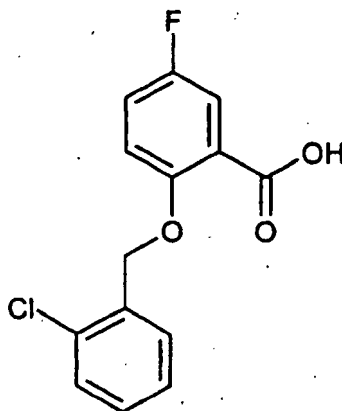
- 15 Se suspenden 10,0 g (58 mmol) de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico [CAS 391-92-4], 13,3 g (64,5 mmol) de bromuro de 2-clorobencilo [CAS 611-17-6], 40,6 g (293 mmol) de carbonato de potasio y 14,6 g (88 mmol) de yoduro de potasio en 50 ml de acetona y la mezcla se agita durante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

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 7,72 (1H, mc), 7,51 (2H, mc), 7,46-7,36 (3H, m), 7,31 (1H, dd), 5,22 (2H, s), 3,81 (3H, s).

CL-EM (Método 2): t<sub>R</sub> 2,6 min; m/z 295 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44A**

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



Se disuelven 10,0 g (34 mmol) de éster metílico del ácido 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobenzoico en 80 ml de metanol y 40 ml de hidróxido de sodio al 40 % y se agita durante 12 h a TA. El disolvente se separa por destilación a vacío, el residuo se mezcla con el agua necesaria para que todo se disuelva, y entonces se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se ajusta a acidez con ácido clorhídrico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran, se lavan posteriormente con acetato de etilo y se concentran. El residuo se mezcla con éter de petróleo, se separan los cristales precipitados por filtración con succión y se secan sobre un plato de arcilla. Se aíslan 6,00 g (21,3 mmol, 63 % d. t.) del compuesto del título.

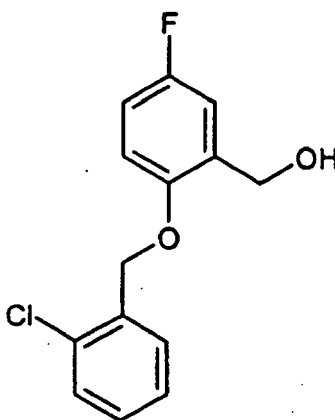
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,61 (1H, mc), 7,51 (1H, mc), 7,42-7,37 (2H, m), 7,17 (1H, dd), 7,08-6,97 (2H, m), 5,19 (1H, t), 5,16 (2H, s), 4,55 (2H, d).

HPLC (Método 1):  $t_R$  4,7 min.

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

**Ejemplo 45A**

[2-(2-Clorobenciloxi)-5-fluorofenil]metanol



Se disuelven 5,50 g (20 mmol) de ácido 2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorobenzoico en 25 ml de THF, se calienta a reflujo y entonces se mezcla gota a gota con 20 ml de complejo de borano-dimetilsulfóxido 1 M. A continuación se enfría la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 1 h a esta temperatura. El disolvente se separa por destilación a vacío y el residuo se mezcla con agua. A continuación se ajusta a acidez con cuidado (fuerte desprendimiento de gas) con ácido clorhídrico 1 N. Mediante la adición de hidróxido de sodio 1 N se ajusta a ligeramente básico entonces y la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, se lavan posteriormente con diclorometano y se concentra el filtrado. El residuo se mezcla con éter de petróleo, se separa por filtración con succión el cristalizado precipitado y se seca sobre un plato de arcilla. Se aíslan 3,65 g (13,6 mmol, 68 % d. t.) del compuesto del título.

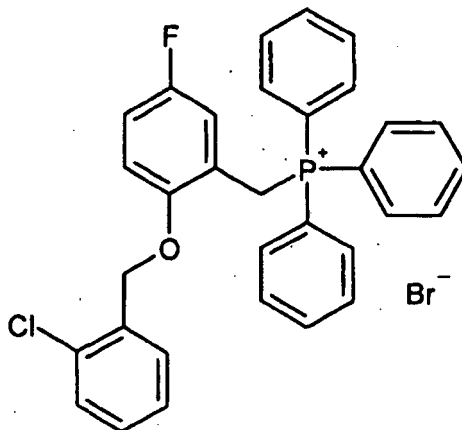
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,61 (1H, mc), 7,51 (1H, mc), 7,42-7,37 (2H, m), 7,17 (1H, dd), 7,08-6,97 (2H, m), 5,19 (1H, t), 5,16 (2H, s), 4,55 (2H, d).

HPLC (Método 1):  $t_R$  4,7 min.

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

#### Ejemplo 46A

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



5

Se disuelven 4,60 g (17 mmol) de [2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorofenil]metanol en 10 ml de acetonitrilo, se añaden 5,62 g (16 mmol) de bromhidrato de trietilfosfina y se agita la suspensión durante 12 h a reflujo. Se añaden 2,80 g (8 mmol) más de bromhidrato de trietilfosfina y se agita la mezcla 3 h más a reflujo. El disolvente se separa por destilación a vacío en gran parte, y se agitan los cristales precipitados con éter de petróleo, se separan por filtración con succión y se secan sobre un plato de arcilla. Se obtienen 9,82 g (15,7 mmol, 92 % d. t.) del compuesto del título.

10

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

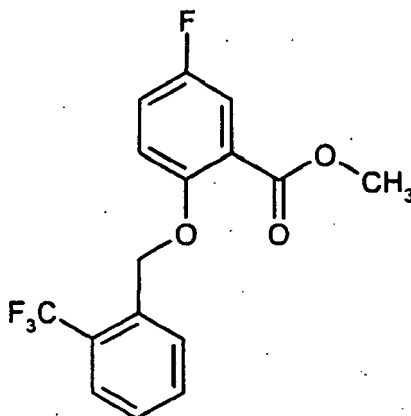
HPLC (Método 1):  $t_R$  5,0 min.

EM (ESI): 511 ( $M-Br^+$ ).

15

#### Ejemplo 47A

5-Fluoro-2-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]benzoato de metilo



20

Una disolución de 7,50 g (44,08 mmol) de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo en 40 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 9,44 g (48,49 mmol) de cloruro de 2-trifluorometilbencilo y 18,28 g (132,25 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se enfría la mezcla de reacción, se filtra, se lava posteriormente con diclorometano, se concentra y el residuo se purifica cromatográficamente (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5: 1). Se obtienen 9,18 g (28 mmol, 89 % de pureza, 56 % de rendimiento) del compuesto del título.

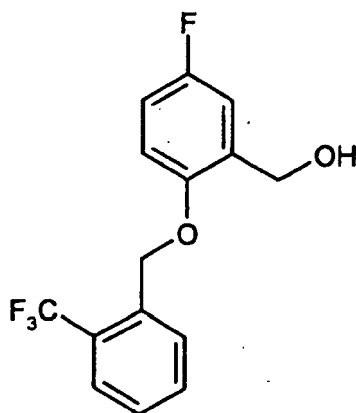
25

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,93-7,91 (1H, m), 7,80-7,74 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, s), 7,46-7,41 (1H, m), 7,29-7,26 (1H, m), 5,32 (2H, s), 3,80 (3H, s).

EM (DCI): 346 ( $M+NH_4^+$ ), 329 ( $M+H^+$ ).

**Ejemplo 48A**

(5-Fluoro-2-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)metanol



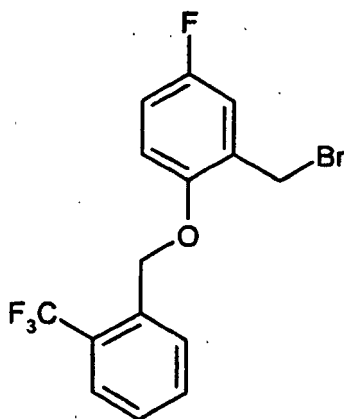
5 El compuesto del título se prepara con un 72 % de rendimiento a partir de 5-fluoro-2-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]-benzoato de metilo (Ejemplo 47A) de manera análoga a [2-(2-clorobenciloxi)-5-fluorofenil]metanol (Ejemplo 45A).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,81-7,72 (3H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,20-7,18 (1H, m), 7,06-6,99 (2H, s), 5,23 (2H, s), 5,20 (1H, d), 4,52 (2H, d).

EM (EI): 300 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 49A**

10 2-(Bromometil)-4-fluoro-1-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]benceno



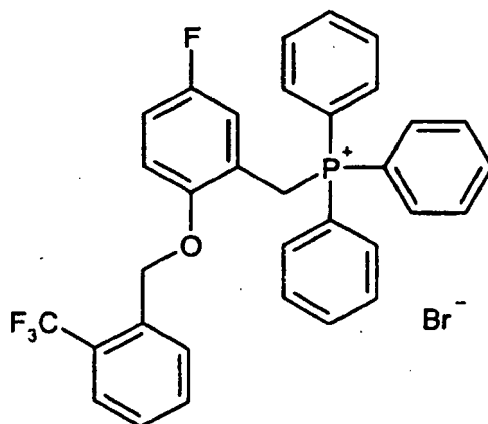
El compuesto del título se prepara con un 80 % de rendimiento a partir de (5-fluoro-2-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]-fenil)metanol (Ejemplo 48A) de manera análoga a 2-(bromometil)-4-fluorofenil-difluoro-[4'-(trifluoro-metil)bifenil-4-il]metil éter (Ejemplo 41A).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,89-7,74 (3H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,38-7,35 (1H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 5,32 (2H, s), 4,66 (2H, s).

EM (DCI): 380 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 50A**

Bromuro de [5-fluoro-2-(2-trifluorometil-benciloxi)bencil]-trifenilfosfonio



5 El compuesto del título se prepara a partir de 2-(bromometil)-4-fluoro-1-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]benceno (Ejemplo 49A) de manera análoga al Ejemplo 42A.

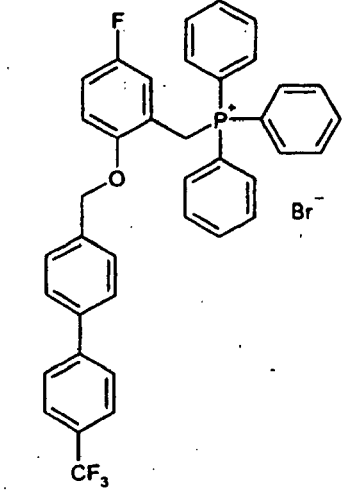
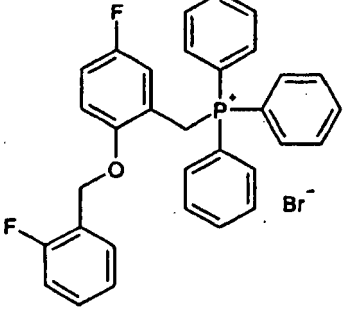
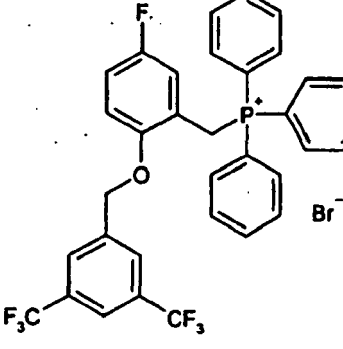
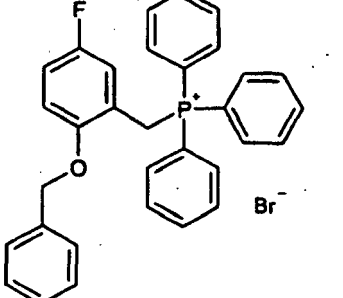
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,87-7,83 (3H, m), 7,79-7,77 (1H, m), 7,69-7,55 (14H, m), 7,47-7,44 (1H, m), 7,20-7,14 (1H, m), 6,94-6,90 (2H, m), 5,02 (2H, d), 4,75 (2H, s).

EM (DCI): 545 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

De manera análoga se obtienen los compuestos expuestos en la siguiente tabla:

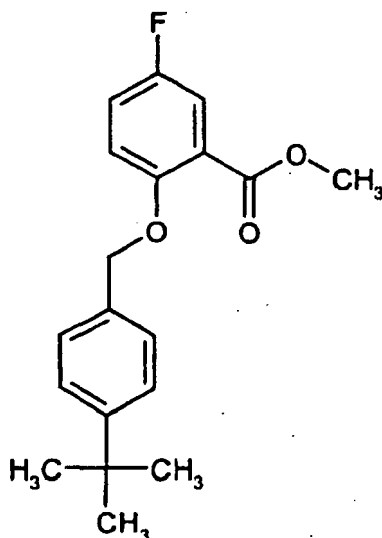
| Ejemplo                                         | Estructura | Datos analíticos                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>51A</b><br>(partiendo del Ej. 34A y Ej. 38A) |            | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 7,94-6,88 (25H, m), 5,00-4,92 (2H, m), 4,72 (2H, s), 3,82 (3H, s). EM (ESI): 601 ( $\text{M}^+$ ). |

(continuación)

| Ejemplo                                                                                                         | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>52<sup>a</sup></b><br><br>(partiendo del Ej. 34A y 4-clorometil-4'-trifluorometilbifenilo [CAS 454464-38-1]) |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 7,95-7,82 (7H, m), 7,75-7,57 (14H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 7,20-7,12 (1H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,92-6,86 (1H, m), 5,05-4,98 (2H, d), 4,72 (2H, s). EM (ESI): 621 (M+-Br). |
| <b>53A</b><br><br>(partiendo del Ej. 34A y 1-clorometil-2-fluorobenceno)                                        |   | EM (DCI): 495 (M+-Br).                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>54A</b><br><br>(partiendo del Ej. 34A y 1-clorometil-3,5-bis(trifluorometil)- benceno)                       |  | EM (DCI): 613 (M+-Br).                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>55A</b><br><br>(partiendo del Ej. 34A y clorometilbenceno)                                                   |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 7,88-7,84 (3H, m), 7,68-7,55 (12H, m), 7,39-7,33 (3H, m), 7,21-7,12 (3H, m), 6,96-6,93 (1H, m), 6,89-6,85 (1H, m), 4,98 (2H, d), 4,64 (2H, m). EM (ESI): 557 (M $^+$ ).    |

**Ejemplo 56A**

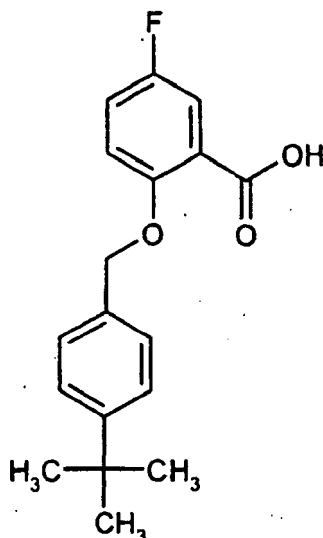
Éster metílico del ácido 2-(4-*tert*-butilbenciloxi)-5-fluorobenzoico



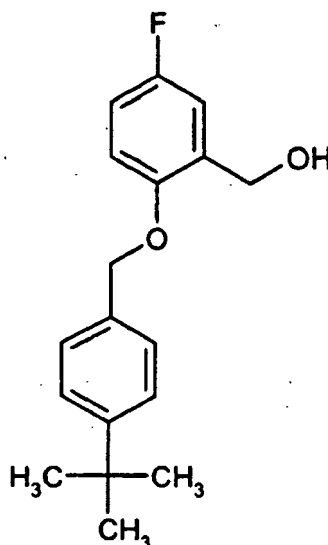
- 5 Se disuelven 4,44 g (26 mmol) de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico [CAS 391-92-4], 5,25 g (28,7 mmol) de cloruro de 4-*tert*-butilbencilo [CAS 19692-45-6], 18,0 g (130 mmol) de carbonato de potasio y 6,5 g (39,2 mmol) de yoduro de potasio en 25 ml de acetona y se agita durante 12 h a reflujo. El disolvente se separa por destilación a vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava una vez con hidróxido de sodio al 10 % y tres veces con ácido clorhídrico 1 N. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se lava posteriormente con acetato de etilo y se concentra. Se aíslan 8,36 g (26 mmol, 100 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,49-7,35 (6H, m), 7,25 (1H, dd), 5,12 (2H, s), 3,81 (3H, s), 1,28 (9H, s).  
CL-EM (Método 4):  $t_R$  3,1 min;  $m/z$  334 ( $M+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

**Ejemplo 57A**

Ácido 2-(4-*tert*-butilbenciloxi)-5-fluorobenzoico



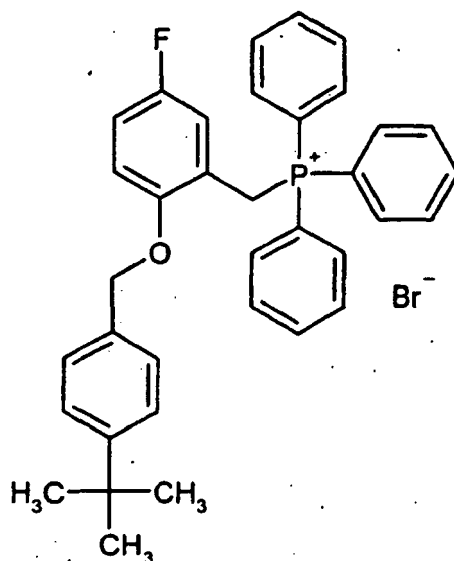
- 15 Se disuelven 8,0 g (25 mmol) de éster metílico del ácido 2-(4-*tert*-butilbenciloxi)-5-fluorobenzoico en 64 ml de metanol y 32 ml de hidróxido de sodio al 40 % y se agita durante 12 h a reflujo. Los cristales precipitados se separan por filtración con succión, se lavan con agua, ácido clorhídrico 1 N y éter de petróleo y se secan sobre un plato de arcilla. Se aíslan 7,10 g (23,5 mmol, 94 % d. t.) del compuesto del título.
- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,42-7,33 (4H, m), 6,89-6,70 (3H, m), 4,97 (2H, s), 1,28 (9H, s).
- 20 CL-EM (Método 4):  $t_R$  2,7 min;  $m/z$  302 ( $M+\text{H}$ ) $^+$ .

**Ejemplo 58A**[2-(4-*tert*-Butilbenciloxi)-5-fluorofenil]metanol

Se suspenden 6,65 g (22 mmol) de ácido 2-(4-*tert*-butilbenciloxi)-5-fluorobenzoico en 25 ml de THF y se enfría hasta 0 °C. se añaden 2,4 ml (22 mmol) de *N*-metilmorfolina y 2,1 ml (22 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico, y la disolución se agita posteriormente durante 15 min a temperatura ambiente. Se añaden 2,50 g (66 mmol) de borohidruro de sodio, y después de 3 h se añade metanol hasta que se extinga el desprendimiento de gas. Se ajusta a acidez con ácido clorhídrico 1 N, se concentra a vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se separa por destilación a vacío y el residuo sobre gel de sílice se cromatografía (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se aíslan 3,52 g (12,2 mmol, 55 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,41-7,35 (4H, m), 7,17-7,15 (1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 5,19 (1H, t), 5,05 (2H, s), 4,52 (2H, d), 1,28 (9H, s).

CL-EM (Método 4):  $t_R$  2,8 min;  $m/z$  288 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Ejemplo 59A**Bromuro de [2-(4-*tert*-butilbenciloxi)-5-fluorobencil]-trifenilfosfonio

Se disuelven 5,80 g (20 mmol) de [2-(4-*tert*-butilbenciloxi)-5-fluorofenil]metanol en 70 ml de acetonitrilo, se añaden 6,56 g (19,5 mmol) de bromhidrato de trietilfosfina y se agita la suspensión durante 24 h a reflujo. El disolvente se separa por destilación a vacío en gran parte y los cristales precipitados se agitan con dietiléter, se separan por

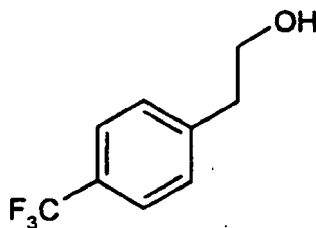
filtración con succión, se lavan con éter de petróleo y se secan sobre un plato de arcilla. El producto bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 2,64 g (4,3 mmol, 21 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,86 (3H, mc), 7,69-7,52 (12H, m), 7,37 (2H,  $d_{AB}$ ), 7,14 (2+1 H,  $d_{AB}+m$ ), 6,95 (1H, dd), 6,88 (1H, dd), 4,94 (2H, d), 4,40 (2H, s), 1,28 (9H, s).

- 5 CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,4 min;  $m/z$  533 ( $M+H-\text{Br}$ ) $^+$ .

### Ejemplo 60A

2-(4-Trifluorometilfenil)etanol



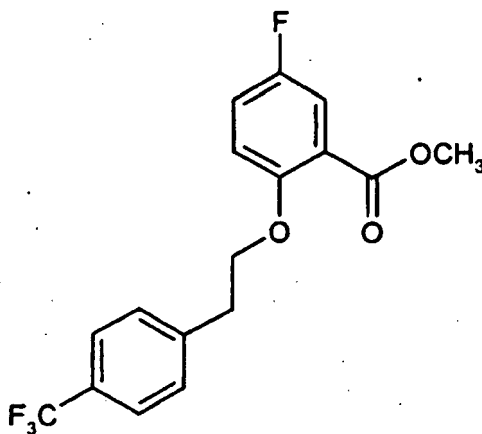
- 10 Se disponen 3,0 g (14,7 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilacético a 0 °C en 30 ml de THF abs. Una disolución 1 M de 557,8 mg (14,7 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 14,7 ml de THF se añade gota a gota y se agita la disolución a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra y el producto bruto se purifica sobre gel de sílice cromatográficamente (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 6:1). Se obtienen 2 g (92 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 2,95 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,6 (t, 2H).

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

### Ejemplo 61A

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



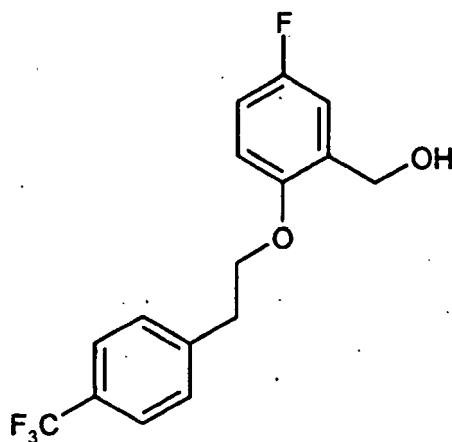
- 20 Se disponen 1,79 g (10,5 mmol) de éster metílico del ácido 5-fluorosalicílico, 20 g (10,5 mmol) de 2-(4-trifluorometil-fenil)-etanol y 2,76 g (10,5 mmol) de trifenilfosfina en 50 ml de THF, y se añade gota a gota a 0 °C una disolución de 1,83 g (10,5 mmol) de azodicarboxilato de dietilo en 10 ml de THF. Se agita posteriormente durante la noche a TA y entonces se eliminan los componentes volátiles a vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 7:1). Se obtienen 2,09 g (58 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 3,2 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,6 (d, 2H).

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

**Ejemplo 62A**

{5-Fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]fenil}metanol



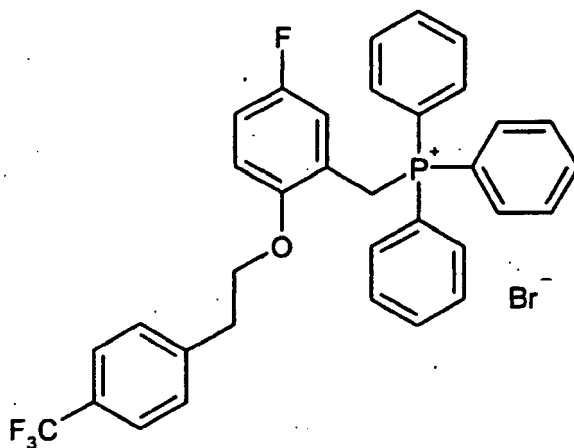
5 Se disponen 2,0 g (5,84 mmol) de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]benzoico en 25 ml de THF. A 0 °C se añaden gota a gota 4,38 ml (4,38 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF y se agita posteriormente la mezcla a TA hasta completarse la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

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 3,2 (t, 2H); 4,25 (t, 2H); 4,6 (s, 2H); 6,75 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,6 (d, 2H).

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

**Ejemplo 63A**

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



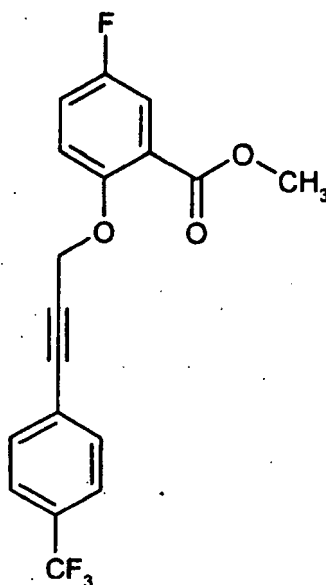
15 Se calientan 1,7 g (5,41 mmol) de {5-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)etoxi]fenil}metanol y 1,76 g (5,14 mmol) de bromhidrato de trifenilfosfonio en 20 ml de acetonitrilo durante tres horas a reflujo. Una primera fracción de producto se cristaliza a -20 °C. Las aguas madre se concentran, el residuo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

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

CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,15 min;  $m/z$  559 [ $M+H$ ] $^+$ .

**Ejemplo 64A**

Éster metílico del ácido 5-fluoro-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-prop-2-iniloxi]-benzoico



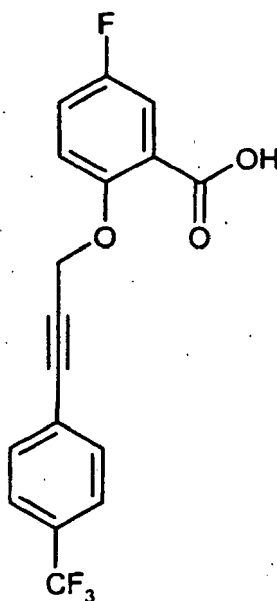
Se disuelven 4,12 g (24,2 mmol) de éster metílico del ácido 3-fluorosalicílico [CAS 391-92-4] en 100 ml de acetona, 10,0 g (72,6 mmol) de potasa, 6,02 g (36,3 mmol) de yoduro de potasio y se añaden 7,00 g (26,6 mmol) de 1-(3-bromoprop-1-inil)-4-trifluorometil-benceno [Nº de registro de Beilstein 7919066] y se agita la mezcla durante 2,5 h a reflujo. El disolvente se separa por destilación a vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se separa por destilación a vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 5:1). Se obtienen 4,63 g (13,1 mmol, 49 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,75 (2H, d<sub>AB</sub>), 7,65 (2H, d<sub>AB</sub>), 7,52-7,45 (2H, m), 7,37 (1H, dd), 5,17 (2H, s), 3,82 (3H, s).

CL-EM (Método 4):  $t_R$  2,9 min;  $m/z$  352 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Ejemplo 65A**

Ácido 5-fluoro-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-prop-2-iniloxi]-benzoico



Se disuelven 100 mg (0,28 mmol) de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-prop-2-iniloxi]-benzoico en 2 ml de metanol y 2 ml de agua y se mezclan con 20,3 mg (0,85 mmol) de hidróxido de litio. Después de

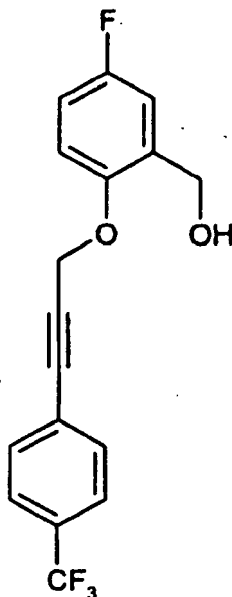
12 h de agitación a temperatura ambiente se separan por filtración con succión los cristales precipitados, se lavan con agua, ácido clorhídrico 1 N y éter de petróleo y se secan sobre un plato de arcilla. Se aíslan 74,9 mg (0,20 mmol, 71 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,0 (1H, s ancho), 7,76 (2H,  $d_{AB}$ ), 7,65 (2H,  $d_{AB}$ ), 7,49-7,39 (2H, m), 7,33 (1H, dd), 5,15 (2H, s).

CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,4 min;  $m/z$  338 ( $M+H$ ) $^+$ .

### Ejemplo 66A

{5-Fluoro-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-prop-2-iniloxi]fenil}metanol



10 Se suspenden 3,50 g (10,3 mmol) de ácido 5-fluoro-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-prop-2-iniloxi]-benzoico en 10 ml de THF, se añaden 1,04 g (10,3 mmol) de *N*-metilmorfolina, se enfría la mezcla hasta 0 °C y se añaden 1,12 g (10,3 mmol) de cloroformiato de etilo. Se calienta hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 30 min. A esta disolución se añaden 1,17 g (31,0 mmol) de borohidruro de sodio y se agita la mezcla de reacción durante 6 h a temperatura ambiente. Entonces se añade metanol hasta que ha disminuido el desprendimiento de gas, y a continuación se ajusta a ácido con ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa por destilación a vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación a vacío. Se aíslan 4,62 g (8,69 mmol, 85 % d. t.) del compuesto del título.

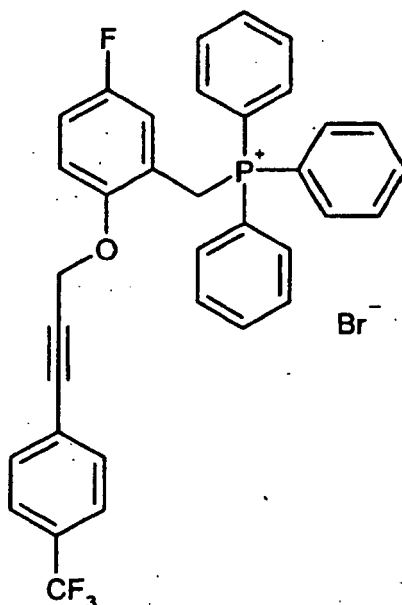
15

CL-EM (Método 4):  $t_R$  2,7 min;  $m/z$  348 ( $M+Na$ ) $^+$ .

20

**Ejemplo 67A**

Bromuro de {5-fluoro-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-prop-2-iniloxi]bencil}-trifenilfosfonio

*Etapa a):*

- 5 Se disuelven 834 mg (3,18 mmol) de trifenilfosfina y 1,05 g (3,18 mmol) de tetrabromuro de carbono en 2 ml de THF y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Entonces se añaden gota a gota 860 mg (2,63 mmol) de {5-fluoro-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-prop-2-iniloxi]fenil}metanol, disueltos en 2 ml de THF, y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación a vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 10:1). Se obtienen 240 mg (0,62 mmol, 24 % d. t.) de bromuro de 5-fluoro-2-[3-(4-trifluorometilfenil)-prop-2-iniloxi]bencilo.
- 10

*Etapa b):*

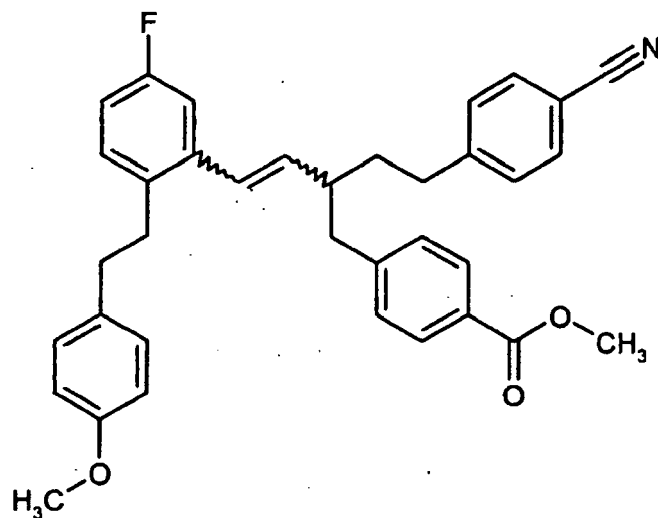
- Se disuelven 63,7 mg (0,24 mmol) de trifenilfosfina en 2 ml de diclorometano, se añaden gota a gota 94 mg (0,24 mmol) de 5-fluoro-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-prop-2-iniloxi]bencilo, disueltos en 2 ml de diclorometano, y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación a vacío y se agita el residuo cristalino con éter de petróleo. Los cristales incoloros obtenidos se separan por filtración con succión y se secan sobre un plato de arcilla. Se obtienen 109 mg (0,17 mmol, 69 % d. t.) del compuesto del título.
- 15

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,89-7,58 (19H, m), 7,21 (1H, tt), 7,06 (1H, dd), 6,86 (1H, dt), 6,88 (1H, dd), 4,98 (2H, d), 4,61 (2H, s).

CL-EM (método 1):  $t_R$  2,4 min;  $m/z$  569 ( $M+H-Br$ ) $^+$ .

**Ejemplo 68A**

Éster metílico del ácido *E/Z*-4-(2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-but-3-enil)-benzoico



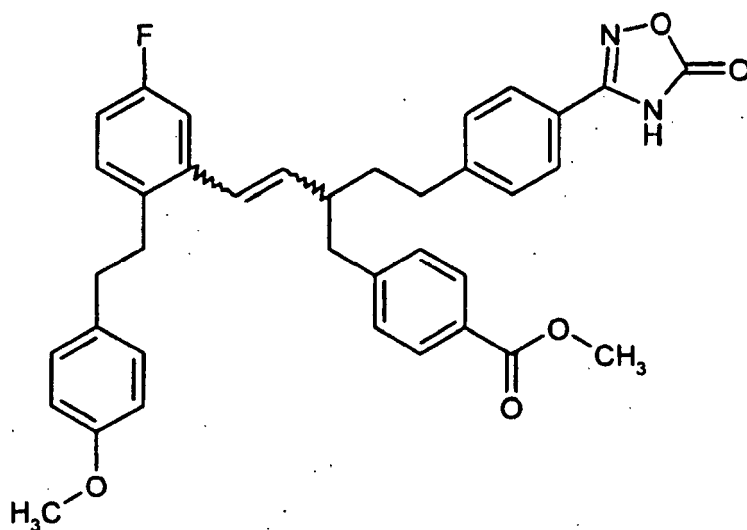
A una disolución de 1093 mg (1,87 mmol) de bromuro de ((5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]bencil)-tri-fenilfosfonio (Ejemplo 32A) en 20 ml de THF se añaden lentamente a 0 °C 1,46 ml (2,33 mmol) de una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 500 mg (1,56 mmol) de éster metílico del ácido 4-[4-(4-cianofenil)-2-formilbutil]-benzoico del Ejemplo 16A y se agita posteriormente durante 4 horas a 0 °C. Después de calentar hasta temperatura ambiente se agita posteriormente la disolución de reacción durante 12 horas y a continuación se mezcla con algo de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 50:1 → 20:1). Se obtienen 719 mg (1,31 mmol, 84 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): Mezcla *E/Z* 2:1: 7,79 (3H, d), 7,71 (2H, d), 7,64 (1H, d), 7,44-6,72 (9H, m), 6,43 (0,33H, d), 6,32 (0,66H, d), 6,14-5,99 (1H, m), 5,62 (0,33H, t), 3,79 (0,66H, s), 3,74 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,99-2,37 (9H, m), 1,92-1,52 (2H, m).

EM (DCI): 565 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**Ejemplo 69A**

Éster metílico del ácido *E/Z*-4-(4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-2-[2-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)fenil)etil]-but-3-enil)-benzoico

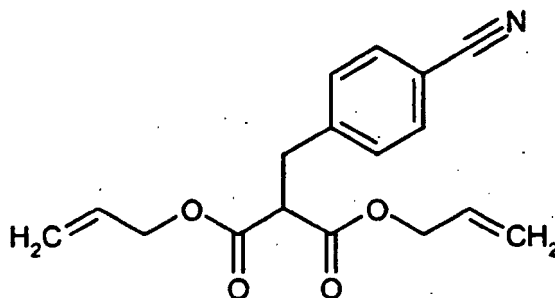


- Una disolución de 444,1 mg (6,39 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 10 ml de DMSO se mezcla con 0,89 ml (6,39 mmol) de trietilamina y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. El precipitado que se forma se separa por filtración. En el filtrado se dosifican a continuación 180 mg (0,28 mmol) de éster metílico del ácido *E/Z*-4-(2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil]-but-3-enil)-benzoico del Ejemplo 68A. La disolución de reacción se agita durante 12 horas a 75 °C. Después de completarse la reacción y enfriar se añaden a la disolución de reacción 10 ml de agua, se extrae con acetato de etilo tres veces y se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 632 mg de un aceite incoloro, que se hace reaccionar de manera adicional directamente sin purificación adicional.
- El aceite obtenido anteriormente se disuelve en 10 ml de DMF y se mezcla con 0,1 ml (1,19 mmol) de piridina. A continuación se enfría la disolución hasta 0 °C y se mezcla lentamente con 193,83 mg (1,08 mmol) de clorofomato de 2-etilhexilo. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante aproximadamente 30 min a 0 °C, entonces se lleva a agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en 10 ml de xileno y se calienta durante 4 horas a reflujo. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 447 mg (0,59 mmol, 56 % de rendimiento; pureza 82 %) de un aceite incoloro.

CL-EM (Método 1): R, 3,05 min; m/z 607 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 70A

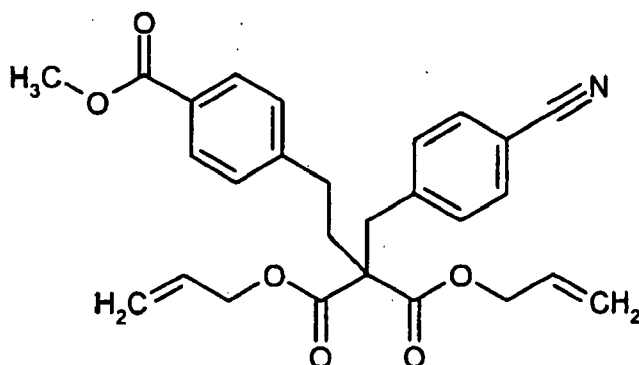
- Éster dialílico del ácido 2-(4-cianobencil)-malónico



- Una disolución de 121,5 g (0,659 mol) de éster dialílico del ácido malónico en 1,5 litros de dioxano se mezcla a 0 °C en porciones con 19,79 g (0,494 mol) de hidruro de sodio (precaución, desprendimiento de hidrógeno). Después de calentar hasta temperatura ambiente se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 40 °C. A continuación se añaden gota a gota 50 g (0,329 mol) de 4-clorometilbenzonitrilo, disueltos en 500 ml de dioxano, lentamente a 40 °C y se agita la disolución de reacción durante la noche a 110 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añade la mezcla de reacción sobre 1200 ml de agua. A este respecto ha de prestarse atención a que permanezca el valor de pH < 7 (eventualmente se dosifican algunos ml de ácido clorhídrico 1 M hasta aproximadamente pH 2). La mezcla de reacción se extrae entonces tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente a vacío hasta sequedad. A continuación se elimina mediante destilación de alto vacío el éster dialílico del ácido malónico en exceso (punto de ebullición: 57 °C; 7,4 Pa). El residuo de destilación se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/ acetato de etilo 20:1). Se obtienen 67 g (0,22 mol, 67 % de rendimiento) de un sólido incoloro.
- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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).
- EM (DCI): 317 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**Ejemplo 71A**

Éster dialílico del ácido 2-(4-cianobencil)-2-[2-(4-metoxycarbonilfenil)etil]-malónico



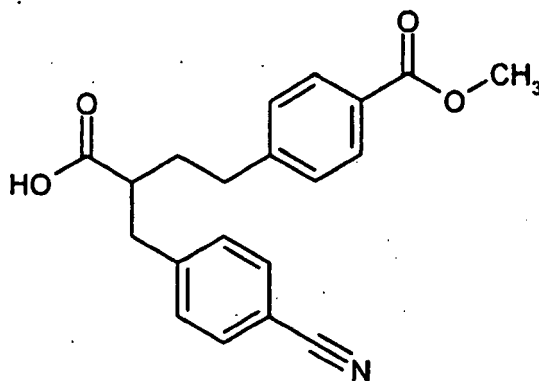
Una disolución de 48,53 g (162,14 mmol) de éster dialílico del ácido 2-(4-cianobencil)-malónico del Ejemplo 70A en 180 ml de DMF se mezcla a 0 °C en porciones con 7,13 g (178,36 mmol) de hidruro de sodio. A continuación se deja llegar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y agitar posteriormente durante 30 min. A continuación se enfría la disolución de reacción de nuevo hasta 0 °C, se mezcla con 55 g (194,57 mmol) de éster metílico del ácido 4-(2-bromoetil)-benzoico [CAS 136333-97-6] en 195 ml de DMF y se agita posteriormente durante 30 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla gota a gota con agua, se extrae con acetato de etilo tres veces, se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 33,4 g (72,37 mol, 44 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 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 (DCI): 479 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 72A**

Éster metílico del ácido 4-[3-carboxi-4-(4-cianofenil)butil]-benzoico



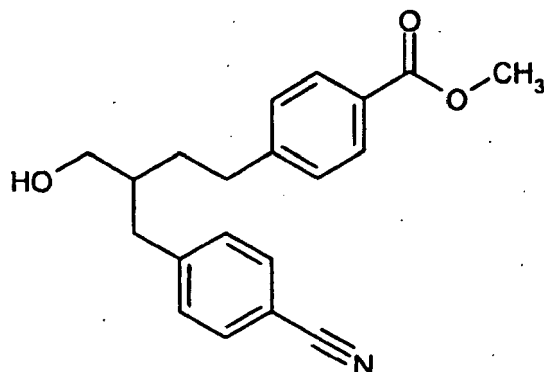
Una disolución de 7,5 g (16,25 mmol) de éster dialílico del ácido 2-(4-cianobencil)-2-[2-(4-metoxycarbonilfenil)etil]-malónico del Ejemplo 71A, 0,3 g (1,14 mmol) de trifenilfosfina y 70 mg de acetato de paladio en 170 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una disolución de 7,47 ml (53,63 mmol) de trietilamina y 1,53 ml (40,63 mmol) de ácido fórmico en 170 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación a 100 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se elimina el disolvente a vacío. A continuación se lleva el residuo a acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae tres veces más con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen a continuación, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra la disolución a vacío. Se obtienen 5,48 g (89 % de rendimiento, 90 % de pureza) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 12,46-12,29 (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 (DCI): 355 ( $M+NH_4^+$ ).

### Ejemplo 73A

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-cianobencil)-4-hidroxibutil]-benzoico



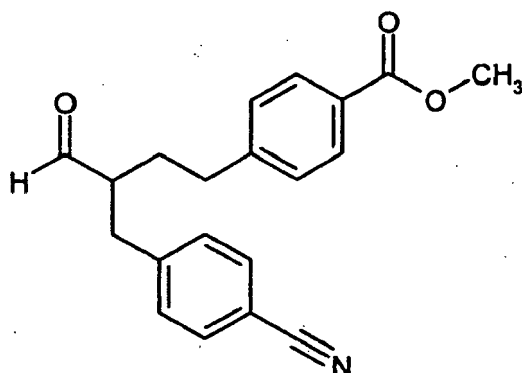
- 5 A una disolución de 8 g (23,71 mmol) de éster metílico del ácido 4-[3-carboxi-4-(4-cianofenil)butil]-benzoico del Ejemplo 72A en 200 ml de THF se añaden gota a gota 47,43 ml de una disolución 1 M de complejo de borano-THF (47,73 mmol) a -10 °C. Después de calentar hasta -5 °C se agita posteriormente 4 horas más a esta temperatura. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con disolución 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 se libera a su vez del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ ciclohexano 1:10). Se obtienen 5,8 g (98 % de pureza, 74 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

- 15 EM (DCI): 341 ( $M+NH_4^+$ ).

### Ejemplo 74A

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-cianobencil)-4-oxobutil]-benzoico



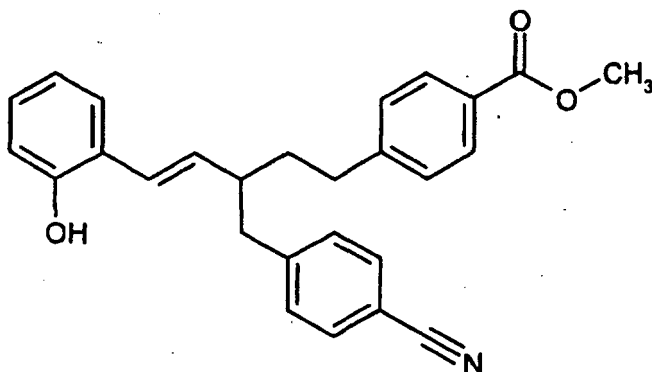
- 20 Una disolución de 400 mg (1,24 mmol) de éster metílico del ácido 4-[3-(4-cianobencil)-4-hidroxibutil]-benzoico del Ejemplo 73A en 7 ml de diclorometano se mezcla con 320 mg (1,48 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se añade aproximadamente 1 g de gel de sílice y se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 10:1  $\rightarrow$  4:1). Se obtienen 302 mg (90 % de pureza, 69 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

- 25 RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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 (DCI): 339 ( $M+NH_4^+$ ).

**Ejemplo 75A**

Éster metílico del ácido *E*-4-[3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)-pent-4-enil]-benzoico



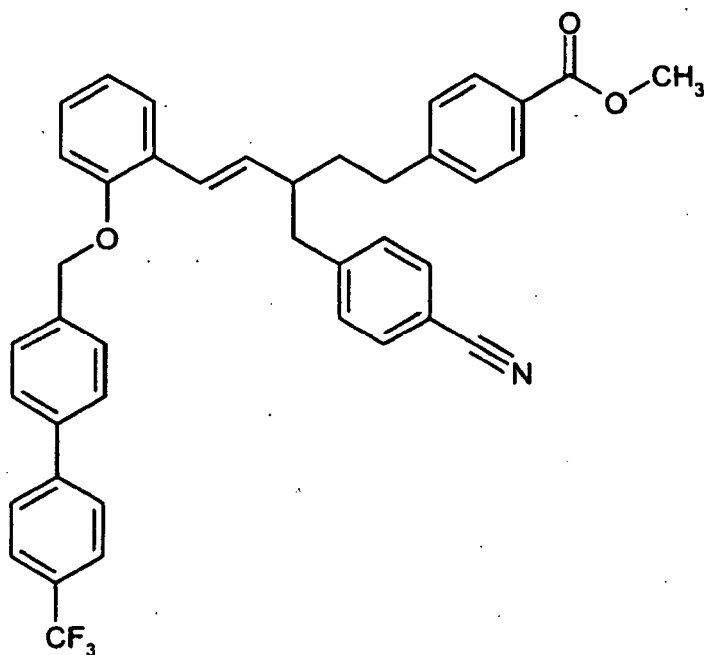
A una disolución de 1820 mg (4,05 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 10 ml de THF anhidro se añaden lentamente a 0 °C 5,91 ml (9,45 mmol) de una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 1085 mg (3,38 mmol) de éster metílico del ácido 4-[3-(4-cianobencil)-4-oxobutil]-benzoico del Ejemplo 74A, disueltos en 10 ml de THF. Después de calentar hasta temperatura ambiente se agita posteriormente la disolución de reacción durante 12 horas y a continuación se mezcla con algo de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 2:1). Se obtienen 1150 mg (2,79 mmol, 83 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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 (DCI): 429 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 76A**

Éster metílico del ácido *E*-4-[3-(4-cianobencil)-5-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-pent-4-enil]-benzoico



Una disolución de 1150 mg (2,79 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-[3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)-pent-4-enil]-benzoico del Ejemplo 75A en 50 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 908 mg (3,35 mmol) de 4-clorometil-4'-trifluorometilbifenilo del Ejemplo 23A y 579 mg (4,19 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en

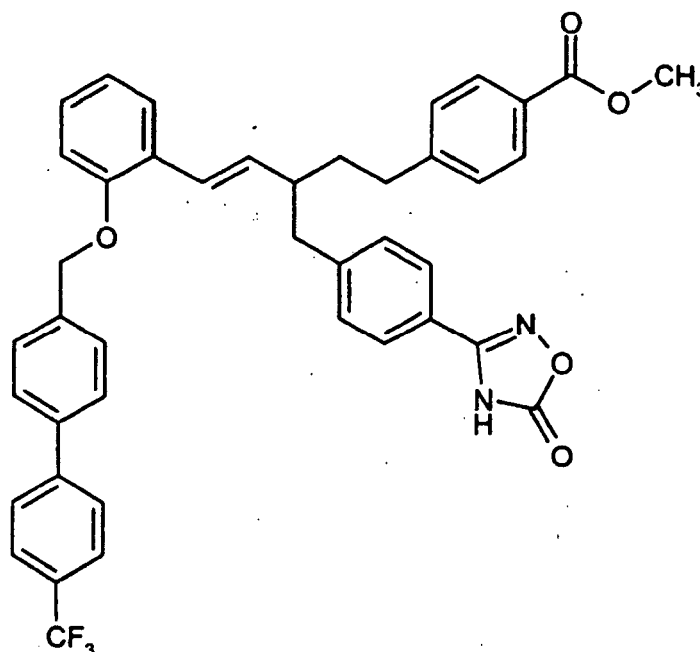
acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 7:3). Se obtienen 1620 mg (2,51 mmol, 90 % de rendimiento) de un sólido.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,87 (2H, d), 7,80 (4H, d), 7,77-7,64 (4H, m), 7,51 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,07 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,48 (1H, d), 6,18-6,04 (1H, m), 5,18 (2H, s), 3,78 (3H, s), 2,95-2,82 (1H, m), 2,81-2,41 (4H, m), 1,88-1,55 (2H, m).

CL-EM (Método 4):  $t_R$  3,57 min;  $m/z$  646 ( $M+H^+$ ).

### Ejemplo 77A

10 Éster metílico del ácido *E*-4-{3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-5-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-pent-4-enil]-benzoico



15 Una disolución de 872 mg (12,54 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 30 ml de DMSO se mezcla con 1,75 ml (12,54 mmol) de trietilamina y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. El residuo precipitado se separa por filtración. En el filtrado se dosifican a continuación 1620 mg (2,51 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-{3-(4-cianobencil)-5-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]-pent-4-enil]-benzoico del Ejemplo 76A. La disolución de reacción se agita durante 12 horas a 75 °C. Después de completarse la reacción y enfriar se añaden a la disolución de reacción 20 ml de agua, se extrae con acetato de etilo tres veces y se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 1265 mg de un aceite incoloro, que se hace reaccionar de manera adicional

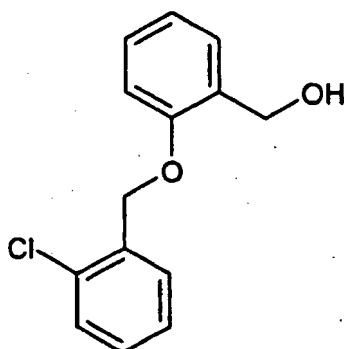
20 El aceite obtenido anteriormente se disuelve en 50 ml de DMF y se mezcla con 0,18 ml (2,24 mmol) de piridina. A continuación se enfría la disolución hasta 0 °C y se mezcla lentamente con 333 mg (1,86 mmol) de clorofomato de 2-etilhexilo. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante aproximadamente 30 min a 0 °C, entonces se lleva a agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en 50 ml de xileno y se calienta durante 4 horas a reflujo. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 1000 mg (71 % de rendimiento) de un aceite incoloro.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,90-7,77 (6H, m), 7,74-7,64 (4H, t), 7,49 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,08 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,19-6,08 (1H, m), 5,18 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,92-2,81 (1H, m), 2,79-2,44 (4H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,62 (1H, m).

30 EM (EI): 703 ( $M-H$ ).

**Ejemplo 78A**

[2-(2-Clorobenciloxi)fenil]metanol



Una disolución de 2,42 g (19,47 mmol) de alcohol 2-hidroxibencílico en 100 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 4,12 g (19,47 mmol) de bromuro de 2-clorobencilo y 2,96 g (21,42 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución 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 sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 3,856 g (15,5 mmol, 79 % de rendimiento) de un sólido.

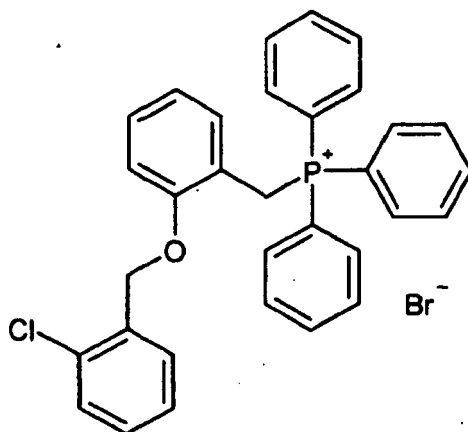
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,66-7,56 (1H, m), 7,55-7,48 (1H, m), 7,45-7,33 (3H, m), 7,21 (1H, t), 7,08-6,91 (2H, m), 5,18 (2H, s), 5,02 (1H, t), 4,56 (2H, d).

CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,22 min; m/z 231

[M+H- $\text{H}_2\text{O}^+$ ].

**Ejemplo 79A**

Bromuro de [2-(2-clorobenciloxi)bencil]-trifenilfosfonio

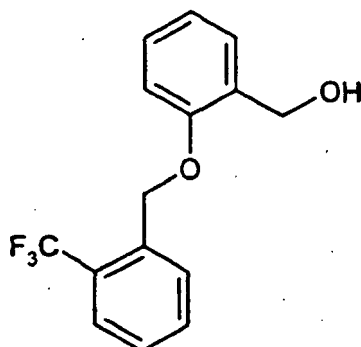


Una disolución de 3,775 g (15,18 mmol) de [2-(2-clorobenciloxi)fenil]metanol del Ejemplo 78A en 60 ml de acetonitrilo se mezcla con 4,949 g (14,42 mmol) de bromhidrato de trifenilfosfonio y se calienta durante 3 horas a reflujo. A continuación se concentra la disolución de reacción hasta sequedad y el aceite obtenido se recoge en dietiléter y se frota. De este modo el producto cristaliza como sólido blanco. Después de la filtración se seca el sólido a 50 °C en la estufa de secado durante la noche. Se obtienen 8,247 g (91 % de rendimiento) de producto cristalino.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,87 (3H, t), 7,71-7,46 (13H, m), 7,43-7,28 (4H, m), 7,10 (1H, d), 6,96 (1H, d), 6,89 (1H, t), 5,02 (2H, d), 4,64 (2H, s).

**Ejemplo 80A**

[2-(2-Trifluorometil-benciloxi)fenil]metanol



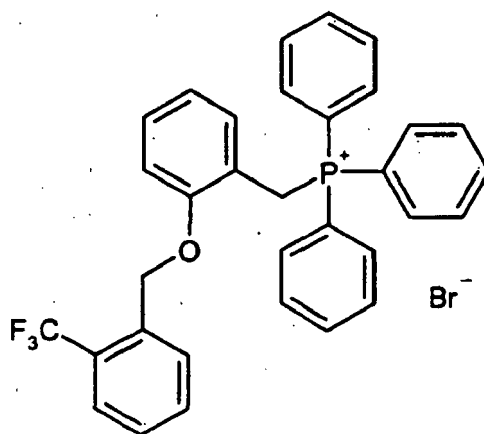
Una disolución de 2,42 g (19,47 mmol) de alcohol 2-hidroxibencílico en 100 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 3,91 g (19,47 mmol) de bromuro de 2-trifluorometilbencilo y 2,96 g (21,42 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución 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 sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 5,08 g (87 % de rendimiento) de un sólido.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,85-7,67 (3H, m), 7,59 (1H, t), 7,41 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,04-6,89 (2H, m), 5,24 (2H, s), 5,02 (1H, t), 4,53 (2H, d).

EM (DCI): 300 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 81A**

Bromuro de trifenil-[2-(2-trifluorometil-benciloxi)bencil]-fosfonio

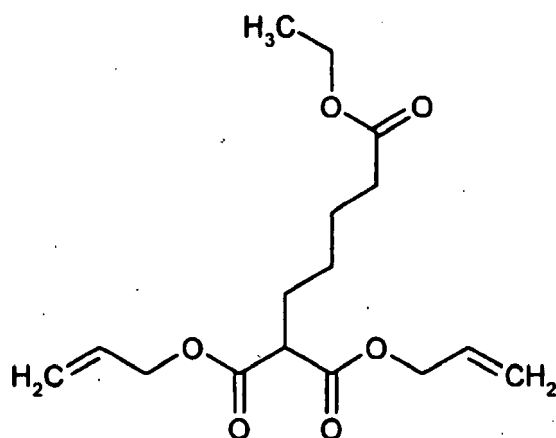


Una disolución de 4,913 g (17,41 mmol) de [2-(2-trifluorometil-benciloxi)fenil]metanol del Ejemplo 80A en 70 ml de acetonitrilo se mezcla con 5,675 g (16,54 mmol) de bromhidrato de trifenilfosfonio y se calienta durante 3 horas a reflujo. A continuación se concentra la disolución de reacción hasta sequedad y el aceite obtenido se recoge en dietiléter y se frota. De este modo el producto cristaliza como sólido blanco. Después de la filtración se seca el sólido a 50 °C en la estufa de secado durante la noche. Se obtienen 9,621 g (88 % de rendimiento) de producto cristalino.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,84 (3H, t), 7,79 (1H, d), 7,70-7,49 (15H, m), 7,46 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,10 (1H, d), 6,89 (1H, t), 5,02 (2H, d), 4,72 (2H, s).

**Ejemplo 82A**

Éster 1-alílico-éster 7 etílico del ácido 2-aliloxycarbonil-heptanodioico



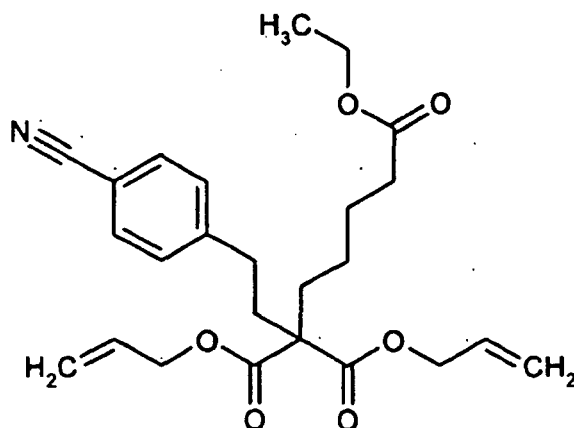
A una disolución de 100 g (542,92 mmol) de éster dialílico del ácido malónico en 900 ml de dioxano anhidro se añaden a 5 °C 16,29 g (407,19 mmol) de hidruro de sodio en porciones. Después de finalizar el desprendimiento de gas se calienta la mezcla de reacción hasta 40 °C y se agita posteriormente 30 min. A continuación se añaden gota a gota 56,76 g (271,46 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromovaleriánico en 100 ml de dioxano anhidro y la mezcla se agita durante 12 horas a 110 °C. Después de finalizar la reacción se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vierte sobre aproximadamente 400 ml de agua helada. Después de la neutralización de la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con en cada caso 250 ml de acetato de etilo. Después de reunirse las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra la disolución de reacción a vacío. A continuación de esto se elimina mediante destilación de alto vacío el éster dialílico del ácido malónico en exceso (punto de ebullición: 57 °C, 7,4 Pa). El residuo de destilación se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 73,92 g (236,65 mmol, 44 % d. t.) de un líquido incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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 (DCI): 330 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**Ejemplo 83A**

Éster 1-alílico-éster 7-etílico del ácido 2-aliloxycarbonil-2-[2-(4-cianofenil)etil]-heptanodioico



Una disolución de 45,23 g (144,79 mmol) de éster 1-alílico-éster 7-etílico del ácido 2-aliloxycarbonil-heptanodioico del Ejemplo 82A en 250 ml de DMF se mezcla a 0 °C en porciones con 6,37 g (159,27 mmol; contenido del 60 %) de hidruro de sodio. A continuación se deja llegar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 30 min. La disolución de reacción se enfría entonces de nuevo hasta 0 °C, se mezcla con 36,50 g (173,75 mmol) de 4-(2-bromoetil)benzonitrilo del Ejemplo 8A en 250 ml de DMF y se agita posteriormente durante 30 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla gota a gota con agua, se extrae con acetato de etilo tres veces, se lavan

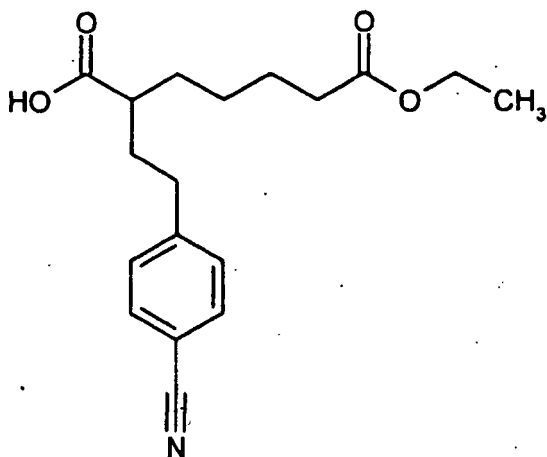
las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1 → 1:1). Se obtienen 17,85 g (40,43 mol, 28 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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, q), 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 (DCI): 459 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

#### Ejemplo 84A

- 10 Éster 7-etílico del ácido 2-[2-(4-cianofenil)etil]-heptanodioico



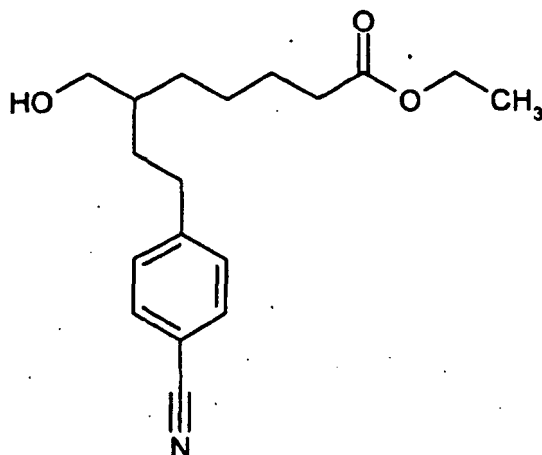
- Una disolución de 21 g (40,43 mmol) de éster 1-állico-éster 7-etílico del ácido 2-aliloxycarbonil-2-[2-(4-cianofenil)etil]-heptanodioico del Ejemplo 83A, 742 mg (2,83 mmol) de trifenilfosfina y 181 mg (0,81 mmol) de acetato de paladio en 175 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una disolución 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 a 100 °C durante 12 horas. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se elimina el disolvente a vacío. A continuación se recoge el residuo en acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra la disolución de reacción a vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se obtienen 8,6 g (64 % de rendimiento, 95 % de pureza) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

- 25 EM (EI): 316 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

**Ejemplo 85A**

Éster etílico del ácido 8-(4-cianofenil)-6-hidroximetil-octanoico



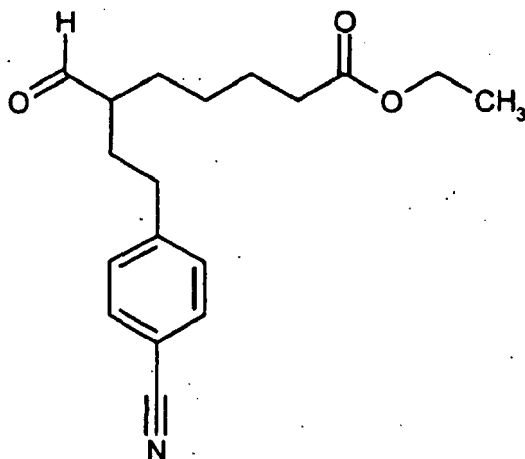
5 A una disolución de 8,6 g (27,1 mmol) de éster 7-etílico del ácido 2-[2-(4-cianofenil)etil]-heptanodioico del Ejemplo 84A en 200 ml de THF se añaden gota a gota 54,19 ml de una disolución 1 M de complejo de borano-THF (54,19 mmol) a -10 °C. Después de calentar hasta 0 °C se agita posteriormente durante 2 horas más a esta temperatura. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con disolución 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 se libera a su vez del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante  
10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ ciclohexano 1:10 → 1:4). Se obtienen 5,1 g (97 % de pureza, 60 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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 (DCI): 321 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**15 Ejemplo 86A**

Éster etílico del ácido 8-(4-cianofenil)-6-formil-octanoico

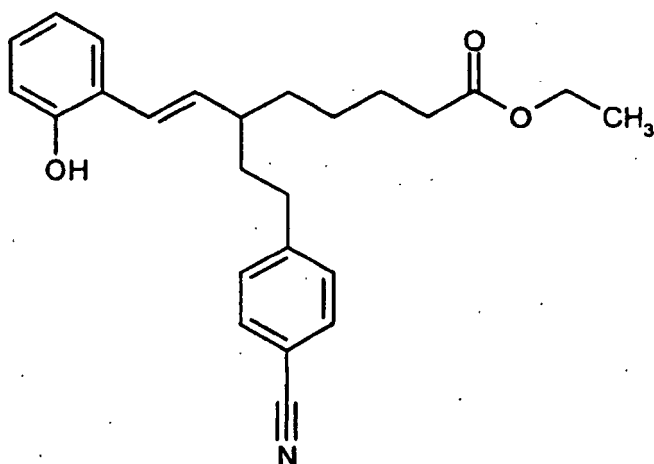


20 Una disolución de 4 g (13,18 mmol) de éster etílico del ácido 8-(4-cianofenil)-6-hidroximetil-octanoico del Ejemplo 85A en 100 ml de diclorometano se mezcla con 3,41 g (15,82 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se concentra el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen 2,74 g (9,09 mmol, 69 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

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

**Ejemplo 87A**

Éster etílico del ácido *E*-6-[2-(4-cianofenil)etil]-8-(2-hidroxifenil)-oct-7-enoico



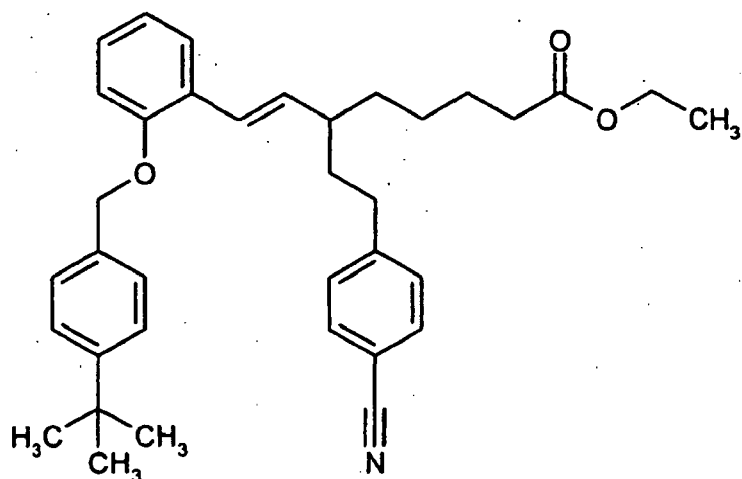
A una disolución de 5,066 g (10,91 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 38 ml de THF anhidro se añaden lentamente a 0 °C 15,91 ml (25,45 mmol) de una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 2,740 g (9,09 mmol) de éster etílico del ácido 8-(4-cianofenil)-6-formil-octanoico del Ejemplo 86A, disueltos en 38 ml de THF. Después de calentar hasta temperatura ambiente se agita posteriormente la disolución de reacción durante 12 horas, entonces se mezcla con algo de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen 2,30 g (5,88 mmol, 63 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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 (DCI): 409 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**Ejemplo 88A**

Éster etílico del ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-(4-cianofenil)etil]-oct-7-enoico



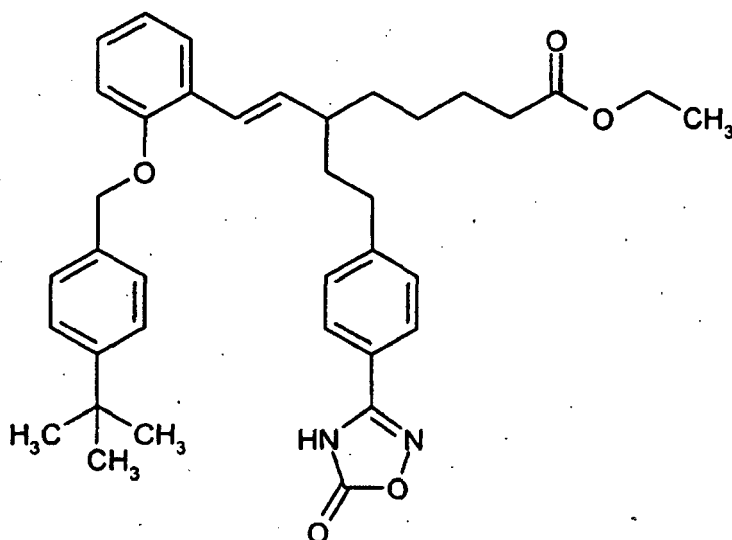
Una disolución de 2300 mg (5,87 mmol) de éster etílico del ácido *E*-6-[2-(4-cianofenil)etil]-8-(2-hidroxifenil)-oct-7-enoico del Ejemplo 87A en 160 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 1600 mg (7,05 mmol) de bromuro de 4-(*tert*-butil)bencilo y 1220 mg (8,81 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución 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 sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 2800 mg (5,21 mmol, 88 % de rendimiento) de un sólido.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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, q), 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 (DCI): 555 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## 5 Ejemplo 89A

Éster etílico del ácido *E*-8-[2-(4-*terc*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-etil]-oct-7-enoico



- Una disolución de 1,16 g (16,74 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 20 ml de DMSO se mezcla con 2,33 ml (16,74 mmol) de trietilamina y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. El residuo precipitado se separa por filtración. En el filtrado se dosifican a continuación 1,8 g (3,35 mmol) de éster etílico del ácido *E*-8-[2-(4-*terc*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-(4-cianofenil)etil]-oct-7-enoico del Ejemplo 88A. La disolución de reacción se agita durante 12 horas a 75 °C. Después de completarse la reacción y enfriar se añaden a la disolución de reacción 20 ml de agua, se extrae con acetato de etilo tres veces y se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 1,6 g de un aceite incoloro, que se hace reaccionar de manera adicional directamente sin purificación adicional.

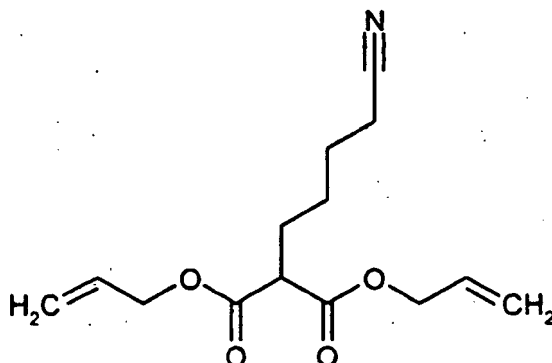
- El aceite obtenido anteriormente se disuelve en 20 ml de DMF y se mezcla con 0,27 ml (3,36 mmol) de piridina. A continuación se enfría la disolución hasta 0 °C y se mezcla lentamente con 500 mg (2,80 mmol) de clorofomato de 2-etilhexilo. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante aproximadamente 30 min a 0 °C; entonces se lleva a agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en 20 ml de xileno y se calienta durante 2 horas a reflujo. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se concentra hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se obtienen 1,19 g (70 % de rendimiento) de un sólido.

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,01-12,78 (1H, ancho), 7,70 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,42-7,31 (6H, m), 7,20 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,63 (1H, d), 6,11-5,98 (1H, m), 5,11 (2H, s), 3,99 (2H, q), 2,76-2,46 (2H, m), 2,24 (2H, t), 2,17-2,02 (1H, m), 1,82-1,69 (1H, m), 1,68-1,55 (1H, m), 1,54-1,38 (3H, m), 1,37-1,17 (3H, m), 1,28 (9H, s), 1,13 (3H, t).

EM (DCI): 614 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 90A**

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



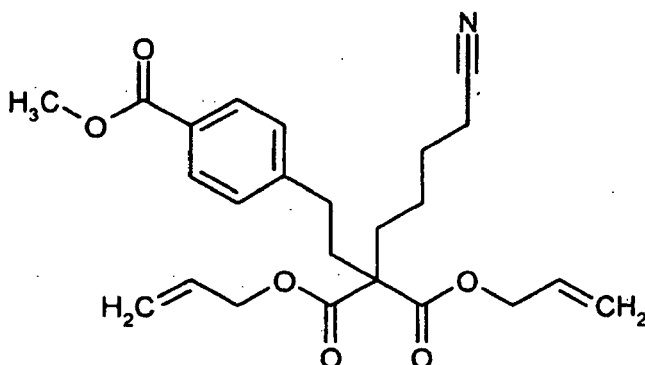
5 A una disolución de 100 g (542,9 mmol) de éster dialílico del ácido malónico en 700 ml de dioxano anhidro se añaden a 0 °C 21,71 g (542,9 mmol; al 60 %) hidruro de sodio en porciones. Después de finalizar el desprendimiento de gas se calienta la mezcla de reacción hasta 40 °C y se agita posteriormente durante 1 hora. A continuación se añaden gota a gota 43,98 g (271,5 mmol) de nitrilo de ácido 5-bromovaleriánico en 350 ml de dioxano anhidro y se agita la mezcla durante 12 horas a 110 °C. Después de finalizar la reacción se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se mezcla con 400 ml de disolución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Después de la separación de fases se extrae posteriormente la fase acuosa tres veces con en cada caso 250 ml de acetato de etilo. Después de reunirse las fases orgánicas se lava con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se retira el disolvente a vacío. A continuación de esto se elimina mediante destilación de alto vacío el éster dialílico del ácido malónico en exceso (punto de ebullición: 57 °C; 7,4 Pa). El residuo de destilación se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 105 g (233 mmol, aproximadamente un 60 % de pureza, 43 % de rendimiento) de un líquido. Este producto se hace reaccionar sin purificación adicional en la etapa siguiente. Una pequeña cantidad se purifica por medio de HPLC preparativa para la caracterización analítica.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

20 CL-EM (Método 1):  $t_R$  2,44 min,  $m/z$  266 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Ejemplo 91A**

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



25 Una disolución de 48,64 g (127,73 mmol) de éster dialílico del ácido 2-(4-cianobutil)-malónico del Ejemplo 90A en 160 ml de DMF anhidra se mezcla a 0 °C en porciones con 5,62 g (140 mmol; contenido del 60 %) de hidruro de sodio. A continuación se deja llegar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 90 min. La disolución de reacción se enfría entonces de nuevo hasta 0 °C, se mezcla 45,72 g (153,3 mmol) de éster metílico del ácido 4-(2-bromoetil)benzoico en 80 ml de DMF anhidra y se agita posteriormente durante 45 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Después de la separación de fases se extrae la fase acuosa tres veces con en cada caso 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se retira el disolvente a vacío. El producto bruto obtenido se purifica por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1  $\rightarrow$  100 % de acetato de etilo). Se obtienen 18,53 g (43,3 mmol, 34 % de rendimiento) de un

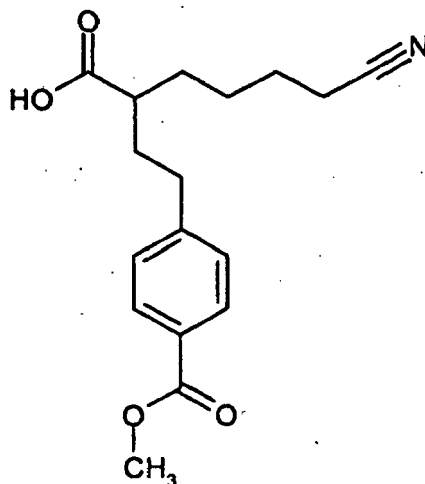
líquido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

- 5 CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,59 min;  $m/z$  428 ( $M+H$ ) $^+$ .

### Ejemplo 92A

Éster metílico del ácido 4-(3-carboxi-7-cianoheptil)-benzoico

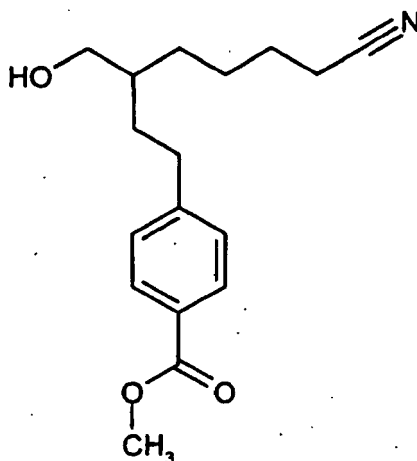


- Una disolución de 6,92 g (16,19 mmol) de éster dialílico del ácido 2-(4-cianobutil)-2-[2-(4-metoxicarbonil-fenil)etil]-malónico del Ejemplo 91A, 594 mg (2,26 mmol) de trifenilfosfina y 145 mg (0,64 mmol) de acetato de paladio en 67 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una disolución de 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 a 100 °C durante 12 horas. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen a continuación, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra la fase orgánica a vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1  $\rightarrow$  1:3, con 1 % de ácido fórmico). Se obtienen 2,1 g (43 % de rendimiento, 100 % de pureza) de un sólido incoloro.

- 20 CL-EM (Método 2):  $R$ , 1,88 min;  $m/z$  303 ( $M^+$ ).

### Ejemplo 93A

Éster metílico del ácido 4-(7-ciano-3-hidroximetil-heptil)-benzoico



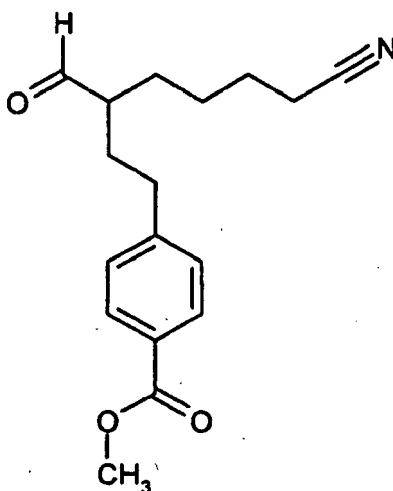
5 A una disolución de 5 g (16,48 mmol) de éster metílico del ácido 4-(3-carboxi-7-cianoheptil)-benzoico del Ejemplo 92A en 62 ml de THF se añaden gota a gota 33 ml de una disolución 1 M de complejo de borano-THF (33 mmol) a -15 °C y se agita la disolución durante 2 horas a esta temperatura. A continuación se añaden una vez más 16 ml de disolución 1 M de complejo de borano-THF y se agita posteriormente durante 45 minutos más. A continuación se calienta la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agita posteriormente a esta temperatura 1 hora más. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con 100 ml disolución 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 con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se libera a su vez del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 10 ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:3 → 100 % de acetato de etilo). Se obtienen 2,4 g (93 % de pureza, 47 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,88-7,86 (2H, d), 7,36-7,34 (2H, d), 4,43-4,40 (1H, t), 3,83 (3H, s), 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 (Método 2):  $t_R$  1,93 min;  $m/z$  290 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 15 Ejemplo 94A

Éster metílico del ácido 4-(7-ciano-3-formil-heptil)-benzoico



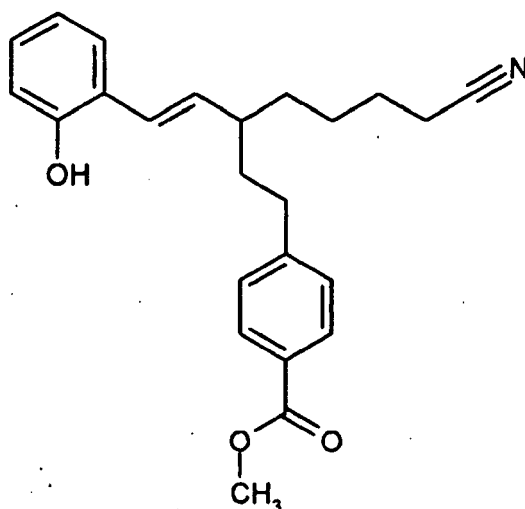
20 Una disolución de 2,23 g (7,71 mmol) de éster metílico del ácido 4-(7-ciano-3-hidroximetil-heptil)-benzoico del Ejemplo 93A en 100 ml de diclorometano se mezcla con 1,99 g (9,26 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se concentra el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen 1,50 g (9,09 mmol, 68 % de rendimiento) de un aceite.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /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).

EM (ESI): 310 ( $M+Na$ ) $^+$ .

**Ejemplo 95A**

Éster metílico del ácido *E*-4-{7-ciano-3-[2-(2-hidroxifenil)vinil]heptil}-benzoico



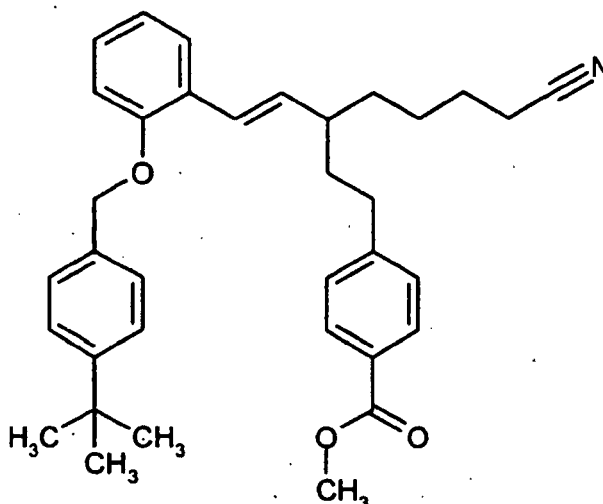
A una suspensión de 3,26 g (7,26 mmol) de bromuro de 2-hidroxifenil-trifenilfosfonio en 40 ml de THF anhidro se añaden lentamente gota a gota a 0 °C 9,07 ml (14,52 mmol) de una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano y se agita posteriormente la mezcla durante 5 minutos. A continuación se añaden gota a gota lentamente a esta temperatura 1,49 g (5,19 mmol) de éster metílico del ácido 4-(7-ciano-3-formilheptil)-benzoico del Ejemplo 94A en 10 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 0 °C. A continuación se retira el enfriamiento, se agita posteriormente la disolución de reacción 10 minutos a temperatura ambiente, entonces se mezcla con gel de sílice y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica directamente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:2 → 1:5). Se obtienen 1,71 g (75 % de pureza, 3,40 mmol, 65 % de rendimiento) de un aceite.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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).

CL-EM (Método 2): t<sub>R</sub> 2,60 min; m/z 377 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 96A**

Éster metílico del ácido *E*-4-{3-[2-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]vinil]-7-cianoheptil}-benzoico



Una disolución de 1,70 g (3,38 mmol, al 75 %) de éster metílico del ácido 4-{7-ciano-3-[2-(2-hidroxifenil)vinil]heptil}-benzoico del Ejemplo 95A en 20 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 1,53 g (7,76 mmol) de bromuro de 4-(*tert*-butil)bencilo y 1,4 g (10,13 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra hasta sequedad. El producto bruto obtenido se

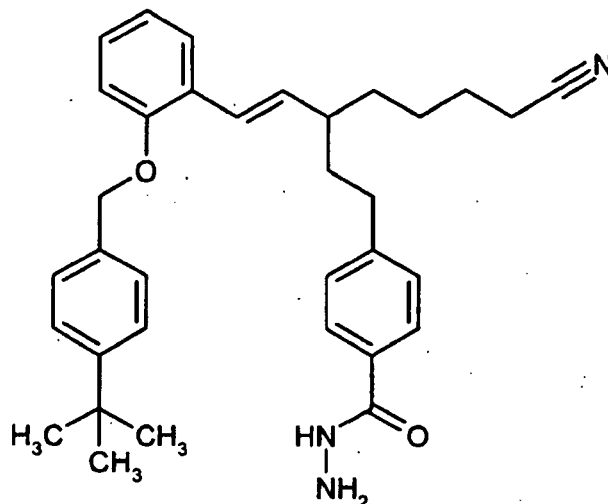
lleva sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 1700 mg (3,12 mmol, 96 % de pureza, 92 % de rendimiento) de un aceite.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /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 (Método 4):  $t_R$  3,36 min;  $m/z$  523 ( $M^+$ ).

#### Ejemplo 97A

4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-*tert*-Butilbencil)oxi]fenil}vinil)-7-cianoheptil]-benzohidrazida

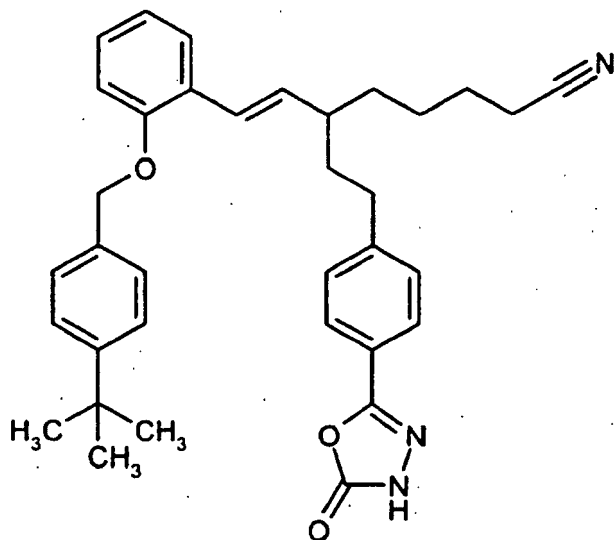


Una disolución de 1 g (1,83 mmol, al 96 %) de éster metílico del ácido 4-(3-{2-[2-(4-*tert*-butil-benciloxi)fenil]vinil}-7-cianoheptil)-benzoico del Ejemplo 96A en 1,90 ml de metanol y 3,80 ml de THF se mezcla con 3,82 g (76,38 mmol) de monohidrato de hidrazina y se agita durante 12 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y el residuo se co-evapora con diclorometano una vez más. El producto bruto obtenido (1,1 g) se hace reaccionar directamente en la etapa siguiente.

CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,88 min;  $m/z$  524 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 98A

*E*-8-[2-(4-*tert*-Butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]-etil]-oct-7-enonitrilo



Una disolución de 566,6 mg (2,86 mmol) de éster triclorometílico del ácido clorofórmico en 2,5 ml de dioxano anhidro se mezcla con 1,0 g de 4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}vinil)-7-cianoheptil]-benzohidrazida del Ejemplo 97A (producto bruto) en 7,5 ml de dioxano y se calienta durante 3 horas a reflujo. A continuación la mezcla de reacción

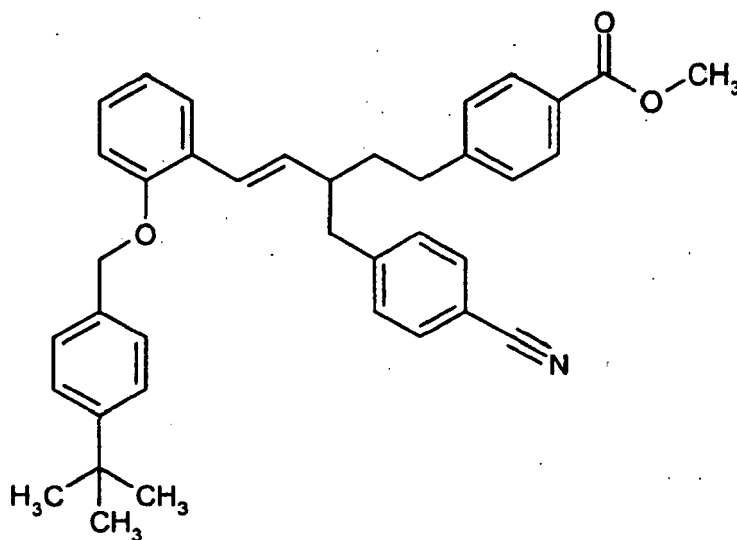
se lleva directamente sobre gel de sílice, se concentra hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol 5: 1). Se obtienen 236 mg (0,429 mmol, 23 % de rendimiento con respecto a las dos etapas) de un sólido.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,52 (1H, s), 7,68-7,62 (2H, d), 7,50-7,45 (1H, m), 7,40-7,32 (6H, m), 7,24-7,11 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 6,95-6,88 (1H, t), 6,68-6,61 (1H, d), 6,01-6,02 (1H, dd), 5,12-5,08 (2H, m), 2,75-2,55 (3H, m), 2,17-2,05 (1H, m), 1,81-1,28 (9H, m), 1,25 (9H, s).

CL-EM (Método 4):  $t_R$  3,15 min;  $m/z$  549 ( $M$ ) $^+$ .

### Ejemplo 99A

Éster metílico del ácido 4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-(4-cianobencil)pent-4-en-1-il]benzoico



10

Una disolución de 1,4 g (3,13 mmol, al 92 %) de éster metílico del ácido *E*-4-[3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)-pent-4-enil]-benzoico (Ejemplo 75A) en 7 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 1,42 g (6,26 mmol) de bromuro de 4-(*tert*-butil)bencilo y 1,30 g (9,39 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica directamente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, entonces 1:5). Se obtienen 1,85 g (3,32 mmol, 93 % de pureza, 98 % de rendimiento) de un aceite.

15

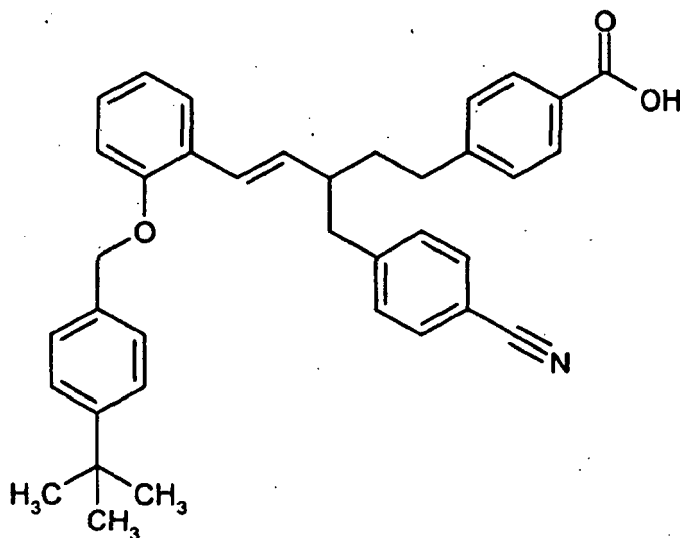
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,94-7,88 (2H, m), 7,52-7,14 (12H, m), 6,97-6,89 (2H, m), 6,67-6,57 (1H, m), 6,02-5,92 (1H, m), 5,05-5,02 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,85-2,67 (3H, m), 2,67-2,55 (1H, m), 2,54-2,42 (1H, m), 1,88-1,61 (2H, m), 1,33 (9H, s).

20

CL-EM (Método 4):  $t_R$  3,53 min;  $m/z$  557 ( $M$ ) $^+$ .

**Ejemplo 100A**

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



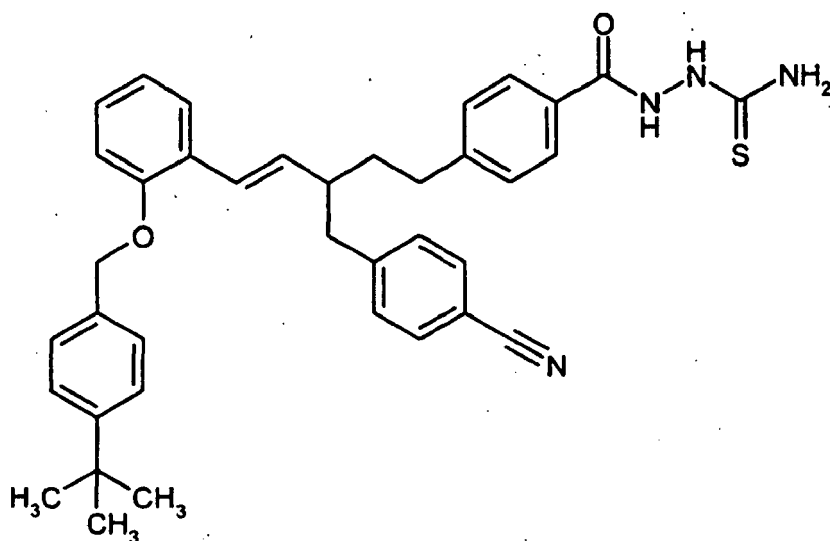
Una disolución de 350 mg (0,63 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(4E)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-(4-ciano-bencil)-pent-4-en-1-il]-benzoico del Ejemplo 99A en 2 ml de THF y 1 ml de agua se mezcla con 60 mg (2,51 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 60 °C. La mezcla de reacción se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 3-4 y se concentra. El residuo se lleva directamente sobre gel de sílice y se purifica cromatográficamente (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 1:2, entonces 100 % de acetato de etilo). Se aíslan 350 mg (0,61 mmol, 95 % de pureza, 97 % de rendimiento) de un sólido.

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,92-12,66 (1H, ancho), 7,85-7,79 (2H, d), 7,69-7,64 (2H, d), 7,43-7,23 (9H, m), 7,21-7,14 (1H, m), 7,06-7,02 (1H, d), 6,93-6,86 (1H, t), 6,60-6,42 (1H, d), 6,13-6,03 (1H, dd), 5,09-5,00 (2H, m), 2,93-2,84 (1H, m), 2,79-2,67 (2H, m), 2,67-2,55 (1H, m), 1,85-1,59 (2H, m), 1,26 (9H, s).

CL-EM (Método 2):  $t_R$  3,39 min;  $m/z$  543 (M) $^+$ .

**Ejemplo 101A**

- 15 2-{4-[(4E)-5-{2-[(4-*tert*-Butilbencil)oxi]fenil}-3-(4-cianobencil)pent-4-en-1-il]benzoil}-hidrazinacarbotoamida



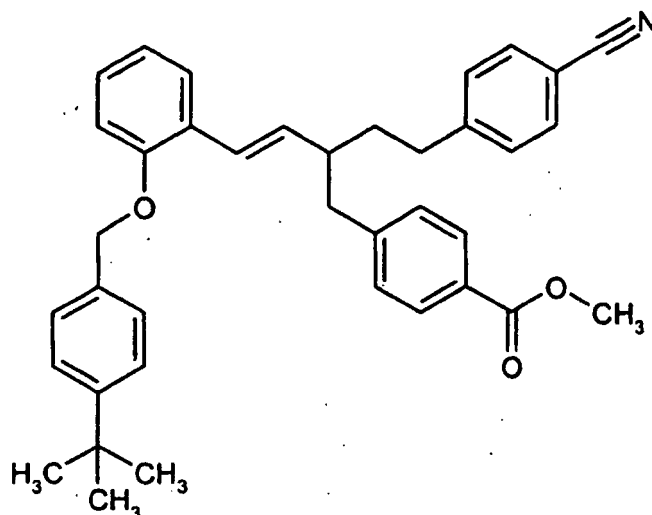
- 20 A una disolución de 12,7 mg (0,02 mmol) de ácido 4-[(4E)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-(4-cianobencil)pent-4-en-1-il]-benzoico del Ejemplo 100A en 0,2 ml de THF anhidro con 1 gota de DMF se añaden gota a gota lentamente 5,9 mg (0,05 mmol) de cloruro de oxalilo con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a TA, a continuación se concentra a vacío, el residuo se co-evapora dos veces con diclorometano y entonces se recoge en 0,2 ml de THF. Esta disolución se añade gota a gota a una disolución de 4,2 mg (0,05 mmol)

de tiosemicarbazida en 0,25 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agita durante 1 hora a TA, entonces se concentra y el residuo se hace reaccionar sin purificación adicional en la etapa siguiente.

CL-EM (Método 4): R, 3,09 min; m/z 616 (M)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 102A

5 4-[(3E)-4-{2-[(4-*tert*-Butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il]-benzoato de metilo



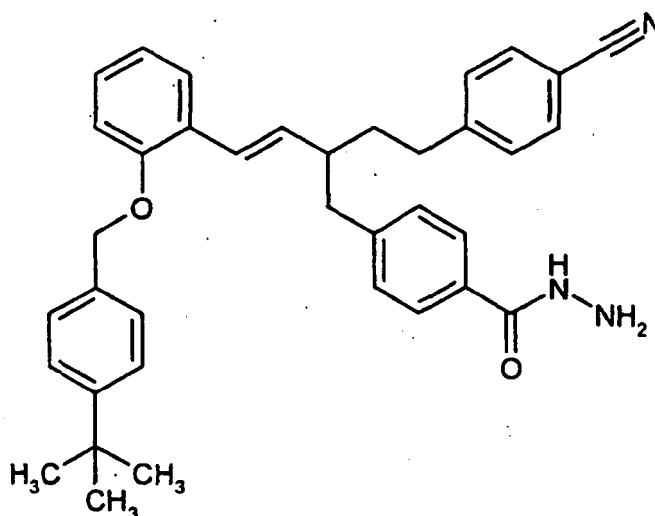
Una disolución de 2 g (3,6 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-[2-[2-(4-cianofenil)etil]-4-(2-hidroxifenil)-but-3-enil]-benzoico (Ejemplo 17A) en 8 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 2,20 g (9,71 mmol) de bromuro de 4-(*tert*-butil)bencilo y 2,02 g (14,59 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica cromatográficamente sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se aíslan 1,9 g (3,30 mmol, 97 % de pureza, 92 % de rendimiento) de un aceite.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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 (Método 2): t<sub>R</sub> 3,37 min; m/z 575 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 557 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 103A

4-[(3E)-4-{2-[(4-*tert*-Butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il]benzo-hidrazida



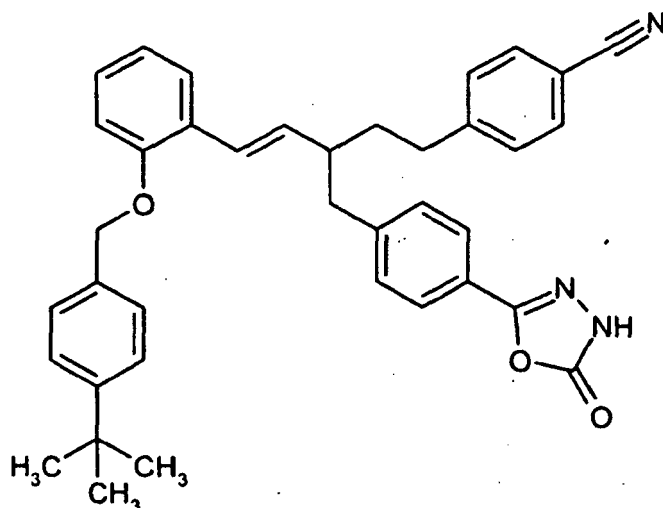
Se disponen 800 mg (1,43 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(3E)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il] benzoico (Ejemplo 102A) en 3 ml de metanol y 1,5 ml de THF y se mezcla gota a gota con 2,88 g (57,4 mmol) de monohidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 65 °C y 12

horas más a TA. Después de eliminar el disolvente a vacío se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco ac. 20:1:0,1). Se obtienen 185 mg (89 % de pureza) del compuesto del título.

CL-EM (Método 4):  $t_R$  3,25 min;  $m/z$  557 ( $M^+$ ).

#### 5 Ejemplo 104A

4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-Butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-bencil]pent-4-en-1-il]benzonitrilo



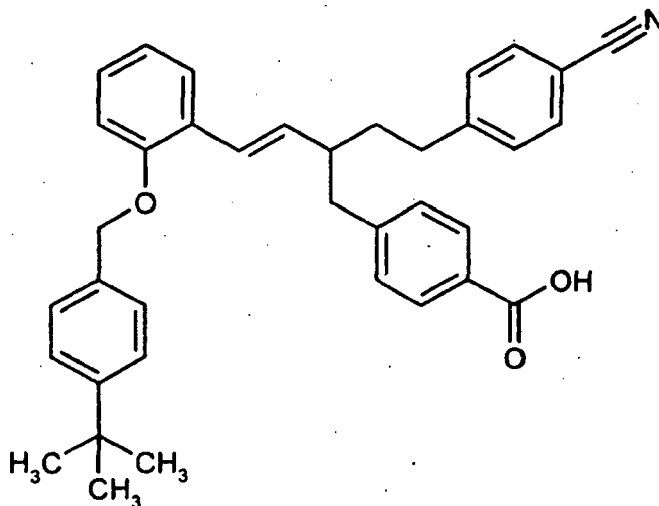
10 A una disolución de 87,3 mg (0,44 mmol) de éster triclorometílico del ácido clorofórmico en 0,5 ml de dioxano se añade gota a gota lentamente una disolución de 185 mg (0,29 mmol, 89 % de pureza) 4-[(3*E*)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)-oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il]benzohidrazida del Ejemplo 103A en 1 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a reflujo. Después del enfriamiento se concentra la mezcla de reacción a vacío, directamente se lleva sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco ac. 10:1:0,1). Se aíslan 166 mg (0,28 mmol, 96 % de rendimiento) de un aceite.

15 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,37 (1H, s), 7,77-7,65 (2H, d), 7,49-7,44 (2H, d), 7,42-7,11 (10H, m), 6,98-6,88 (2H, m), 6,69-6,60 (1H, d), 6,04-5,92 (1H, dd), 5,09-4,96 (2H, m), 2,81-2,71 (3H, m), 2,66-2,55 (1H, m), 2,52-2,41 (1H, m), 1,86-1,75 (1H, m), 1,72-1,60 (1H, m), 1,32 (9H, s).

CL-EM (Método 4):  $t_R$  3,39 min;  $m/z$  583 ( $M^+$ ).

#### Ejemplo 105A

20 Ácido 4-[(3*E*)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il]benzoico



Una disolución de 1,1 g (1,97 mmol) de 4-[(3*E*)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-

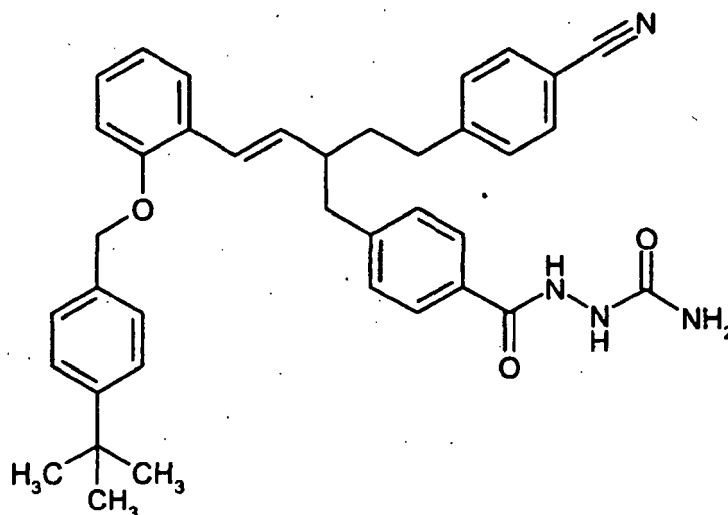
il)benzoato de metilo del Ejemplo 102A en 7,20 ml de THF y 3,60 ml de agua se mezcla con 189 mg (7,89 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 60 °C. La mezcla de reacción se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 3-4 y se concentra. El residuo se lleva sobre gel de sílice y se purifica cromatográficamente (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1, con 0,1 % de ácido fórmico). Se aíslan 990 mg (1,77 mmol, 97 % de pureza, 90 % de rendimiento) de un sólido.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,88-12,64 (1H, ancho), 7,82-7,80 (2H, d), 7,66-7,63 (2H, d), 7,42-7,23 (9H, m), 7,21-7,13 (1H, m), 7,07-7,01 (1H, d), 6,93-6,86 (1H, t), 6,49-6,44 (1H, d), 6,12-6,04 (1H, dd), 5,08-4,99 (2H, m), 2,90-2,57 (4H, m), 2,57-2,41 (1H, m), 1,86-1,58 (2H, m), 1,26 (9H, s).

CL-EM (Método 1):  $t_R$  3,39 min;  $m/z$  543 (M) $^+$ .

#### Ejemplo 106A

2-(4-((3E)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il}-benzoil)hidrazincarboxamida

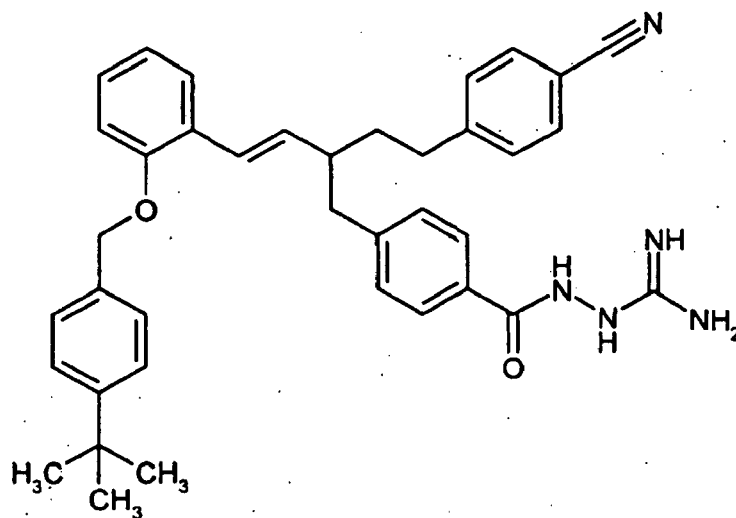


A una disolución de 600 mg (1,10 mmol) de ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il)benzoico del Ejemplo 105A en 6 ml de tolueno anhidro con 4 gotas de DMF se añaden gota a gota lentamente 836 mg (6,62 mmol) de cloruro de oxalilo con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a TA y a continuación se calienta durante 1 hora a reflujo. Después de enfriar se concentra la mezcla de reacción a vacío, el residuo se co-evapora dos veces con tolueno y entonces se recoge en 6 ml de THF. Esta disolución se añade gota a gota a 0 °C a una disolución preparada previamente de 135,4 mg (1,21 mmol) de clorhidrato de semicarbazida y 88,3 mg (2,21 mmol) de hidróxido de sodio en 1 ml de THF y 0,25 ml de agua. La mezcla se agita durante 2 horas a 0 °C y a continuación durante 30 minutos a TA, entonces se concentra y el residuo se hace reaccionar sin purificación adicional en la etapa siguiente.

CL-EM (Método 1):  $t_R$  3,17 min,  $m/z$  600 (M) $^+$ .

**Ejemplo 107A**

2-(4-((3E)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il}-benzoil)hidrazincarboximidamida



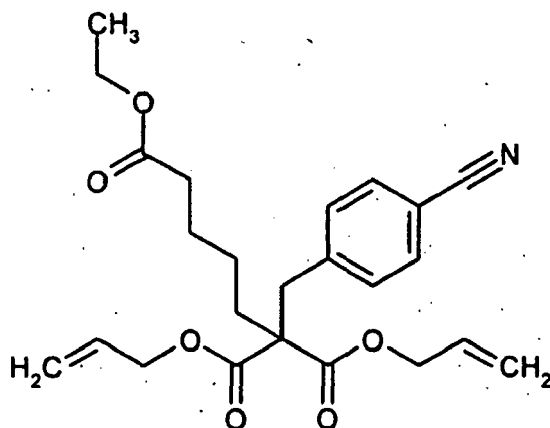
5 A una disolución de 150 mg (0,28 mmol) de ácido 4-((3E)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il}benzoico del Ejemplo 105A en 1,5 ml de tolueno anhidro con 2 gotas de DMF se añaden gota a gota lentamente 210 mg (1,66 mmol) de cloruro de oxalilo con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a TA y a continuación se calienta durante 1 hora a reflujo. Después de enfriar se concentra la mezcla de reacción a vacío, el residuo se co-evapora dos veces con tolueno y entonces se recoge en 3 ml de THF.

10 Esta disolución se añade gota a gota a 0 °C a una disolución preparada previamente de 33,5 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de aminoguanidina y 22 mg (0,55 mmol) de hidróxido de sodio en 1 ml de THF y 0,25 ml de agua. La mezcla se agita durante 2 horas a 0 °C, entonces se concentra y el residuo se hace reaccionar sin purificación adicional en la etapa siguiente.

CL-EM (Método 5):  $t_R$  3,91 min;  $m/z$  599 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 108A**

15 Éster 1-alílico-éster 7-etílico del ácido 2-aliloxycarbonil-2-(4-cianobencil)-heptanodioico



Una disolución de 20 g (64,03 mmol) de éster 1-alílico-éster 7-etílico del ácido 2-aliloxycarbonil-heptanodioico del Ejemplo 82A en 140 ml de dimetilformamida se mezcla a 0 °C en porciones con 1,69 g (70,43 mmol) de hidruro de sodio. A continuación se deja llegar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 30 min. La disolución de reacción se enfría de nuevo hasta 0 °C, se mezcla con 16,32 g (83,24 mmol) de 4-bromometil-benzonitrilo en 140 ml de DMF y se agita posteriormente durante 30 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla gota a gota con agua, se extrae con acetato de etilo tres veces, se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1 → 1:1). Se obtienen 20,08 g (46,97 mmol, 73 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

20

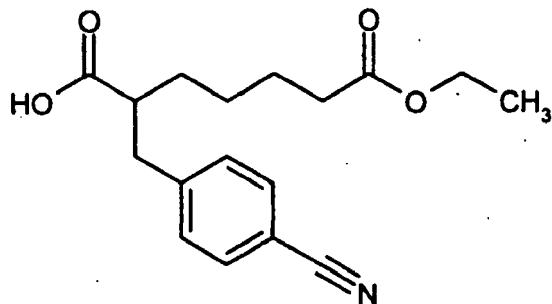
25

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 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 (DCI): 445 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

### Ejemplo 109A

#### 5 Éster 7-etílico del ácido 2-(4-cianobencil)-heptanodioico

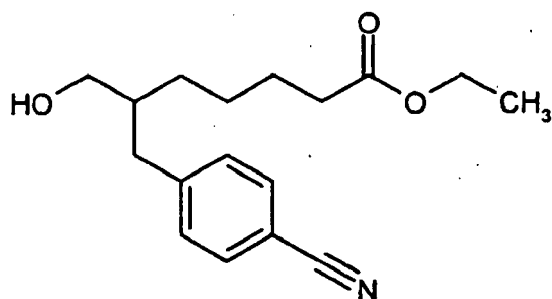


Una disolución de 22,5 g (52,63 mmol) de éster 1-alílico-éster 7-etílico del ácido 2-aliloxycarbonil-2-(4-cianobencil)-heptanodioico del Ejemplo 108A, 970 mg (3,68 mmol) de trifenilfosfina y 240 mg (1,05 mmol) de acetato de paladio en 500 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una disolución 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 a 100 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se elimina el disolvente a vacío. A continuación se recoge el residuo en acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae aún tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen a continuación, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra la disolución a vacío. Se obtienen 17,5 g (87 % de rendimiento, 80 % de pureza) de un sólido incoloro.

CL-EM (Método 2):  $t_R$  1,97 min;  $m/z$  304 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Ejemplo 110A

#### Éste etílico del ácido 6-(4-cianobencil)-7-hidroxi-heptanoico



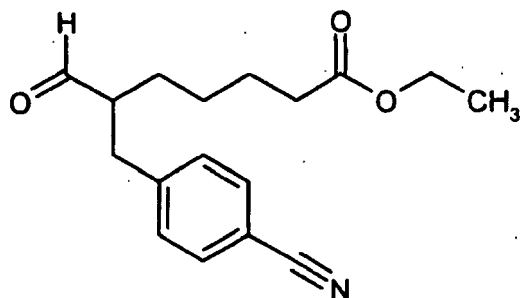
A una disolución de 6,64 g (22,94 mmol) de éster 7-etílico del ácido 2-(4-cianobencil)-heptanodioico del Ejemplo 109A en 260 ml de THF se añaden gota a gota 34,42 ml de una disolución 1 M de complejo de borano-THF (34,42 mmol) a -10 °C. Después de calentar hasta 0 °C se agita posteriormente a esta temperatura durante 2 horas más. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con disolución 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 se libera a su vez del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ ciclohexano 1:8  $\rightarrow$  1:2). Se obtienen 5,84 g (88 % de rendimiento, 20,19 mmol) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 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).

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

**Ejemplo 111A**

Éster etílico del ácido 6-(4-cianobencil)-7-oxo-heptanoico



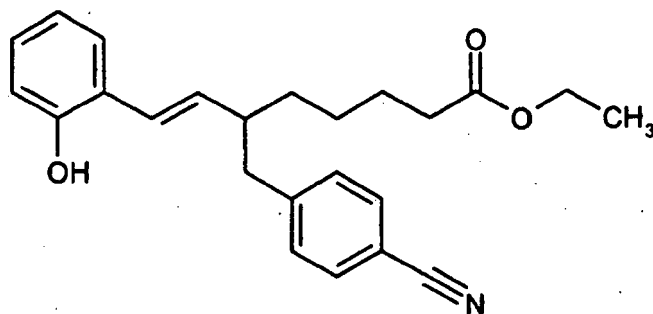
Una disolución de 4,6 g (15,90 mmol) de éster etílico del ácido 6-(4-cianobencil)-7-hidroxiheptanoico del Ejemplo 110A en 250 ml de diclorometano se mezcla con 4,11 g (19,08 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se añaden 10 g de gel de sílice y el disolvente se concentra con cuidado a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 4,09 g (14,23 mmol, 89 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

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

**Ejemplo 112A**

Éster etílico del ácido *E*-6-(4-cianobencil)-8-(2-hidroxifenil)-oct-7-enoico



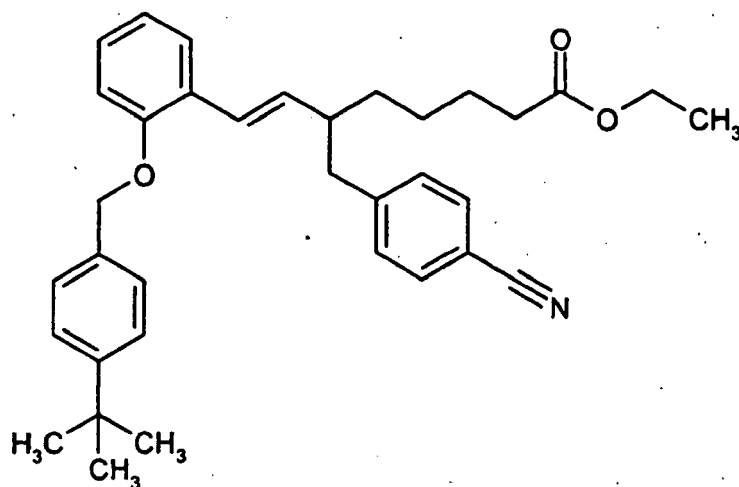
A una disolución de 6,411 g (14,27 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)-trifenilfosfonio en 300 ml de THF anhidro se añaden lentamente a 0 °C 15,98 ml (39,95 mmol) de una disolución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano. A continuación se dosifican lentamente a esta temperatura 4,1 g (14,27 mmol) de éster etílico del ácido 6-(4-cianobencil)-7-oxo-heptanoico del Ejemplo 111A. Después de calentar hasta temperatura ambiente se agita posteriormente la disolución de reacción durante 12 horas, entonces se mezcla con disolución saturada de cloruro de amonio y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 1,75 g (4,64 mmol, 32 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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).

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

**Ejemplo 113A**

Éster etílico del ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-(4-cianobencil)-oct-7-enoico



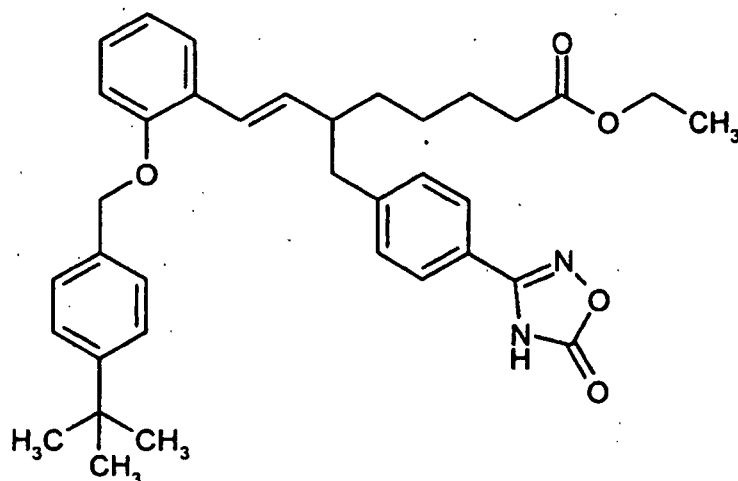
Una disolución de 1,75 g (4,64 mmol) de éster etílico del ácido *E*-6-(4-cianobencil)-8-(2-hidroxifenil)-oct-7-enoico del Ejemplo 112A en 50 ml de acetonitrilo anhidro se mezcla con 1579 mg (6,95 mmol) de bromuro de 4-(*tert*-butil)bencilo y 961 mg (6,95 mmol) de carbonato de potasio anhidro y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad: El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 8:1 → 4:1). Se obtienen 2,24 g (4,28 mmol, 92 % de rendimiento) de un sólido.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /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, q), 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 (DCI): 541 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 114A**

Éster etílico del ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-oct-7-enoico



Una disolución de 823 mg (11,84 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 10 ml de DMSO se mezcla con 1,65 ml (11,84 mmol) de trietilamina y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. El residuo precipitado se separa por filtración. En el filtrado se dosifican a continuación 1,24 g (2,37 mmol) de éster etílico del ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-(4-cianobencil)-oct-7-enoico del Ejemplo 113A. La disolución de reacción se agita durante 12 horas a 75 °C. Después de completarse la reacción y enfriar se añaden a la disolución de reacción 10 ml de agua, se extrae con acetato de etilo tres veces y se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. Se obtienen

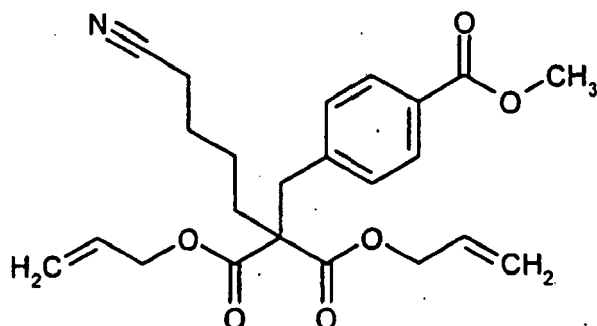
1380 mg de un aceite incoloro, que se hace reaccionar de manera adicional directamente sin purificación adicional.

El aceite obtenido anteriormente se disuelve en 15 ml de DMF y se mezcla con 0,22 ml (2,77 mmol) de piridina. A continuación se enfría la disolución hasta 0 °C y se mezcla lentamente con 412 mg (2,31 mmol) de éster 2-etilhexílico del ácido cloro-fórmico. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante aproximadamente 30 min a 0 °C, entonces se lleva a agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en 15 ml de xileno y se calienta durante 4 horas a reflujo. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 1,38 g (90 % de pureza, 92 % de rendimiento) de un sólido.

CL-EM (Método 2):  $t_R$  3,18 min;  $m/z$  583 ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 115A

Éster dialílico del ácido 2-(4-cianobutil)-2-(4-metoxycarbonil-bencil)-malónico



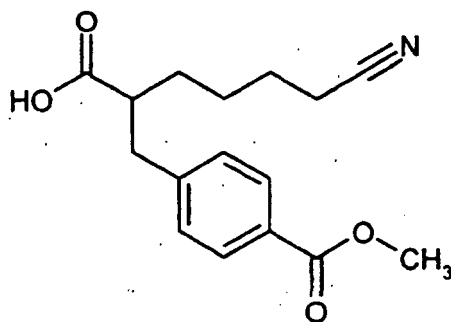
Una disolución de 20 g (60,18 mmol) de éster dialílico del ácido 2-(4-metoxycarbonil-bencil)-malónico del Ejemplo 12A en 140 ml de DMF se mezcla a 0 °C en porciones con 1,88 g (78,23 mmol) de hidruro de sodio. A continuación se calienta la disolución de reacción hasta 40 °C y se deja agitar posteriormente durante 30 min a esta temperatura. La disolución de reacción se enfría entonces de nuevo hasta 0 °C, se mezcla con 10,73 g (66,20 mmol) de nitrilo de ácido bromovaleriánico en 140 ml de DMF y se agita posteriormente durante 30 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla gota a gota con agua, se extrae con acetato de etilo tres veces, se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1 → 4:1). Se obtienen 15,5 g (37,49 mmol, 62 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 7,94 (2H, d), 7,17 (2H, d), 5,95-5,80 (2H, m), 5,38-5,20 (4H, m), 4,69-4,56 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,32 (2H, s), 2,34 (2H, t), 1,85-1,74 (2H, m), 1,71-1,59 (2H, m), 1,53-1,40 (2H, m).

EM (DCI): 431 ( $M+NH_4^+$ ).

#### Ejemplo 116A

Éster metílico del ácido 4-(2-carboxi-6-cianohexil)-benzoico



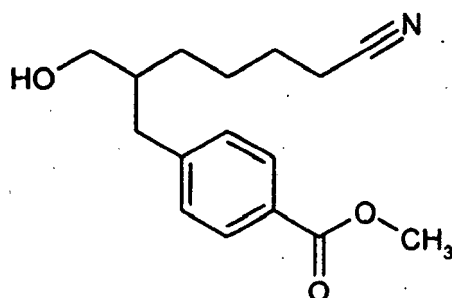
Una disolución de 15,5 g (37,49 mmol) de éster dialílico del ácido 2-(4-cianobutil)-2-(4-metoxycarbonil-bencil)-malónico del Ejemplo 115A, 690 mg (2,62 mmol) de trifetilfosfina y 170 mg (0,75 mmol) de acetato de paladio en 500 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una disolución de 17,24 ml (123,71 mmol) de trietilamina y 4,24 ml (112,46 mmol) de ácido fórmico en 500 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación a 100 °C 12 horas. Después de completarse la reacción se enfría la disolución de reacción y se elimina el disolvente a vacío. A continuación se recoge el residuo en acetato de etilo y agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se

separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae tres veces más con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen a continuación, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se concentra la disolución a vacío. Se obtienen 8,1 g (74 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

CL-EM (Método 2): R, 1,76 min; m/z 290 (M+H<sup>+</sup>).

## 5 Ejemplo 117A

Éster metílico del ácido 4-(6-ciano-2-hidroximetil-hexil)-benzoico



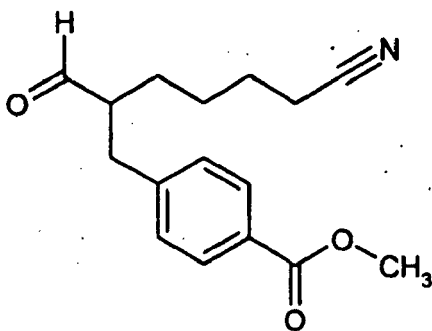
10 A una disolución de 3,835 g (13,83 mmol) de éster metílico del ácido 4-(2-carboxi-6-ciano-hexil)-benzoico del Ejemplo 116A en 200 ml de THF se añaden gota a gota 27,65 ml de una disolución 1 M de complejo de borano-THF a -10 °C. Después de calentar hasta 0 °C se agita posteriormente a esta temperatura durante 2 horas más. Después de completarse la reacción se mezcla la mezcla de reacción con disolución 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 se libera a su vez del disolvente. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:8 → 1:2). Se obtienen 2,95 g (77 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 7,88 (2H, d), 7,33 (2H, d), 4,50 (1H, t), 3,84 (3H, s), 3,28 (2H, t), 2,75-2,64 (1H, m), 2,59-2,52 (1H, m), 2,45 (2H, t), 1,76-1,62 (1H, m), 1,54-1,43 (2H, m), 1,43-1,26 (3H, m), 1,24-1,10 (1H, m).

EM (DCI): 293 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

## Ejemplo 118A

20 Éster metílico del ácido 4-(6-ciano-2-formil-hexil)-benzoico



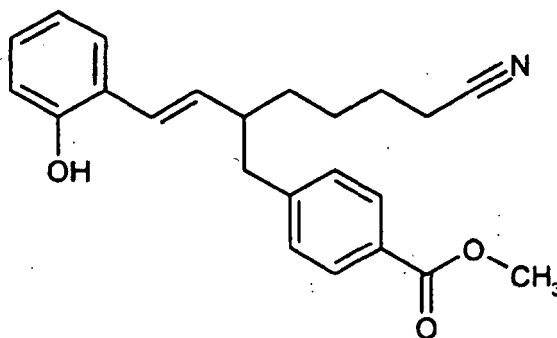
25 Una disolución de 3,8 g (13,80 mmol) de éster metílico del ácido 4-(6-ciano-2-hidroximetil-hexil)-benzoico del Ejemplo 117A en 250 ml de diclorometano se mezcla con 3,57 g (16,56 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se añaden 10 g de gel de sílice y el disolvente se concentra con cuidado a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 3,49 g (92 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 9,64 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,36 (2H, d), 3,84 (3H, s), 3,09-2,99 (1H, m), 2,84-2,66 (2H, m), 2,47 (2H, t), 1,68-1,22 (6H, m).

30 EM (DCI): 291 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**Ejemplo 119A**

Éster metílico del ácido *E*-4-{6-ciano-2-[2-(2-hidroxifenil)vinil]hexil}-benzoico



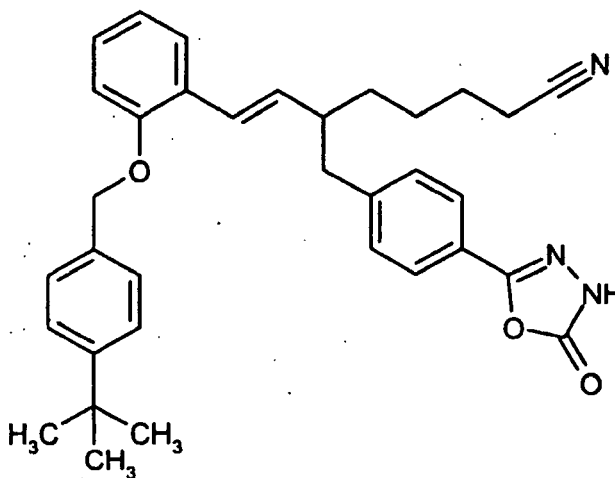
- 5 Se lava con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 8:1 → 4: 1). Se obtienen 3,85 g (92 % de rendimiento) de un sólido.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,83 (2H, d), 7,43-7,35 (3H, m), 7,34-7,23 (4H, m), 7,16 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,45 (1H, d), 6,09-5,98 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,80 (3 H, s), 2,89-2,76 (1H, m), 2,75-2,61 (1H, m), 2,55-2,47 (1H, m), 2,44 (2H, t), 1,60-1,31 (6H, m), 1,28 (9H, s).

- 10 EM (DCI): 527 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**Ejemplo 121A**

*E*-8-[2-(4-*terc*-Butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)bencil]-oct-7-eno-nitrilo



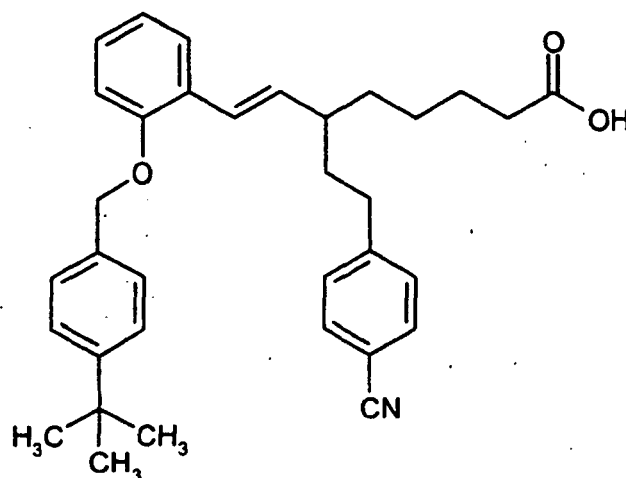
- 15 Una disolución de 200 mg (0,39 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-(2-[2-[2-(4-*terc*-butilbenciloxi)fenil]vinil]-6-ciano-hexil)-benzoico del Ejemplo 120A en 2 ml de metanol y 1 ml de THF se mezcla con 785 mg (15,70 mmol) de monohidrato de hidrazina y se agita durante 12 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y el residuo se co-evapora una vez más con diclorometano. El producto bruto obtenido (166 mg) se hace reaccionar directamente en la reacción siguiente.

- 20 Una disolución de 96,65 mg (0,49 mmol) de éster triclorometílico del ácido clorofórmico en 0,5 ml de dioxano anhidro se mezcla con 166 mg de la etapa intermedia obtenida anteriormente (producto bruto) en 1 ml de dioxano y se calienta durante 1 hora a reflujo. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad y el residuo obtenido se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 47 mg (22 % de rendimiento con respecto a ambas etapas) de un sólido.

CL-EM (Método 1):  $t_R$  3,26 min;  $m/z$  534 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**Ejemplo 122A**

Ácido (7E)-8-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-6-[2-(4-cianofenil)etil]oct-7-enoico



Una disolución de 798 mg (1,48 mmol) de éster etílico del ácido 7E-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-(4-cianofenil)etil]oct-7-enoico en 20 ml de THF y 20 ml de agua se mezcla con 71 mg (2,97 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 50 °C. Después del enfriamiento se diluye con agua y dietiléter y se separan las fases. La fase acuosa se ajusta a acidez con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con dietiléter. La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 700 mg (1,4 mmol, 93 % d. t.) del compuesto del título.

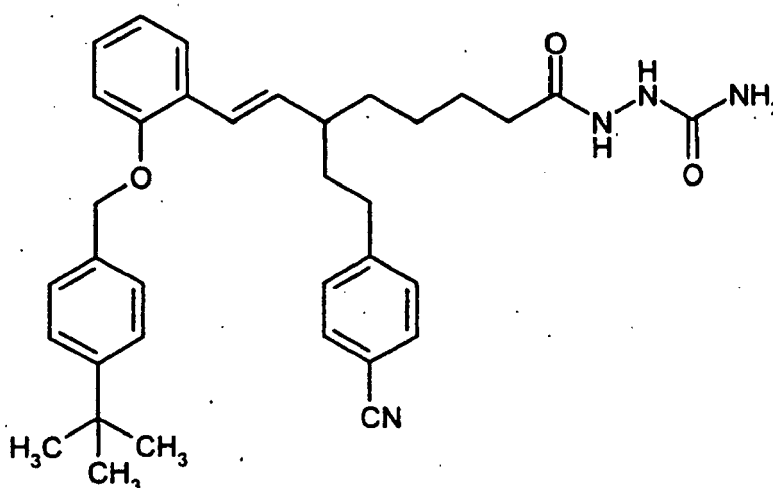
HPLC (Método 3):  $t_R$  = 5,69 min

EM (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 508 (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 11,96 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,4-7,3 (m, 6H), 7,2 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,1 (s, 2H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,11-2,0 (m, 1H), 1,78-1,54 (m, 2H), 1,5-1,38 (m, 3H), 1,38-1,15 (m, 12H).

**Ejemplo 123A**

2-[(7E)-8-{2-[(4-*tert*-Butilbencil)oxi]fenil}-6-[2-(4-cianofenil)etil]oct-7-enil]hidrazin-carboxamida

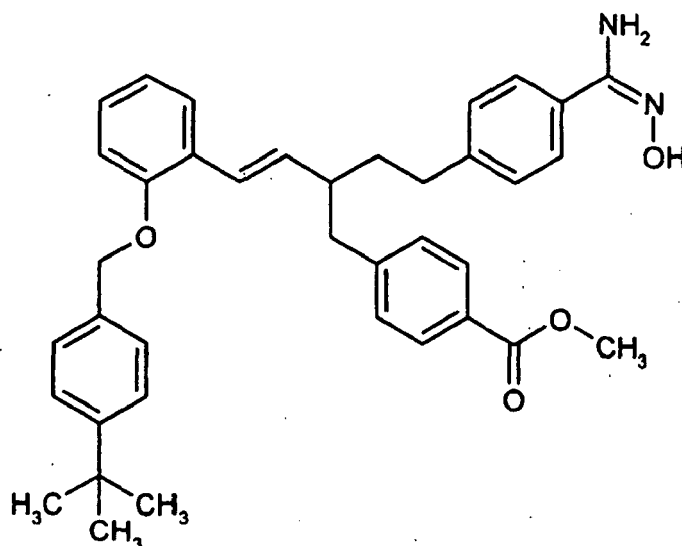


Una disolución de 700 mg (1,37 mmol) de ácido (7E)-8-[2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil]-6-[2-(4-ciano-fenil)etil] oct-7-enoico en 8 ml de tolueno se mezcla con 4 gotas de DMF. A continuación se añaden gota a gota 0,72 ml (8,24 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Después se calienta la disolución de reacción hasta 80 °C y se agita posteriormente durante 1 h a esta temperatura. Después del enfriamiento se extrae el disolvente, el residuo se mezcla dos veces más con tolueno y se evapora en cada caso de nuevo hasta sequedad (producto intermedio).

5

### Ejemplo 124A

Éster metílico del ácido 4-((3*E*)-2-(2-{4-[(amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]-fenil}but-3-en-1-il)benzoico



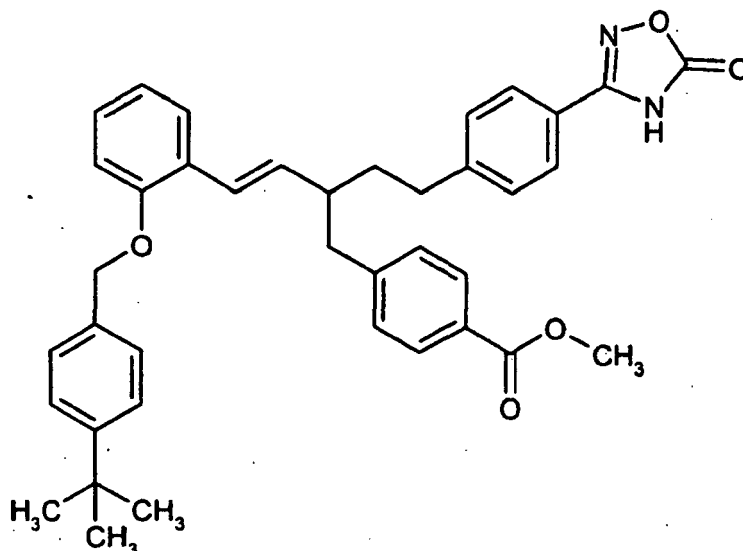
10 Se disponen 1,25 g (17,9 mmol) de cloruro de hidroxilamonio en 20 ml de DMSO y se mezclan con 2,5 ml de trietilamina. Se agita posteriormente durante 10 min a temperatura ambiente y se separa por filtración con succión el sólido precipitado. Las aguas madre se añaden a 2 g (3,59 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(3E)-4-{2-(4-*terc*-butilbencil)oxi]-fenil]-2-[2-(4-cianofenil)etil]but-3-en-1-il]benzoico y la mezcla entonces se agita durante 12 h a 75 °C. Después de completarse la reacción se vierte la disolución de reacción sobre agua helada. Los cristales obtenidos  
15 se separan por filtración con succión, se lavan con agua, entonces se recogen en dietiléter y se lavan con disolución de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 1,9 g (83 % de pureza, 2,67 mmol, 74 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método 4):  $t_R = 2,77$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 591$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 125A**

Éster metílico del ácido 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]etil}but-3-en-1-il)benzoico



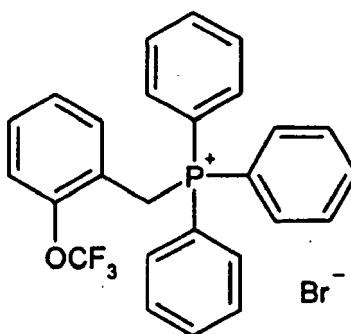
- 5 Una disolución de 1,9 g (83 % de contenido, 2,67 mmol) de éster metílico del ácido 4-((3*E*)-2-(2-{4-[(amino(hidroxiimino)metil]-fenil)etil}-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}but-3-en-1-il)benzoico en 20 ml de DMF se mezcla con 0,31 ml (3,86 mmol) de piridina y se enfría en el baño de hielo. A continuación se añaden gota a gota 0,63 ml (3,2 mmol) de clorofornio de 2-etilhexilo y la mezcla se agita posteriormente durante 30 min a 0 °C.
- 10 Después de completarse la reacción se mezcla con agua y se extrae con dietiléter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo obtenido se purifica a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). El producto así obtenido se recoge en 20 ml de xileno y se calienta durante 2 h a reflujo. Después se añade agua y se extrae con dietiléter. La fase orgánica se lava con disolución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo obtenido se purifica a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se obtienen 503 mg
- 15 (0,82 mmol, 24 % d. t.) del compuesto del título.

HPLC (Método 2):  $t_R = 3,31$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 617$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 126A**

Bromuro de trifenil-[2-(trifluorometoxi)bencil]fosfonio



20

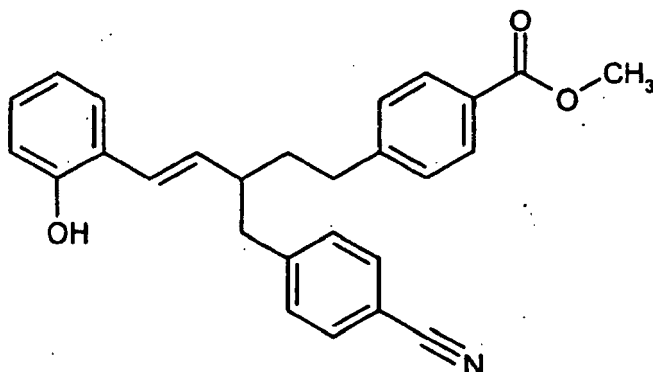
Se agitan 5 g (26 mmol) de alcohol 2-trifluorometoxibencílico y 8,5 g (24,7 mmol) de bromuro de trifenilfosfonio en 100 ml de acetonitrilo durante 3 h a reflujo. Después del enfriamiento se separa por filtración con succión el residuo generado y se seca. Se obtienen 13,5 g (cuant.) del compuesto del título.

CL-EM (Método 3):  $t_R = 1,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 437$  ( $M-Br$ )<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 127A**

Éster metílico del ácido *E*-4-[3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)-pent-4-enil]-benzoico (*enantiómero 1*)



- 5 Se separan adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral 11,3 g (27,5 mmol) del éster metílico del ácido *E*-4-[3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)-pent-4-enil]-benzoico racémico obtenido en el Ejemplo 75A. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 4,14 g o 3,69 g de los dos isómeros *E* como sólidos incoloros (Ejemplo 127A o 128A).

Método de separación de enantiómeros:

- 10 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; eluyente: isohexano / isopropanol 50:50 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 210 nm; temperatura: 25  $^{\circ}$ C.

$t_R$  6,77 min; pureza 96,85 %; ee >99,5 %

Rendimiento: 4,14 g

CL-EM (Método 6):  $t_R$  = 3,03 min; EM (ESIpos): m/z = 412 (M+H) $^{+}$ .

**Ejemplo 128A**

- 15 Éster metílico del ácido *E*-4-[3-(4-cianobencil)-5-(2-hidroxifenil)-pent-4-enil]-benzoico (*enantiómero 2*)

Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 127A.

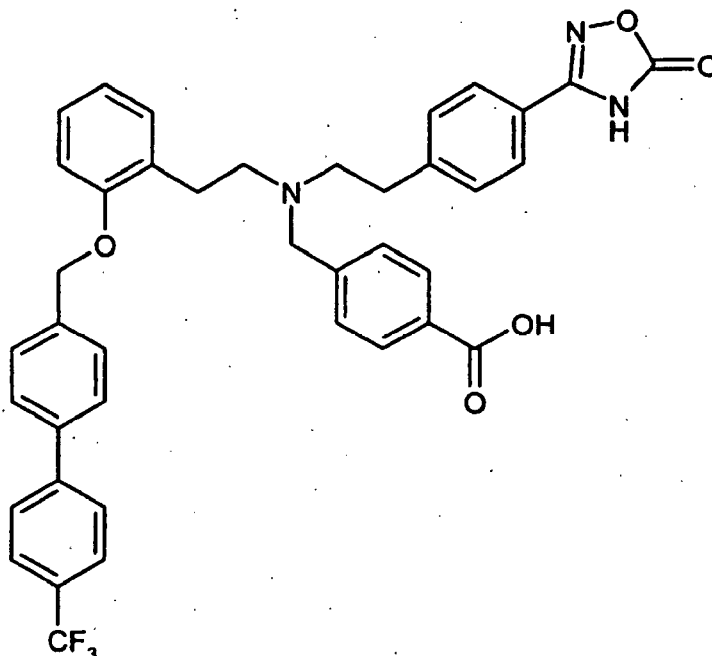
$t_R$  7,82 min; pureza 96 %; ee >99 %

Rendimiento: 3,69 g

CL-EM (Método 6):  $t_R$  = 3,03 min; EM (ESIpos): m/z = 412 (M+H) $^{+}$ .

**Ejemplos de realización:****Ejemplo 1**

Ácido 4-[(2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil)-{2-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]etil}amino)metil]benzoico



Una disolución de 32,7 mg (0,05 mmol) de éster metílico del ácido 4-[(2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]etil)-{2-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)fenil]etil}amino)metil]benzoico del Ejemplo 11A en 2 ml de THF y 2 ml de agua se mezcla con 2,2 mg (0,09 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. Después del enfriamiento se retira el THF y la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 4-5. A continuación se extrae con acetato de etilo tres veces y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de separar por filtración y concentrar se purifica el residuo obtenido por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 7,4 mg (0,01 mmol, 23 % de rendimiento) de un aceite incoloro.

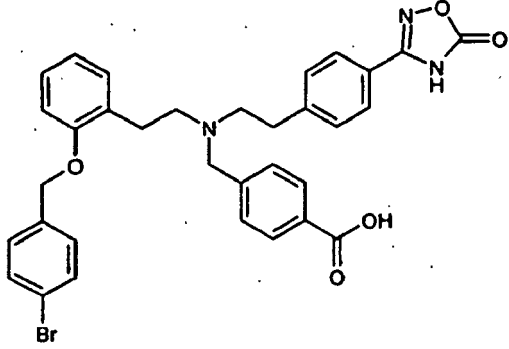
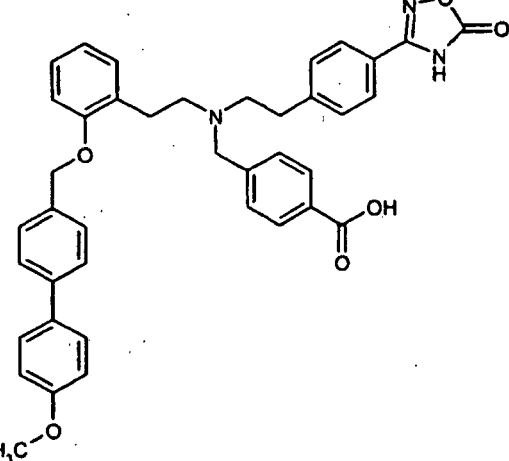
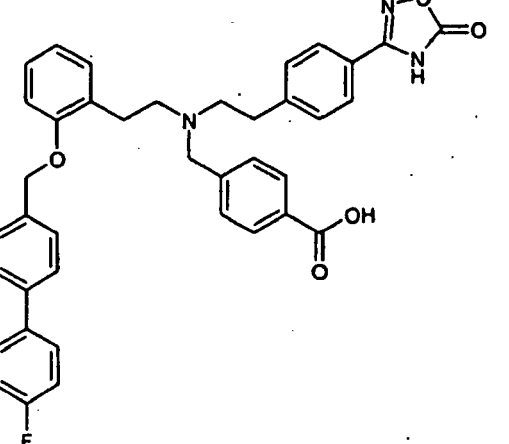
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,0-12,5 (2H, ancho), 7,79 (2H, d), 7,62 (1H, d), 7,52 (2H, d), 7,49-7,39 (4H, m), 7,31-7,13 (8H, m), 7,12-7,00 (2H, m), 6,86 (1H, t), 5,08 (2H, s), 3,71 (2H, s), 2,82-2,61 (8H, m).

CL-EM (Método 3):  $t_R$  2,51 min;  $m/z$  694 ( $M+H^+$ ).

De manera análoga se obtienen los ejemplos expuestos en la siguiente tabla:

| Ejemplo                                                 | Estructura | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2<br><br>(partiendo de (5-bromopentil)benceno y Ej. 3A) |            | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 12,97-12,51 (2H, ancho), 7,81-7,78 (2H, d), 7,70-7,67 (2H, d), 7,32-7,03 (11H, m), 6,88-6,78 (2H, m), 3,98-3,11 (m), 2,56-2,45 (m), 1,66-1,47 (4H, m), 1,42-1,29 (3H, s).</p> <p>CL-EM (Método 2): <math>t_R</math> 2,05 min; <math>m/z</math> 606 (<math>M+H^+</math>).</p> |

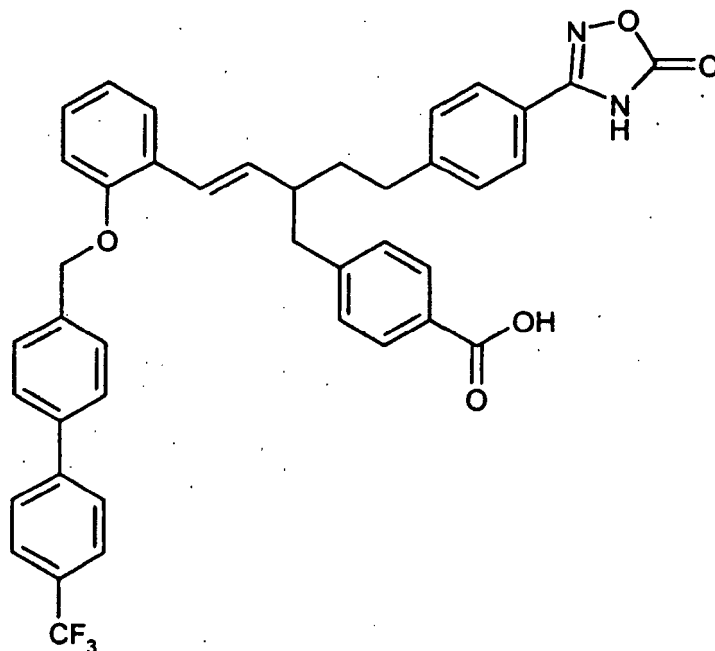
(continuación)

| Ejemplo                                                                       | Estructura                                                                           | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>3</b></p> <p>(partiendo del Ej. 9A)</p>                                 |    | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 13,0-12,5 (2H, ancho), 7,79 (2H, mc), 7,67 (2H, mc), 7,48 (2H, mc), 7,32-7,12 (8H, m), 6,98 (1H, mc), 6,85 (2H, mc), 5,02 (2H, s), 2,42 (2H, mc), 2,23 (2H, mc).</p> <p>HPLC (Método 1): 4,5 min.<br/>EM: 628 (<math>\text{M}+\text{H}^+</math> <math>^{79}\text{Br}</math>), 630 (<math>\text{M}+\text{H}^+</math> <math>^{81}\text{Br}</math>).</p>    |
| <p><b>4</b></p> <p>(partiendo del Ej. 9A y ácido 4-metoxibencenoborónico)</p> |   | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 13,0-12,5 (2H, ancho), 7,78 (2H, <math>d_{AB}</math>), 7,63 (2H, <math>d_{AB}</math>), 7,53-7,45 (4H, m), 7,41 (2H, <math>d_{AB}</math>), 7,29-7,13 (6H, m), 7,07 (1H, mc), 6,97 (2H, mc), 6,85 (1H, mc), 5,06 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,73 (4H, mc), 2,28 (2H, mc).</p> <p>HPLC (Método 1): 4,7 min.<br/>EM: 656 (<math>\text{M}+\text{H}^+</math>).</p> |
| <p><b>5</b></p> <p>(partiendo del Ej. 9A y ácido 4-fluorobencenoborónico)</p> |  | <p>CL-EM (Método 2): R, 2,03 min; <math>m/z</math> 644 (<math>\text{M}+\text{H}^+</math>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| (continuación)                                                        |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo                                                               | Estructura | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>6</b><br><br>(partiendo del Ej. 9A y ácido bencenoborónico)        |            | CL-EM (Método 3): $t_R$ 2,00 min; $m/z$ 626 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>7</b><br><br>(partiendo del Ej. 9A y ácido 4-metilbencenoborónico) |            | RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta/ppm$ ): 13,00-12,49 (2H, ancho), 7,79 (2H, d), 7,63 (1H, d), 7,59-7,38 (6H, m), 7,34-7,13 (8H, m), 7,12-6,98 (2H, m), 6,84 (1H, t), 5,06 (2H, s), 3,73 (2H, s), 2,86-2,62 (8H, m), 2,33 (3H, s).<br><br>CL-EM (Método 3): $R$ , 2,01 min; $m/z$ 640 ( $M+H^+$ ). |
| <b>8</b><br><br>(partiendo del Ej. 9A y ácido 4-clorobencenoborónico) |            | CL-EM (Método 3): $t_R$ 2,01 min; $m/z$ 660 ( $M^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Ejemplo 9**

Ácido rac-*E*-4-{2-[2-{4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil}-4-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il-metoxi) fenil]-but-3-enil]-benzoico



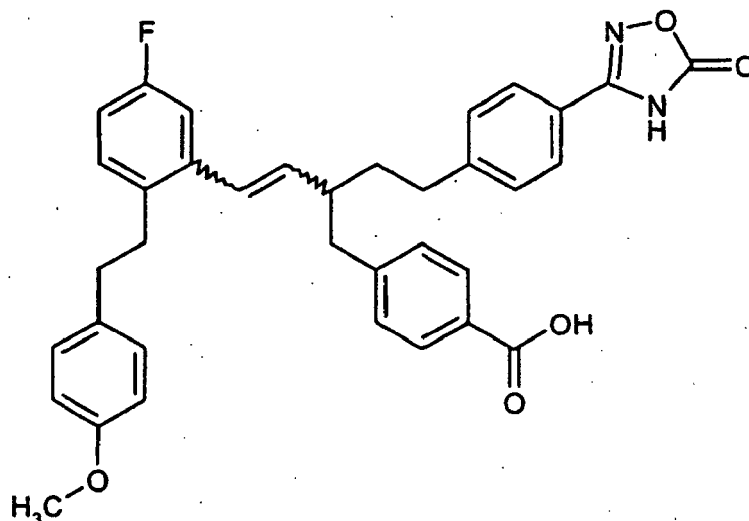
- 5 Una disolución de 35 mg (0,05 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-{2-[2-{4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]etil}-4-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il-metoxi)fenil]-but-3-enil]-benzoico del Ejemplo 20A en 2 ml de THF y 2 ml de agua se mezcla con 2,38 mg (0,1 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. Después del enfriamiento se retira el THF y se ajusta la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 M a pH 4-5: A continuación se extrae con acetato de etilo tres veces y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de separar por filtración y concentrar se purifica el residuo obtenido por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 19,8 mg (0,028 mmol, 57 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,92-12,68 (2H, ancho), 7,90-7,77 (6H, m), 7,70 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,12 (1H, dd), 5,16 (2H, s), 2,94-2,82 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 2,56-2,44 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,61 (1H, m).

15 CL-EM (Método 4):  $t_R$  3,23 min;  $m/z$  690 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 10**

Ácido *E/Z*-4-(4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil}-but-3-enil)-benzoico



- 5 Una disolución de 447 mg (0,74 mmol) de éster metílico del ácido *E/Z*-4-(4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil}-but-3-enil)-benzoico del Ejemplo 69A en 10 ml de THF y 10 ml de agua se mezcla con 35,3 mg (1,47 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. Después del enfriamiento se retira el THF y la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 4-5. A continuación se extrae con acetato de etilo tres veces y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de separar por filtración y concentrar se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 2:1 → 1:1). Se obtienen 291 mg (0,49 mmol, 63 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

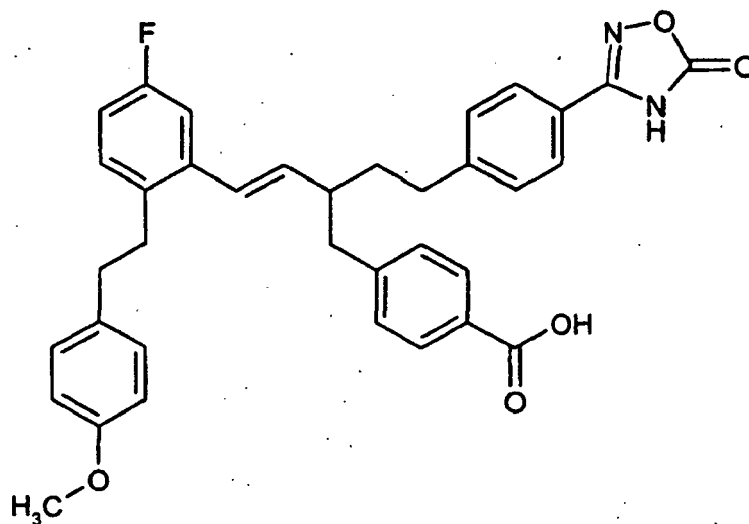
15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): mezcla *E/Z* 2:1: 13,03-12,59 (2H, ancho), 7,80 (2H, t), 7,71 (0,66H, d), 7,63 (0,33H, d), 7,42-6,72 (12H, m), 6,45 (0,33H, d), 6,36 (0,66H, d), 6,18-6,02 (1H, m), 5,67 (0,33H, t), 3,69 (3H, s), 2,99-2,42 (9H, m), 1,93-1,57 (2H, m).

EM (DCI): 593 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

- 20 Se separan adicionalmente 291 mg (0,49 mmol) del ácido *E/Z*-4-(4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil}-but-3-enil)-benzoico así obtenido por medio de HPLC preparativa en fase quiral. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 53 mg o 64,5 mg de los dos isómeros *E* y 72,4 mg del isómero *Z* racémico como sólidos incoloros (véanse los Ejemplos 11-13).

**Ejemplo 11**

Ácido *E*-4-(4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil}-but-3-enil)-benzoico (*enantiómero 1*)



5 Método de separación de enantiómeros:

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

$t_R$  14,87 min; pureza 95 %; ee >99 %

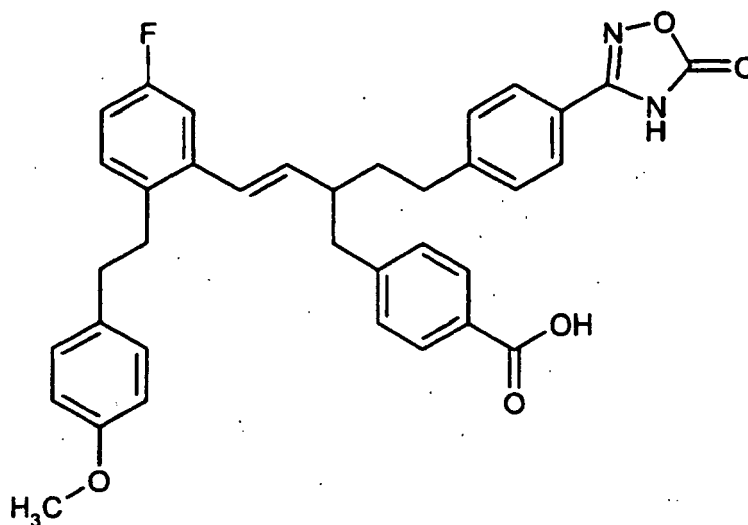
Rendimiento: 53 mg

- 10 RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,02-12,49 (2H, ancho), 7,81 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,26-7,15 (1H, m), 7,14-7,06 (1H, m), 6,99-6,88 (3H, m), 6,79 (2H, d), 6,37 (1H, d), 6,15-6,00 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,99-2,39 (9H, m), 1,94-1,67 (2H, m).

EM (DCI): 593 ( $M+H^+$ ).

**Ejemplo 12**

- 15 Ácido *E*-4-(4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil}-but-3-enil)-benzoico (*enantiómero 2*)



Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 11.

$t_R$  16,66 min; pureza 92 %; ee >94 %

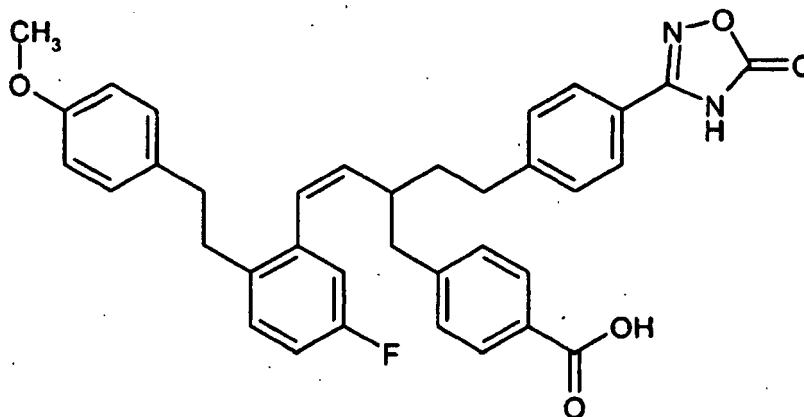
Rendimiento: 64,5 mg

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,02-12,49 (2H, ancho), 7,81 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,26-7,15 (1H, m), 7,14-7,06 (1H, m), 6,99-6,88 (3H, m), 6,79 (2H, d), 6,37 (1H, d), 6,15-6,00 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,99-2,39 (9H, m), 1,94-1,67 (2H, m).

5 EM) (DCI): 593 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Ejemplo 13

Ácido rac-Z-4-(4-{5-fluoro-2-[2-(4-metoxifenil)etil]fenil}-2-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil]-but-3-enil)-benzoico



10 Método de separación de isómeros: véase el Ejemplo 11.

$t_R$  13,23 min; pureza 97 %

Rendimiento: 72,4 mg

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,05-12,61 (2H, ancho), 7,79 (2H, d), 7,62 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,14-7,06 (1H, m), 6,99 (2H, d), 6,98-6,88 (1H, m), 6,79 (2H, d), 6,46 (1H, d), 6,18-6,08 (1H, m), 5,68 (1H, t), 3,69 (3H, s), 2,95-2,80 (1H, m), 2,77-2,41 (8H, m), 1,83-1,54 (2H, m).

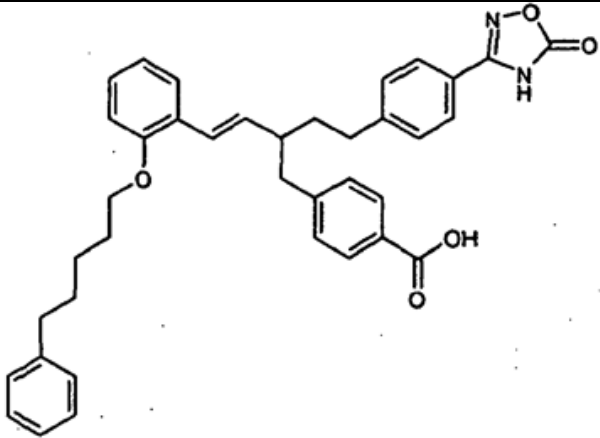
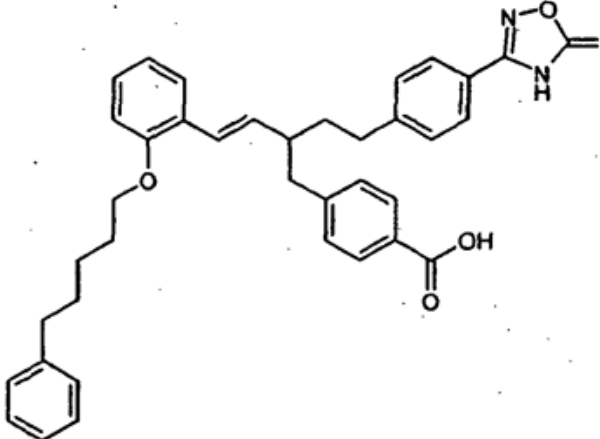
15

EM (DCI): 593 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

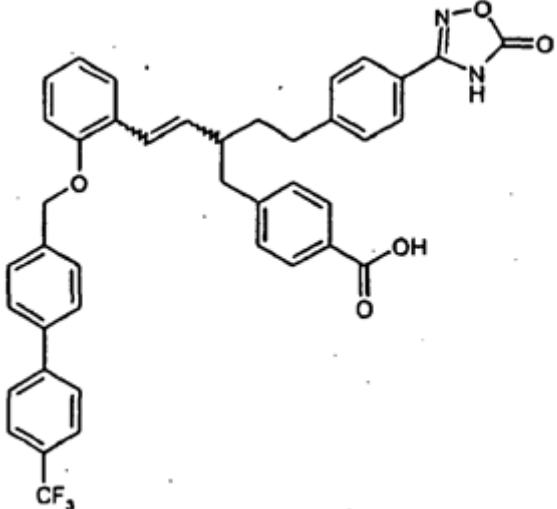
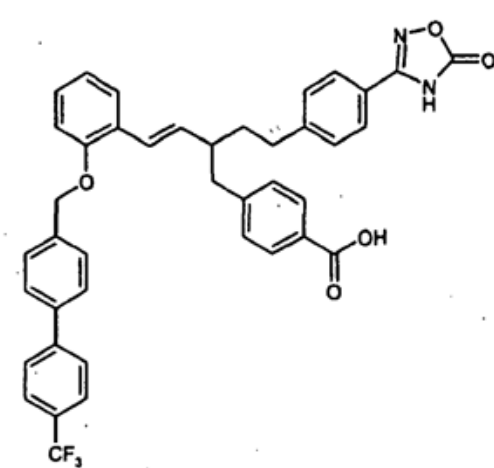
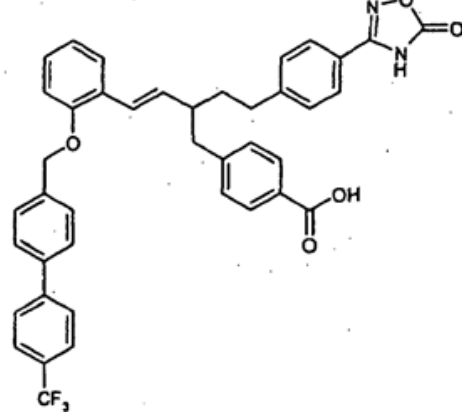
De manera análoga se obtienen los ejemplos expuestos en la siguiente tabla:

| Ejemplo                                     | Estructura | Datos analíticos                                                        |
|---------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 14<br><br>(partiendo del Ej. 28A y Ej. 16A) |            | CL-EM (Método 2): $t_R$ 3,01 min;<br>m/z 603 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). |

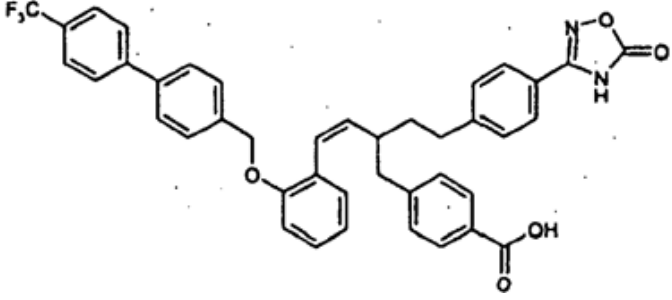
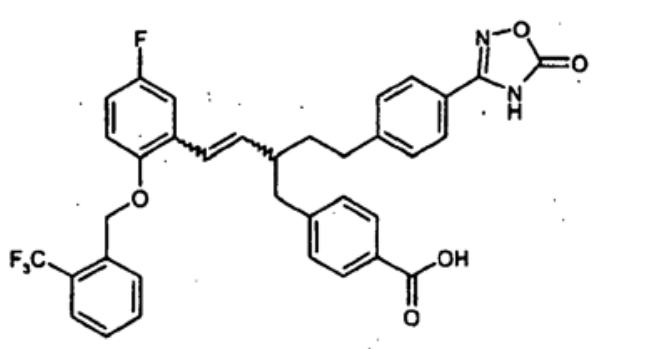
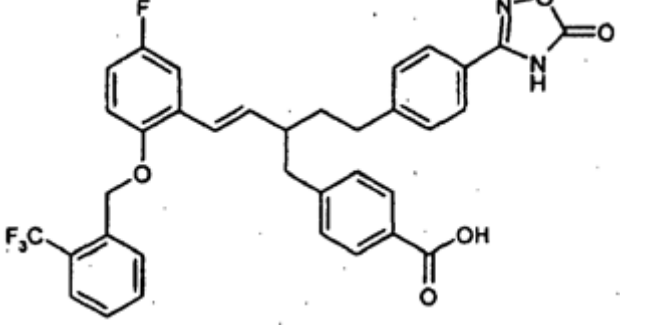
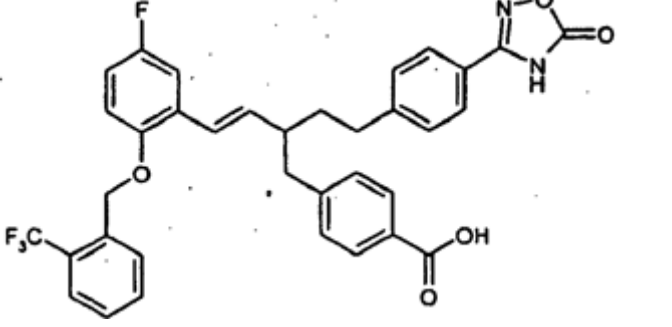
(continuación)

| Ejemplo                                                                                         | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>15</b></p> <p>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 14 después de la separación)</p> |    | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 12,95-12,60 (2H, ancho), 7,81 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,38 (3H, d), 7,32-7,18 (4H, m), 7,17-7,08 (4H, m), 6,97-6,82 (2H, m), 6,42 (1H, d), 6,16-6,01 (1H, m), 3,96-3,83 (2H, m), 2,94-2,40 (7H, m), 1,90-1,51 (6H, m), 1,48-1,29 (2H, m).</p> <p>CL-EM (Método 2): <math>t_R</math> 3,01 min; <math>m/z</math> 603 (<math>M+H^+</math>).</p> <p>HPLC quiral: <math>t_R</math> 17,35 min; pureza 98 %; ee &gt;99,5 %.</p> |
| <p><b>16</b></p> <p>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 14 después de la separación)</p> |  | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> y CL-EM véase el Ejemplo 15;</p> <p>HPLC quiral: <math>t_R</math> 12,12 min; pureza 94 %; ee &gt;99,5 %.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

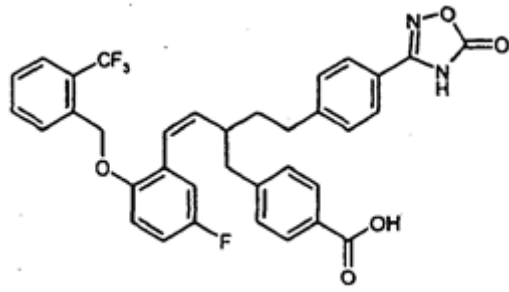
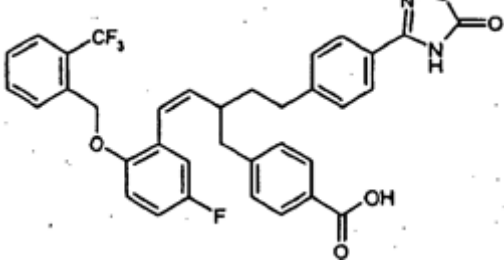
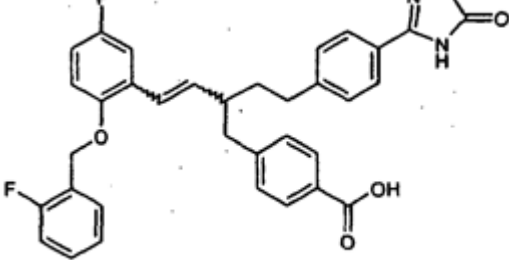
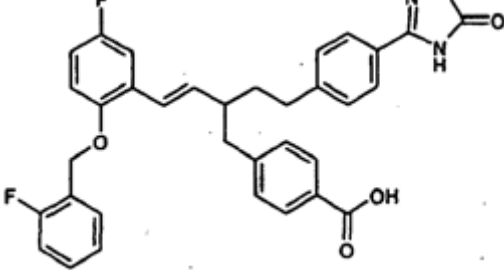
(continuación)

| Ejemplo                                                                              | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17</b><br>(partiendo del Ej. 25A y Ej. 16A)                                       |    | CL-EM (Método 1): $t_R$ 3,24 min;<br>$m/z$ 691 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>18</b><br>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 17 después de la separación) |   | RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta/ppm$ ): 12,92-12,68 (2H, ancho), 7,90-7,77 (6H, m), 7,70 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,12 (1H, dd), 5,16 (2H, s), 2,94-2,82 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 2,56-2,44 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,61 (1H, m).<br><br>CL-EM (Método 1): $t_R$ 3,24 min;<br>$m/z$ 691 ( $M+H^+$ ).<br><br>HPLC quiral: $t_R$ 9,79 min;<br>pureza >99,5 %; >99,5 %. |
| <b>19</b><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 17 después de la separación) |  | RMN de $^1H$ y CL-EM véase el Ejemplo 18; HPLC quiral: $t_R$ 7,46 min;<br><br>pureza 98,5 %; ee >99,5 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

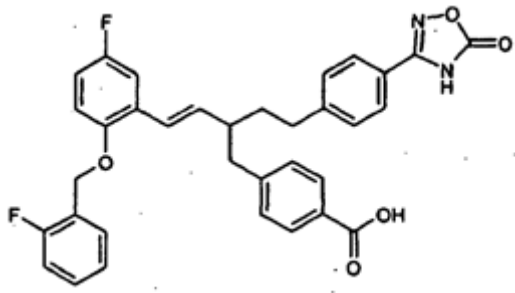
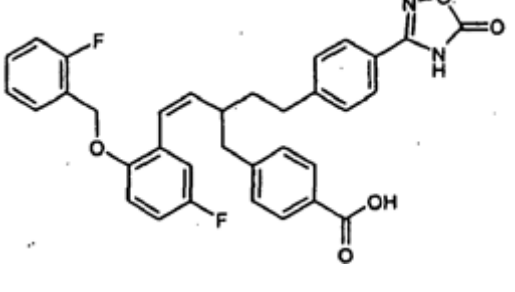
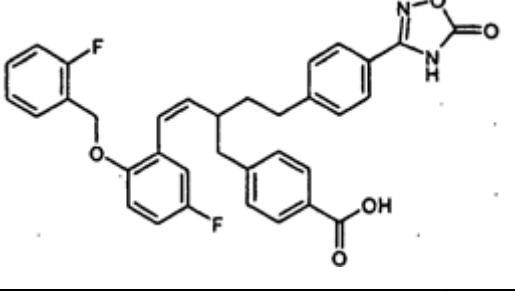
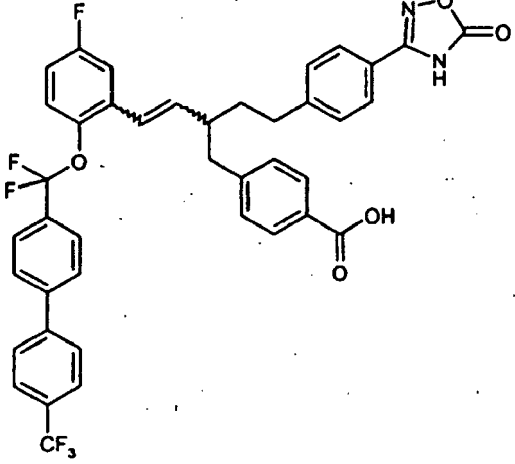
(continuación)

| Ejemplo                                                                                       | Estructura                                                                           | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>20</b><br><br>(rac-Z,<br>partiendo del<br>Ej. 17<br>después de la<br>separación)           |    | CL-EM (Método 1): $t_R$ 3,24 min;<br>$m/z$ 691 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>21</b><br><br>(partiendo del<br>Ej. 50A y Ej.<br>16A)                                      |   | RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta/ppm$ ): 12,87-12,76 (2H, m),<br>7,79-7,75 (3H, m), 7,70-7,52<br>(5H, m), 7,32-7,16 (5H, m),<br>7,04-6,93 (2H, m), 6,46-6,39<br>(1H, m), 6,23-6,14 (1H, m),<br>5,61-5,55 (0,5H, m), 5,17-5,07<br>(2H, m), 2,89-2,81 (1H, m),<br>2,73-2,53 (3H, m), 2,52-2,40<br>(1H, m), 1,83-1,52 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,01 min;<br>$m/z$ 633 ( $M+H^+$ ). |
| <b>22</b><br><br>(enantiómero<br>E 1, partiendo<br>del Ej. 21<br>después de la<br>separación) |  | CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,01 min;<br>$m/z$ 633 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>23</b><br><br>(enantiómero<br>E 2, partiendo<br>del Ej. 21<br>después de la<br>separación) |  | CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,82 min;<br>$m/z$ 633 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

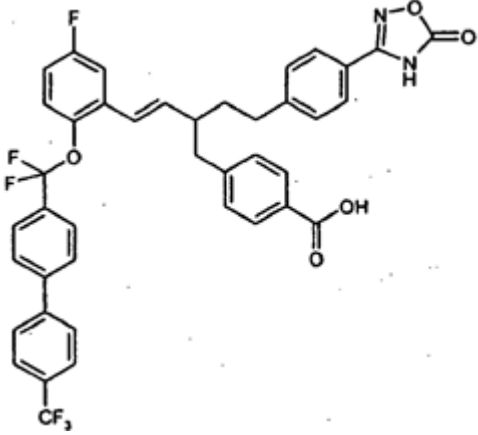
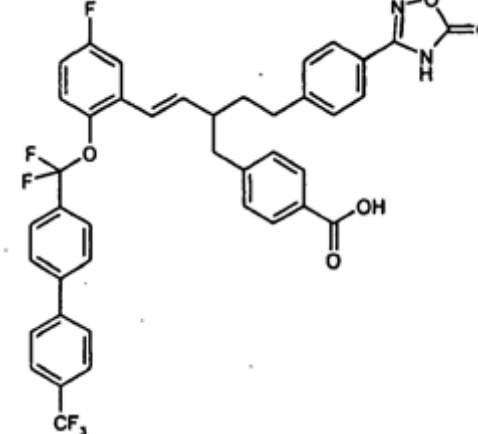
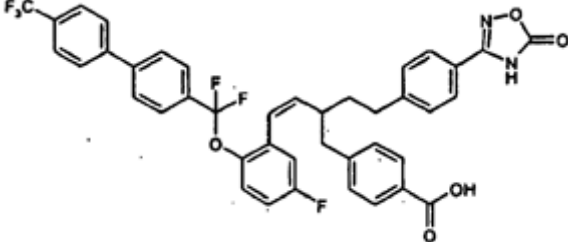
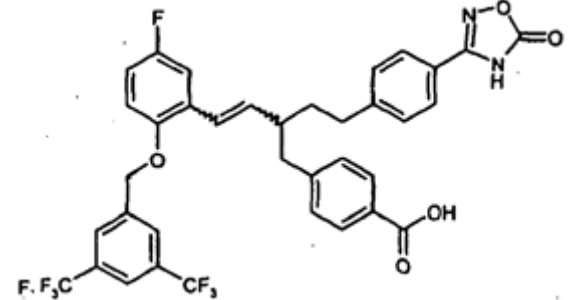
(continuación)

| Ejemplo                                                                           | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>24</b><br><br>(enantiómero Z 1, partiendo del Ej. 21 después de la separación) |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta/\text{ppm}$ ): 10,91-10,88 (1H, ancho), 7,88-7,86 (2H, m), 7,69-7,67 (2H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,45-7,39 (3H, m), 7,07-7,05 (2H, m), 6,94-6,87 (3H, m), 6,83-6,79 (1H, m), 6,63-6,60 (2H, m), 5,66-5,61 (1H, m), 5,24-5,16 (2H, m), 2,78-2,62 (4H, m), 2,41-2,33 (1H, m), 1,91-1,47 (2H, m).                                                                                  |
| <b>25</b><br><br>(enantiómero Z 2, partiendo del Ej. 21 después de la separación) |    | CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,81 min; $m/z$ 633 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>26</b><br><br>(partiendo del Ej. 53A y Ej. 16A)                                |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ , $\delta/\text{ppm}$ ): 12,86-12,76 (2H, ancho), 7,80-7,77 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,61-7,59 (1H, m), 7,48-7,14 (9H, m), 7,11-6,96 (2H, m), 6,44-6,38 (1H, m), 6,23-6,10 (1H, m), 5,60-5,54 (0,5H, m), 5,09-5,0 (2H, m), 2,86-2,80 (1H, m), 2,73-2,56 (3H, m), 2,52-2,38 (1H, m), 1,82-1,54 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 1): $t_R$ 2,91 min; $m/z$ 583 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). |
| <b>27</b><br><br>(enantiómero E 1, partiendo del Ej. 26 después de la separación) |  | CL-EM (Método 1): $t_R$ 2,91 min; $m/z$ 583 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

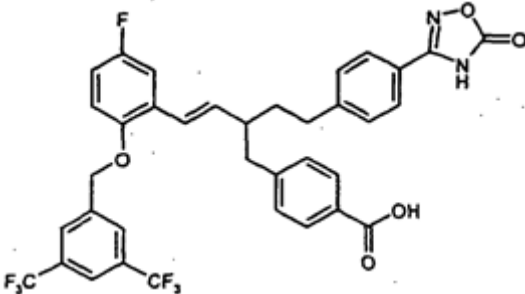
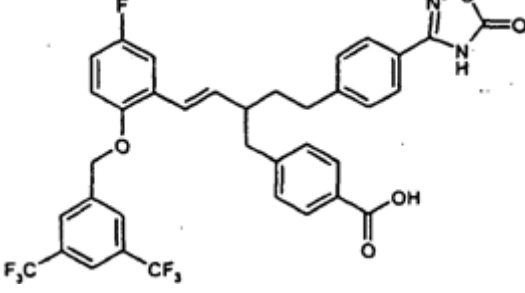
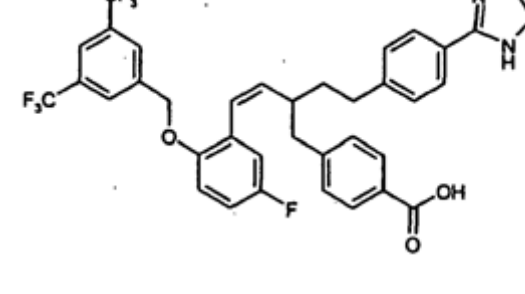
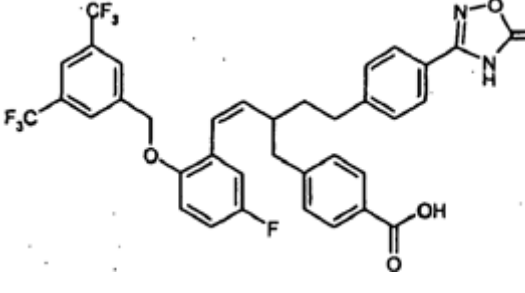
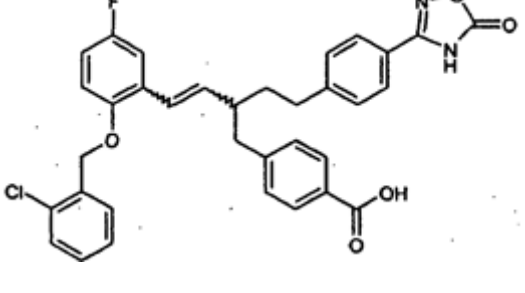
(continuación)

| Ejemplo                                                                                  | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>28</b><br><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 26 después de la separación) |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 12,92-12,72 (2H, m), 7,81-7,77 (2H, m), 7,70-7,64 (2H, m), 7,47-7,35 (2H, m), 7,33-7,16 (7H, m), 7,12-6,98 (2H, m), 6,43-6,35 (1H, m), 6,24-6,15 (1H, m), 5,10-5,07 (2H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,75-2,58 (3H, m), 2,54-2,42 (1H, m), 1,82-1,57 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 1): $t_R$ 2,91 min; $m/z$ 583 ( $M+H^+$ ).                        |
| <b>29</b><br><br>(enantiómero <i>Z</i> 1, partiendo del Ej. 26 después de la separación) |   | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 12,93-12,75 (2H, ancho), 7,82-7,77 (2H, m), 7,62-7,56 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,41-7,34 (1H, m), 7,24-7,12 (6H, m), 7,07-6,96 (2H, m), 6,44-6,40 (1H, m), 6,11-6,06 (1H, m), 5,60-5,53 (1H, m), 5,11-4,98 (2H, m), 2,85-2,60 (4H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 1,76-1,52 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 1): $t_R$ 2,89 min; $m/z$ 583 ( $M+H^+$ ). |
| <b>30</b><br><br>(enantiómero <i>Z</i> 2, partiendo del Ej. 26 después de la separación) |  | CL-EM (Método 1): $t_R$ 2,89 min; $m/z$ 583 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>31</b><br><br>(partiendo del Ej. 42A y Ej. 16A)                                       |  | CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,27 min; $m/z$ 745 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

(continuación)

| Ejemplo                                                                                  | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>32</b><br><br>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 31 después de la separación) |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta/\text{ppm}$ ): 11,23 (1H, ancho), 8,00-7,88 (2H, m), 7,82-7,75 (2H, m), 7,74-7,64 (6H, m), 7,56-7,43 (3H, m), 7,34-7,27 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,20-7,06 (3H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 6,63-6,55 (1H, m), 6,13-6,04 (1H, m), 2,87-2,64 (3H, m), 2,58-2,36 (2H, m), 1,84-1,44 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,27 min; $m/z$ 745 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). |
| <b>33</b><br><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 31 después de la separación) |   | CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,27 min; $m/z$ 745 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>34</b><br><br>(rac-Z, partiendo del Ej. 31 después de la separación)                  |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta/\text{ppm}$ ): 11,44 (1H, ancho), 8,01-7,89 (2H, m), 7,80-7,63 (8H, m), 7,57-7,46 (2H, m), 7,34-7,27 (1H, m), 7,24-7,09 (5H, m), 7,00-6,92 (1H, m), 6,60-6,52 (1H, m), 6,11-6,01 (1H, m), 2,87-2,64 (3H, m), 2,62-2,37 (2H, m), 1,90-1,63 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,26 min; $m/z$ 745 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).                                       |
| <b>35</b><br><br>(partiendo del Ej. 54A y Ej. 16A)                                       |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ , $\delta/\text{ppm}$ ): 12,91-12,68 (2H, ancho), 8,10-8,04 (3H, m), 7,79-7,56 (4H, m), 7,36-6,97 (6H, m), 6,52-6,43 (1H, m), 6,33-6,14 (1H, m), 5,66-5,57 (0,5H, m), 5,29-5,09 (2H, m), 2,91-2,81 (1H, m), 2,78-2,57 (3H, m), 2,54-2,43 (1H, m), 1,84-1,56 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,92 y 2,96 min; $m/z$ 701 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).                      |

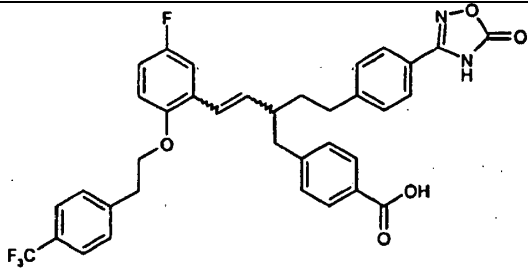
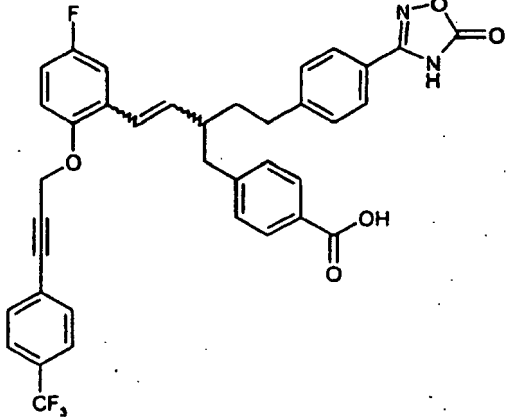
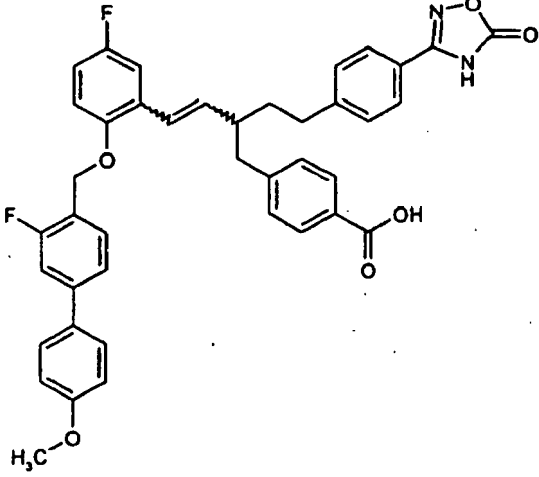
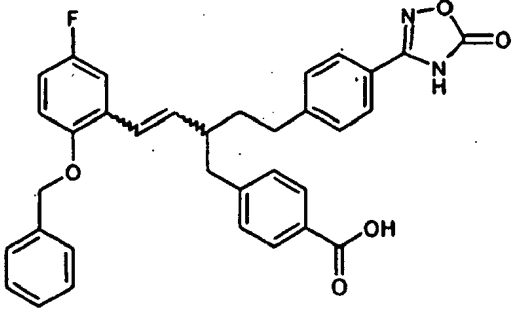
(continuación)

| Ejemplo                                                                                  | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>36</b><br><br>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 35 después de la separación) |    | CL-EM (Método 1): $t_R$ 3,09 min;<br>$m/z$ 701 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>37</b><br><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 35 después de la separación) |    | RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta/ppm$ ): 12,76 (2H, ancho), 8,12-8,05 (4H, m), 7,87-7,67 (3H, m), 7,36-7,19 (5H, m), 7,09-7,00 (2H, m), 6,53-6,42 (1H, m), 6,32-6,20 (1H, m), 5,32-5,22 (2H, m), 2,91-2,33 (5H, m), 1,97-1,57 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 1): $t_R$ 3,10 min;<br>$m/z$ 701 ( $M+H^+$ ).                                                   |
| <b>38</b><br><br>(enantiómero <i>Z</i> 1, partiendo del Ej. 35 después de la separación) |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta/ppm$ ): 12,72 (2H, ancho), 8,11-8,00 (3H, m), 7,87-7,62 (3H, m), 7,26-6,95 (7H, m), 6,51-6,40 (1H, m), 6,25-6,07 (1H, m), 5,67-5,51 (1H, m), 5,30-5,06 (2H, m), 2,89-2,48 (4H, m), 2,46-2,34 (1H, m), 1,81-1,47 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 1): $t_R$ 3,13 min;<br>$m/z$ 701 ( $M+H^+$ ).                                |
| <b>39</b><br><br>(enantiómero <i>Z</i> 2, partiendo del Ej. 35 después de la separación) |  | CL-EM (Método 1): $t_R$ 3,13 min;<br>$m/z$ 701 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>40</b><br><br>(partiendo del Ej. 46A y Ej. 16A)                                       |  | RMN de $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$ , $\delta/ppm$ ): 11,21 (1H, s. a.); 11,16 (1H, s. a.), 7,93 (4H, dd), 7,56 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,41-7,36 (2H, m), 7,18 (2H, d), 7,09 (2H, d), 6,95-6,19 (4H, m), 6,71 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,57-6,53 (2H, m), 6,06 (1H, dd), 5,60 (2H, mc), 5,14 (2H, s), 5,07 (2H, d), 2,77-2,59 (6H, m).<br><br>HPLC (Método 2): $t_R$ 5,3 min. |

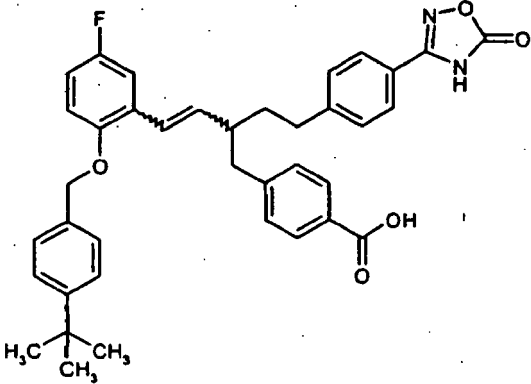
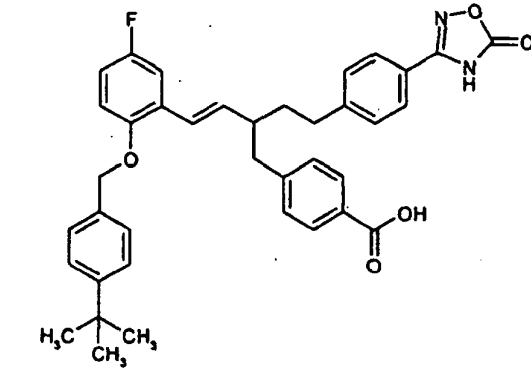
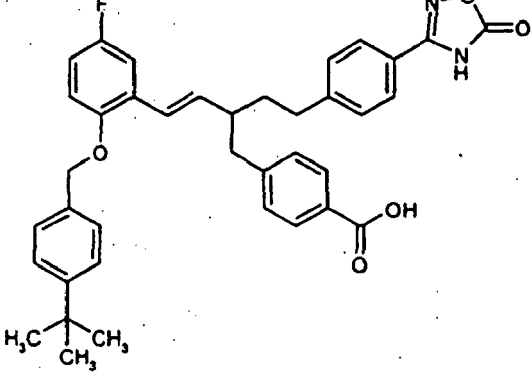
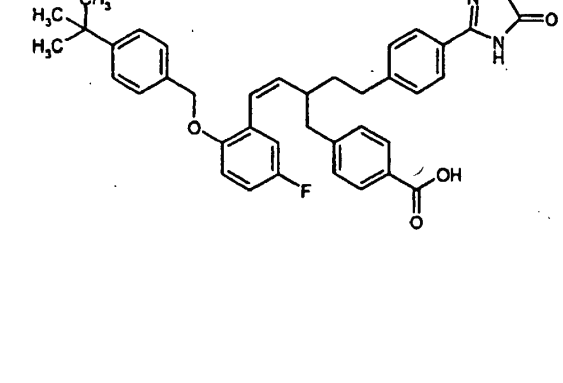
(continuación)

| Ejemplo                                                                                  | Estructura | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>41</b><br><br>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 40 después de la separación) |            | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta$ /ppm): 12,88 (1H, s. a.), 12,68 (1H, s. a.), 7,79 (2H, d), 7,67 (2H, d), 7,51-7,47 (2H, m), 7,38-7,24 (7H, m), 7,10-6,97 (2H, m), 6,43 (1H, d), 6,21 (1H, dd), 5,10 (2H, s), 2,84 (1H, dd), 2,75-2,57 (6H, m), 1,79-1,75 (1H, m), 1,70-1,62 (1H, m).<br><br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,8 min; $m/z$ 599 (M+H) $^+$ . valor de $\alpha_D^{20}$ (acetona): -14,8°                                                          |
| <b>42</b><br><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 40 después de la separación) |            | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta$ /ppm): 12,88 (1H, s. a.), 12,74 (1H, s. a.), 7,78 (2H, d), 7,67 (2H, d), 7,51-7,47 (2H, m), 7,38-7,24 (7H, m), 7,10-6,98 (2H, m), 6,43 (1H, d), 6,20 (1H, dd), 5,10 (2H, s), 2,84 (1H, dd), 2,74-2,58 (6H, m), 1,79-1,75 (1H, m), 1,70-1,62 (1H, m).<br><br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,8 min; $m/z$ 599 (M+H) $^+$ .                                                                                                     |
| <b>43</b><br><br>(enantiómero <i>Z</i> 1, partiendo del Ej. 40 después de la separación) |            | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta$ /ppm): 12,86 (1H, s. a.), 12,77 (1H, s. a.), 7,78 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,52-7,46 (2H, m), 7,38-7,29 (2H, m), 7,20-7,16 (4H, m), 7,01-6,99 (2H, m), 6,46 (1H, d), 6,13 (1H, d), 5,59 (1H, t), 5,04 (2H, $d_{AB}$ ), 2,84 (1H, d), 2,73-2,60 (3H, m), 1,76-1,71 (1H, m), 1,63-1,55 (1H, m), 1,23 (1H, s. a.).<br><br>CL-EM (Método 1): $t_R$ 2,8 min; $m/z$ 599 (M+H) $^+$ . valor de $\alpha_D^{20}$ (acetona): +89,0° |
| <b>44</b><br><br>(enantiómero <i>Z</i> 2, partiendo del Ej. 40 después de la separación) |            | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta$ /ppm): 12,86 (2H, s. a.), 7,78 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,52-7,46 (2H, m), 7,38-7,29 (2H, m), 7,21-7,15 (4H, m), 7,01-6,99 (2H, m), 6,46 (1H, d), 6,13 (1H, d), 5,58 (1H, t), 5,04 (2H, $d_{AB}$ ), 2,84 (1H, d), 2,76-2,58 (3H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,63-1,52 (1H, m), 1,23 (1H, s. a.).<br><br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,8 min; $m/z$ 599 (M+H) $^+$ .                                                               |

(continuación)

| Ejemplo                                             | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>45</b><br><br>(partiendo del Ej. 63A y Ej. 16A)  |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta/\text{ppm}$ ): ( $E/Z = 3:1$ ) 12,97-12,67 (2H, ancho), 7,90-6,84 (16H, m), 6,32 (0,33H, d), 6,27 (1H, d), 6,19-6,05 (1,33H, m), 5,52 (0,33H, t), 4,22-4,11 (2H, m), 3,16-3,00 (3H, m), 2,90-2,31 (4H, m), 1,84-1,48 (4H, m).<br><br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,82 y 2,87 min; $m/z$ 647 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).                                  |
| <b>46</b><br><br>(partiendo del Ej. 67A y Ej. 16A)  |   | CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,09 min; $m/z$ 657 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>47</b><br><br>(partiendo del Ej. 51 A y Ej. 16A) |  | CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,13 min; $m/z$ 689 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>48</b><br><br>(partiendo del Ej. 55A y Ej. 16A)  |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta/\text{ppm}$ ): 12,82 (2H, ancho), 7,83-7,78 (2H, m), 7,70-7,60 (2H, m), 7,35-7,26 (8H, m), 7,21-7,18 (2H, m), 7,06-6,96 (2H, m), 6,49-6,41 (1H, m), 6,26-6,11 (1H, m), 5,05-4,98 (2H, m), 2,92-2,80 (1H, m), 2,76-2,63 (3H, m), 2,56-2,39 (1H, m), 1,86-1,54 (2H, m).<br><br>CL-EM (Método 4): $t_R$ 2,87 min; $m/z$ 565 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). |

(continuación)

| Ejemplo                                                                              | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>49</b><br>(partiendo del Ej. 59A y Ej. 16A)                                       |    | CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,17 min; $m/z$ 621 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>50</b><br>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 49 después de la separación) |   | RMN de $^1H$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 12,99-12,64 (2H, ancho), 7,81 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,37 (4H, d), 7,31-7,21 (5H, m), 7,09-6,94 (2H, m), 6,44 (1H, d), 6,28 (1H, m), 5,0 (2H, s), 2,92-2,45 (5H, m), 1,89-1,60 (2H, m), 1,26 (9H, s).<br><br>CL-EM (Método 4): $t_R$ 2,80 min; $m/z$ 621 ( $M+H^+$ ). HPLC quiral: $t_R$ 8,24 min; pureza >96,5 %; ee >99,5 %.                                                    |
| <b>51</b><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 49 después de la separación) |  | RMN de $^1H$ y CL-EM véase el Ejemplo 50;<br><br>HPLC quiral: $t_R$ 13,84 min; pureza >99,5 %; ee >99,5 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>52</b><br>(enantiómero <i>Z</i> 1, partiendo del Ej. 49 después de la separación) |  | RMN de $^1H$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 12,96-12,79 (2H, ancho), 7,80 (2H, d), 7,61 (2H, d), 7,35-7,25 (5H, m), 7,24-7,14 (4H, m), 6,98 (2H, d), 6,47 (1H, d), 6,10 (1H, d), 5,59 (1H, t), 4,98 (2H, d), 2,91-2,79 (1H, m), 2,77-2,56 (4H, m), 1,82-1,68 (1H, m), 1,67-1,51 (1H, m), 1,23 (9H, s).<br><br>CL-EM (Método 4): $t_R$ 2,85 min; $m/z$ 621 ( $M+H^+$ ). HPLC quiral: $t_R$ 5,13 min; pureza >92 %; ee >99,5 %. |

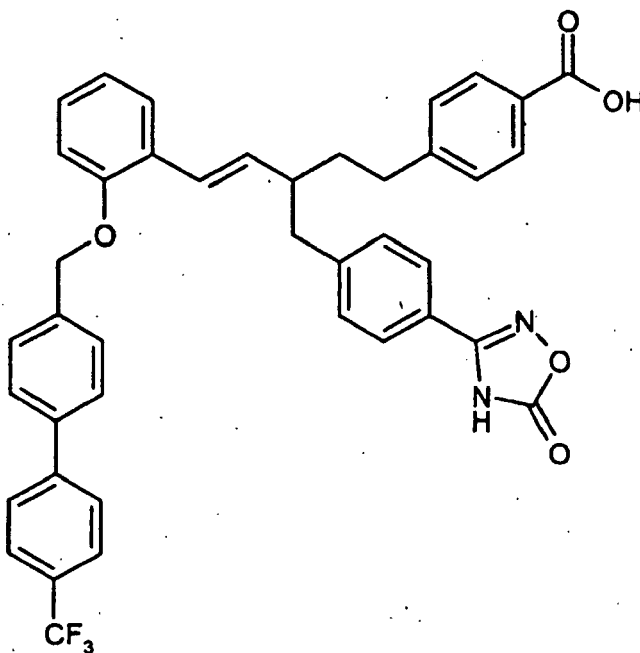
(continuación)

| Ejemplo                                                                       | Estructura | Datos analíticos                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>53</b><br>(enantiómero Z 2, partiendo del Ej. 49 después de la separación) |            | RMN de $^1\text{H}$ y CL-EM véase el Ejemplo 52; HPLC quiral: $t_R$ 6,52 min; pureza >95 %; ee >99,5 %. |

[Método de separación de isómeros *E/Z* y de enantiómeros (HPLC quiral): Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isohehexano 30:70 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 24 °C].

**Ejemplo 54**

- 5 Ácido *E*-4-{3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-5-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il-metoxi)fenil]-pent-4-enil]-benzoico (*racemato*)

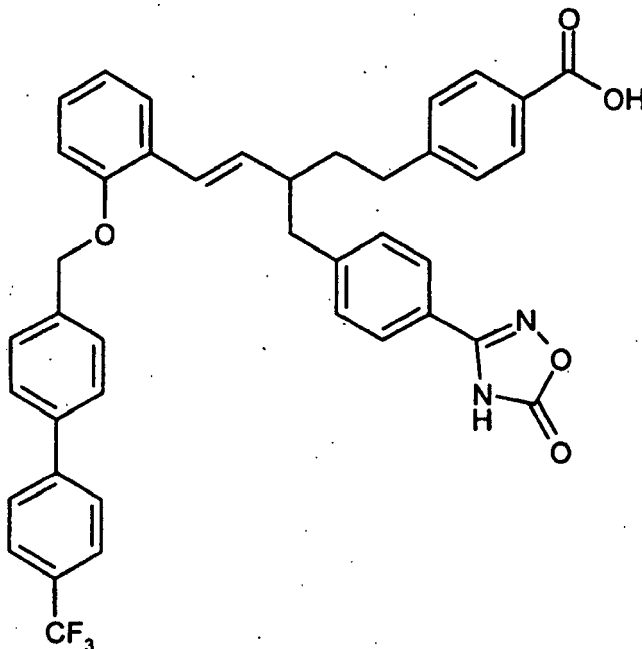


- Una disolución de 1000 mg (1,42 mmol) de éster metílico del ácido *E*-4-{3-[4-(5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-5-[2-(4'- trifluorometil-bifenil-4-il-metoxi)fenil]-pent-4-enil]-benzoico del Ejemplo 77A en 20 ml de THF y 20 ml de agua se mezcla con 68 mg (2,84 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. Después del enfriamiento se retira el THF y la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 4-5. A continuación se extrae con acetato de etilo tres veces y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de separar por filtración y concentrar se purifica el residuo obtenido por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 870 mg (1,26 mmol, 89 % de rendimiento) de un sólido incoloro.
- 15 CL-EM (Método 1):  $t_R$  3,32 min;  $m/z$  691 ( $M+H^+$ ).

Se separan adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral 500 mg (0,72 mmol) del ácido *E*-4-{3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-5-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il-metoxi)fenil]-pent-4-enil]-benzoico racémico así obtenido. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 288 mg o 160 mg de los dos isómeros *E* (véanse los Ejemplos 55 y 56).

**Ejemplo 55**

Ácido *E*-4-{3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-5-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il-metoxi)fenil]-pent-4-enil}-benzoico (*enantiómero 1*)



5 Método de separación de enantiómeros:

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

$t_R$  7,33 min; pureza >98 %; ee >99,5 %

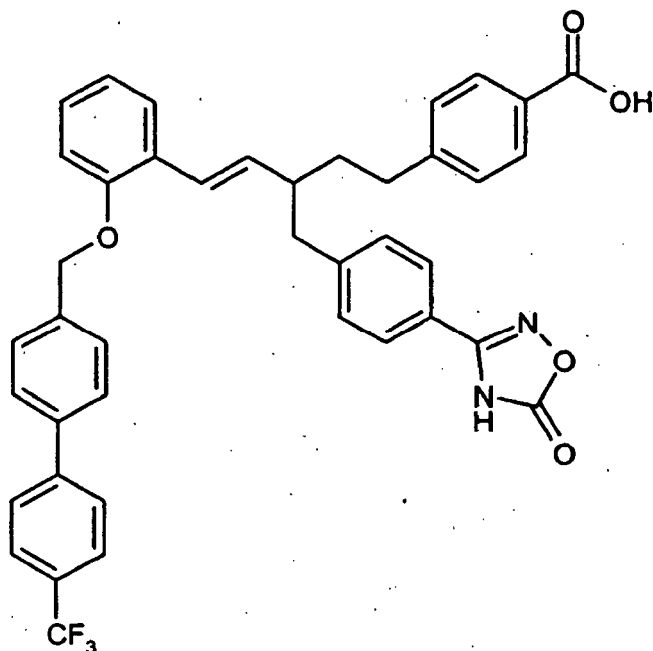
Rendimiento: 160 mg

- 10 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,92-12,62 (2H, ancho), 7,91-7,77 (6H, m), 7,68 (4H, t), 7,50 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,53 (1H, d), 6,19-6,09 (1H, m), 5,18 (2H, s), 2,97-2,81 (1H, m), 2,80-2,70 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,75-1,61 (1H, m).

CL-EM (Método 1):  $t_R$  3,24 min; m/z 691 ( $M+H^+$ ).

**Ejemplo 56**

Ácido *E*-4-{3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-5-[2-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il-metoxi)fenil]-pent-4-enil}-benzoico (*enantiómero 2*)



5 Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 55.

$t_R$  6,13 min; pureza 90 %; ee >99,5 %

Rendimiento: 288 mg

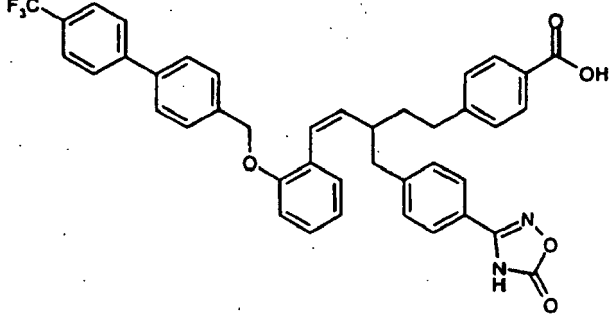
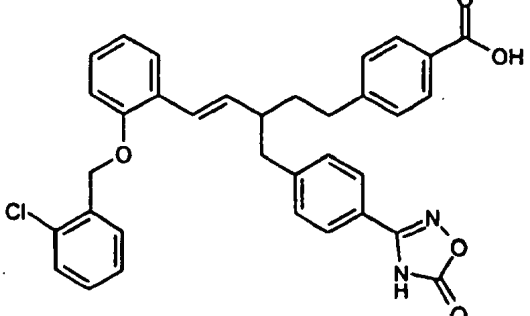
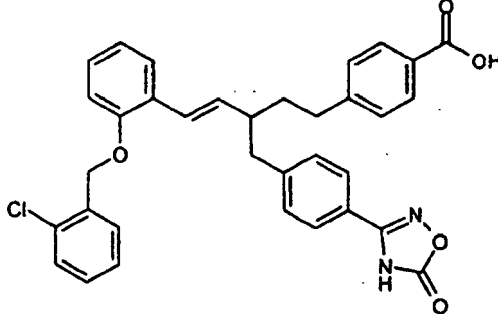
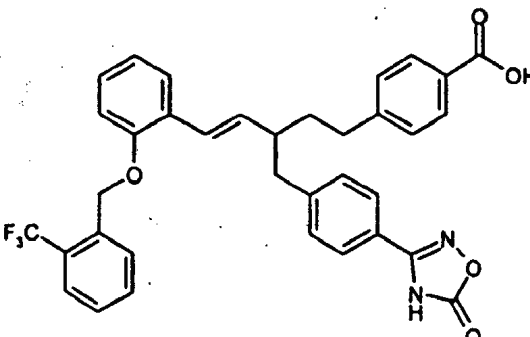
10 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta/ppm$ ): 12,92-12,62 (2H, ancho), 7,91-7,77 (6H, m), 7,68 (4H, t), 7,50 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,53 (1H, d), 6,19-6,09 (1H, m), 5,18 (2H, s), 2,97-2,81 (1H, m), 2,80-2,70 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,75-1,61 (1H, m).

CL-EM (Método 1):  $t_R$  3,24 min;  $m/z$  691 ( $M+H^+$ ).

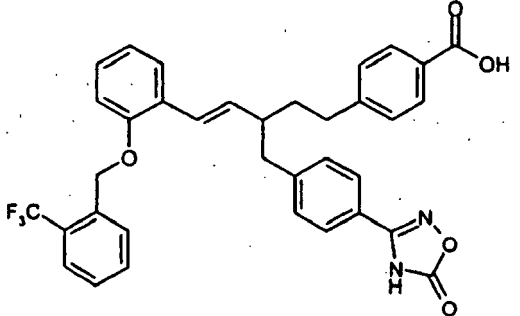
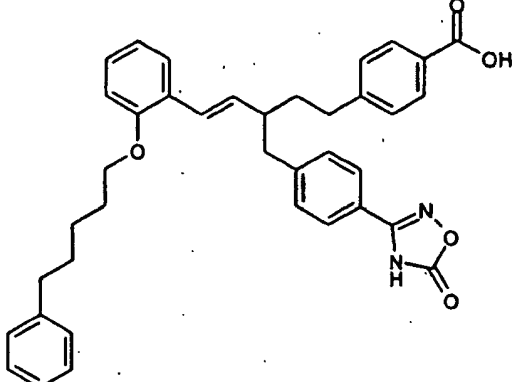
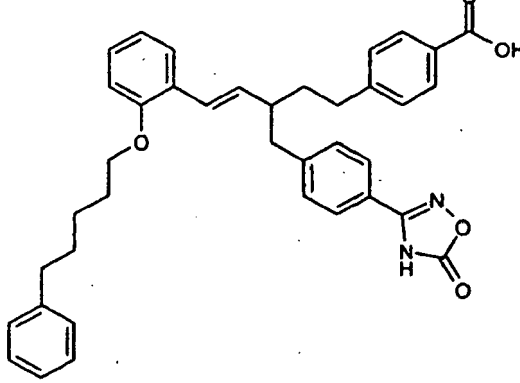
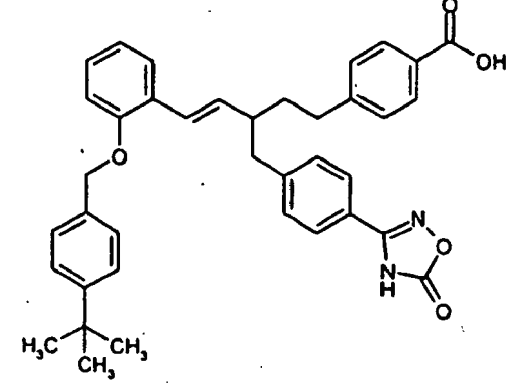
De manera análoga se obtienen los ejemplos expuestos en la siguiente tabla:

| Ejemplo                                                             | Estructura | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>57</b><br><br>(enantiómero Z 1, partiendo del Ej. 74A y Ej. 25A) |            | RMN de $^1H$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta/ppm$ ): 12,93-12,67 (2H, ancho), 7,91-7,70 (6H, m), 7,69-7,59 (4H, m), 7,48 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,11 (2H, d), 7,01 (1H, d), 6,76 (1H, t), 6,68 (1H, d), 6,53 (1H, d), 5,56 (1H, t), 5,10 (2H, q), 2,95-2,38 (5H, m), 1,81-1,51 (2H, m).<br><br>EM (EI): 689 ( $M-H^-$ ), 691 ( $M+H^+$ ).<br>HPLC quiral: $t_R$ 5,36 min; ee >99 %. |

(continuación)

| Ejemplo                                                                   | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>58</b><br>(enantiómero Z<br>2,partiendo del<br>Ej. 74A y Ej.<br>25A)   |   | RMN de $^1\text{H}$ y EM véase el Ejemplo 57; HPLC quiral: $t_R$ 9,96 min; ee >95 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>59</b><br>(enantiómero E<br>1, partiendo del<br>Ej. 74A y Ej.<br>79A)  |   | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 12,89-12,65 (2H, ancho), 7,79 (2H, d), 7,66 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,39-7,28 (4H, m), 7,22 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,06 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,48 (1H, d), 6,17-6,06 (1H, m), 5,12 (2H, s), 2,90-2,80 (1H, m), 2,78-2,65 (2H, m), 2,64-2,54 (1H, m), 2,53-2,40 (1H, m), 1,86-1,72 (1H, m), 1,71-1,57 (1H, m).<br><br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,79 min; m/z 581 ( $M+H^+$ ). HPLC quiral: $t_R$ 16,17 min; ee >99,5 %. |
| <b>60</b><br>(enantiómero E<br>2, partiendo del<br>Ej. 74A y Ej.<br>79A)  |  | RMN de $^1\text{H}$ y CL-EM véase el Ejemplo 59; HPLC quiral: $t_R$ 17,91 min; ee >97 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>61</b><br>(enantiómero E<br>1, partiendo del<br>Ej. 74A y Ej. 81<br>A) |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 13,10-12,50 (2H, ancho), 7,80 (3H, d), 7,71-7,61 (4H, m), 7,60-7,52 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,27-7,16 (3H, m), 7,02 (1H, d), 6,95 (1H, t), 6,46 (1H, d), 6,14-6,02 (1H, m), 5,20 (2H, s), 2,90-2,80 (1H, m), 2,76-2,64 (2H, m), 2,62-2,38 (2H, m), 1,85-1,71 (1H, m), 1,70-1,58 (1H, m).<br><br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,81 min; m/z 615 ( $M+H^+$ ). HPLC quiral: $t_R$ 13,02 min; ee 98,9 %.                         |

(continuación)

| Ejemplo                                                                                           | Estructura                                                                          | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>62</b><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 74A y Ej. 81A)                            |    | RMN de $^1\text{H}$ y CL-EM véase el Ejemplo 61; HPLC quiral: $t_R$ 11,08 min; ee >99,5 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>63</b><br>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 74A y Ej. 28A)                            |   | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 12,91-12,81 (1H, ancho), 12,80-12,69 (1H, ancho), 7,86 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,40-7,32 (3H, m), 7,29 (2H, d), 7,21 (2H, t), 7,19-7,08 (4H, m), 6,97-6,83 (2H, m), 6,42 (1H, d), 6,15-6,03 (1H, m), 3,99-3,85 (2H, m), 2,92-2,81 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,68-2,41 (3H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,64 (3H, m), 1,63-1,52 (2H, m), 1,47-1,28 (3H, m).<br><br>EM (EI): 603 ( $M+H^+$ ). HPLC quiral: $t_R$ 9,95 min; ee >99 %. |
| <b>64</b><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 74A y Ej. 28A)                            |  | RMN de $^1\text{H}$ y EM véase el Ejemplo 63;<br><br>HPLC quiral: $t_R$ 10,88 min; ee >93 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>65</b><br>(isómeros <i>E</i> , partiendo del Ej. 75A y bromuro de 4 <i>terc</i> -butilbencilo) |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 13,11-12,61 (2H, ancho), 7,84-7,81 (2H, d), 7,69-7,66 (2H, d), 7,44-7,40 (1H, m), 7,36-7,25 (8H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,06-7,02 (1H, m), 6,93-6,87 (1H, t), 6,51-6,44 (1H, d), 6,16-6,07 (1H, dd), 5,09-4,99 (2H, m), 2,92-2,58 (5H, m), 1,92-1,60 (2H, m), 1,24 (9H, s).<br><br>CL-EM (Método 4): $t_R$ 3,19 min; m/z 603 ( $M+H^+$ ).                                                                                           |

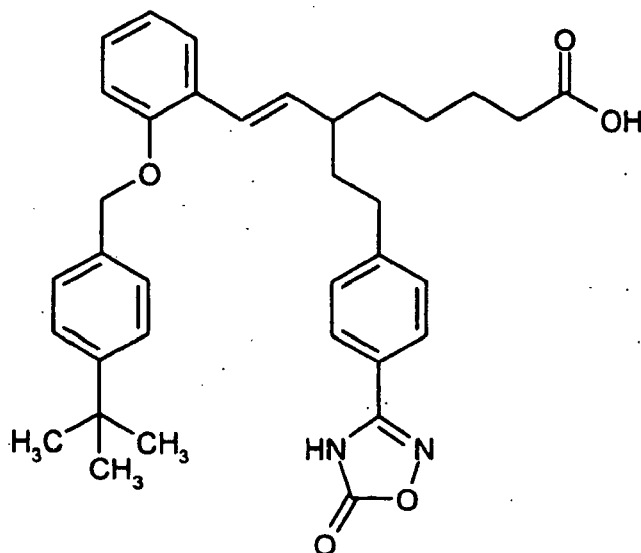
(continuación)

| Ejemplo                                                                | Estructura | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>66</b><br>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 65)            |            | HPLC quiral: $t_R$ 6,35 min; ee >99,5 %.<br>CL-EM (Método 1): $t_R$ 3,27 min; m/z 603 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>67</b><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 65)            |            | HPLC quiral: $t_R$ 9,09 min; ee >99,5 %.<br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 3,00 min; m/z 603 ( $M+H^+$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>68</b><br>(enantiómero <i>E</i> 1, partiendo del Ej. 74A y Ej. 32A) |            | RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , $\delta$ /ppm): 12,87-12,61 (2H, ancho), 7,85 (2H, d), 7,64 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,21 (1H, d), 7,09 (1H, t), 6,94 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,75 (2H, d), 6,35 (1H, d), 6,13-6,01 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,00-2,87 (1H, m), 2,82-2,47 (6H, m), 2,43 (2H, t), 1,94-1,81 (1H, m), 1,80-1,69 (1H, m).<br>CL-EM (Método 2): $t_R$ 2,81 min; m/z 593 ( $M+H^+$ ). HPLC quiral: $t_R$ 6,22 min; ee >99,5 %. |
| <b>69</b><br>(enantiómero <i>E</i> 2, partiendo del Ej. 74A y Ej. 32A) |            | RMN de $^1H$ y CL-EM véase el Ejemplo 68;<br>HPLC quiral: $t_R$ 7,28 min; 97,94 % de ee.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

[Método de separación de isómeros *E/Z* y de enantiómeros (HPLC quiral): Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isohexano 30:70 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 24 °C].

**Ejemplo 70**

Ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-etil]-oct-7-enoico  
(*racemato*)



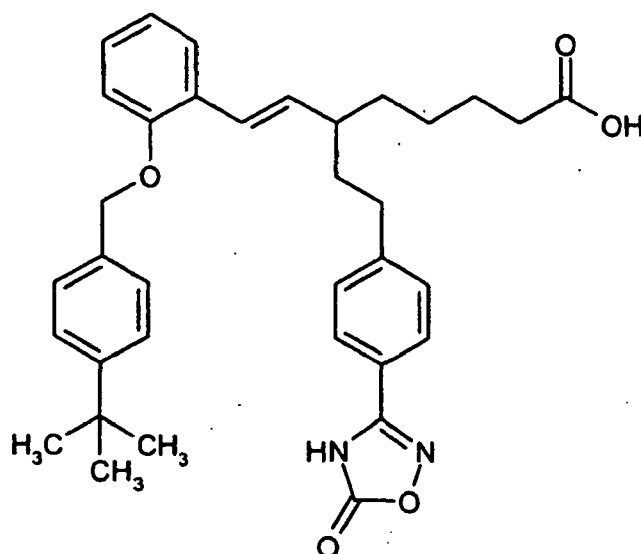
- 5 Una disolución de 1150 mg (1,93 mmol) de éster etílico del ácido 8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil]-oct-7-enoico del Ejemplo 89A en 10 ml de THF y 10 ml de agua se mezcla con 93,30 mg (3,85 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. Después del enfriamiento se retira el THF y la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 4-5. A continuación se extrae con acetato de etilo tres veces y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar se purifica el residuo obtenido por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 1,04 g (93 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

EM (EI): 569 (M+H<sup>+</sup>), 591 (M+Na<sup>+</sup>).

- Se separan adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral 800 mg (1,41 mmol) del ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil]-oct-7-enoico racémico así obtenido. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 381 mg o 412 mg de los dos isómeros E (véanse los Ejemplos 71 y 72).

**Ejemplo 71**

Ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-etil]-oct-7-enoico  
(*enantiómero 1*)



- 20 Método de separación de enantiómeros:

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

$t_R$  5,48 min; pureza >99,5 %; ee >99,5 %

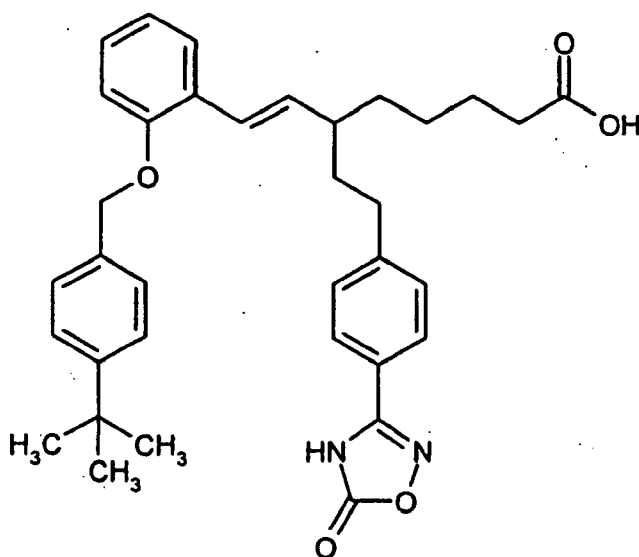
Rendimiento: 381 mg

- 5 RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,40-12,40 (1H, ancho), 12,10-11,80 (1H, ancho), 7,70 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,41-7,34 (6H, m), 7,19 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,12-5,98 (1H, m), 5,12 (2H, s), 2,78-2,54 (2H, m), 2,21-2,02 (3H, m), 1,82-1,68 (1H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,55-1,39 (3H, m), 1,38-1,28 (3H, m), 1,26 (9H, s).

EM (EI): 567 (M-H)-.

### Ejemplo 72

- 10 Ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-etil]-oct-7-enoico (enantiómero 2)



Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 71.

$R$ , 6,25 min; pureza >99,5 %; ee >98,5 %

- 15 Rendimiento: 412 mg

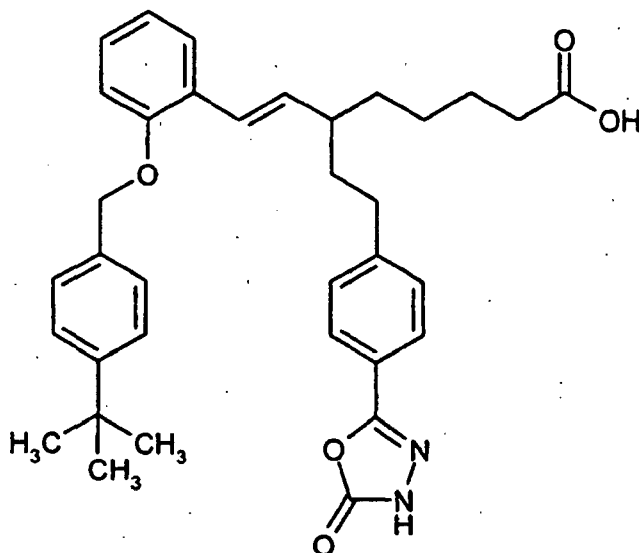
RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,40-12,40 (1H, ancho), 12,10-11,80 (1H, ancho), 7,70 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,41-7,34 (6H, m), 7,19 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,12-5,98 (1H, m), 5,12 (2H, s), 2,78-2,54 (2H, m), 2,21-2,02 (3H, m), 1,82-1,68 (1H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,55-1,39 (3H, m), 1,38-1,18 (3H, m), 1,26 (9H, s).

EM (EI): 567 (M-H)-.

**Ejemplo 73**

Ácido  
(racemato)

*E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-etil]-oct-7-enoico



- 5 220 mg (0,4 mmol) de (7*E*)-8-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il) fenil]etil}-oct-7-eno-nitrilo del Ejemplo 98A en 8 ml de *n*-propanol se mezclan con 898 mg (16 mmol) de hidróxido de potasio y se calienta durante 12 horas a reflujo. A continuación se ajusta la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N a pH 4 y se concentra a vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en diclorometano/metanol (10:1), se filtra, se concentra de nuevo el filtrado de nuevo y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:1, con 0,1 % de ácido fórmico). Se obtienen 95 mg (0,167 mmol, 42 % de rendimiento) de un sólido.

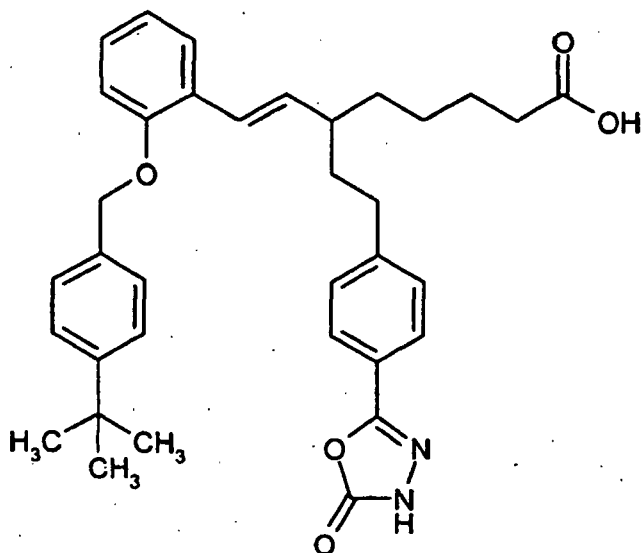
15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,80-11,67 (2H, ancho), 7,68-7,64 (2H, d), 7,48-7,45 (1H, m), 7,40-7,31 (6H, m), 7,23-7,17 (1H, m); 7,11-7,06 (1H, m), 6,94-6,89 (1H, t), 6,66-6,59 (1H, d), 6,08-6,02 (1H, dd), 5,13-5,07 (2H, m), 2,73-2,53 (2H, m), 2,18-2,14 (2H, t), 2,13-2,05 (1H, m), 1,79-1,69 (1H, m), 1,66-1,53 (1H, m), 1,53-1,39 (3H, m), 1,37-1,19 (3H, m), 1,25 (9H, s).

CL-EM (Método 4):  $t_R$  3,01 min;  $m/z$  569 ( $M+H$ ) $^+$ .

20 Se separan adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral 95 mg (0,17 mmol) del ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]etil]-oct-7-enoico racémico así obtenido. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 35 mg o 39 mg de los dos isómeros *E* (véanse los Ejemplos 74 y 75).

**Ejemplo 74**

Ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-etil]-oct-7-enoico  
(*enantiómero 1*)



5 Método de separación de enantiómeros:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isohexano 60:40 (v/v); Flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C.

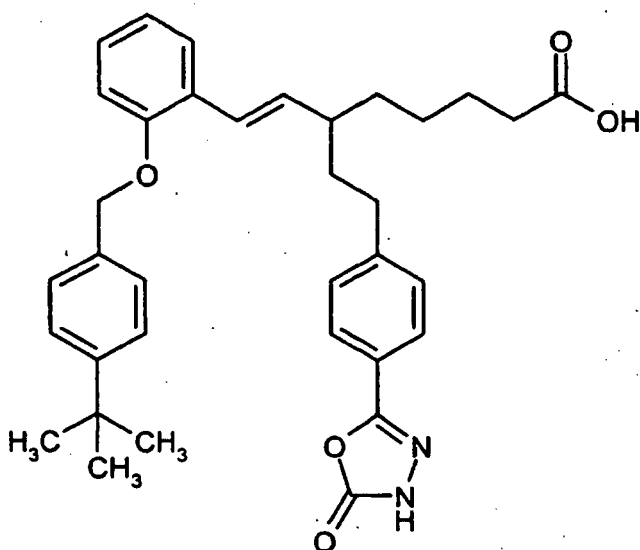
$t_R$  5,53 min; pureza >99,5 %; ee >99,5 %

Rendimiento: 35 mg

10 CL-EM (Método 1):  $t_R$  3,22 min;  $m/z$  568 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 75**

Ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-etil]-oct-7-enoico  
(*enantiómero 2*)



15 Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 74.

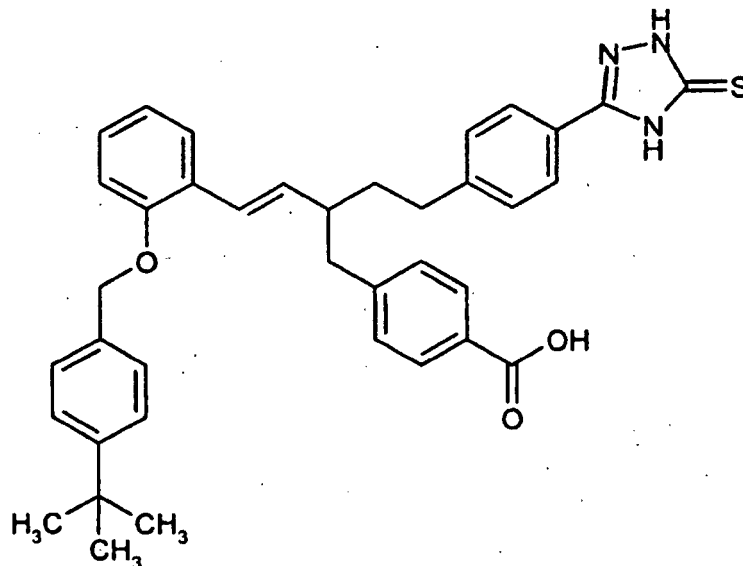
$t_R$  6,02 min; pureza >99,0 %; ee >94 %

Rendimiento: 39 mg

CL-EM (Método 1):  $t_R$  3,22 min;  $m/z$  568 ( $M^+$ ).

### Ejemplo 76

Ácido 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[4-(5-tioxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil]etil)but-3-en-1-il)-benzoico

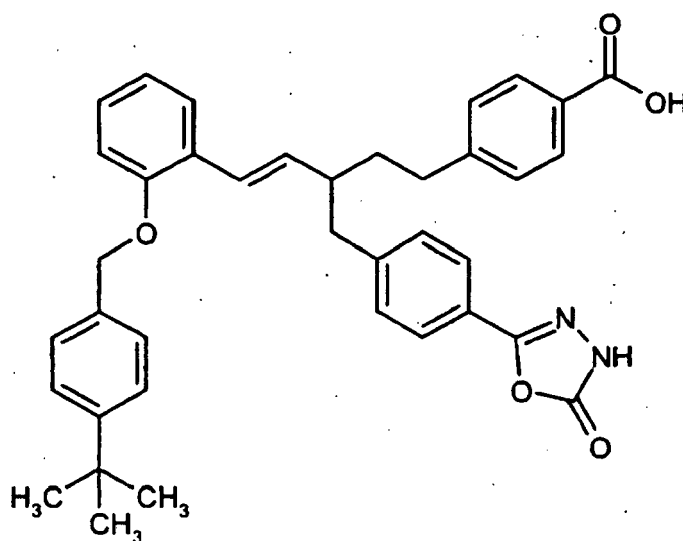


El producto bruto del Ejemplo 101A y 64,52 mg (1,15 mmol) de hidróxido de potasio se agitan en 1 ml de *n*-propanol durante 12 horas a 110 °C. Después del enfriamiento se ajusta la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N a pH 2-3, se concentra y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa. Se aíslan 7 mg del compuesto del título.

CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,90 min;  $m/z$  617 ( $M^+$ ).

### Ejemplo 77

Ácido 4-{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-bencil]pent-4-en-1-il)-benzoico (*racemato*)



Se mezclan 143 mg (0,22 mmol) de 4-{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-bencil]-pent-4-en-1-il)-benzonitrilo del Ejemplo 104A en 5,7 ml de *n*-propanol con 489 mg (8,72 mmol) de hidróxido de potasio y se agita durante 15 horas a 110 °C. A continuación se ajusta la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N a pH 3-4 y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 136 mg (0,21 mmol, 91,5 % de pureza, 94,7 % de rendimiento) de un sólido.

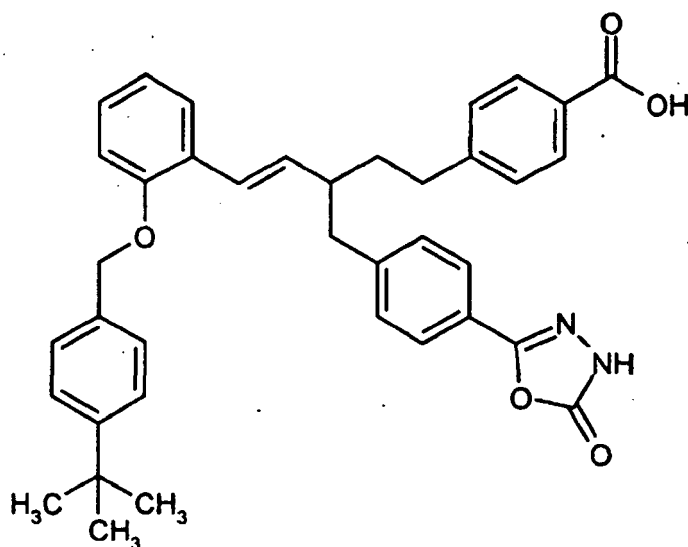
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,0-12,0 (ancho), 7,83-7,79 (2H, d), 7,67-7,62 (2H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,36-7,23 (8H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 6,92-6,86 (1H, m), 6,51-6,45 (1H, d), 6,15-6,07 (1 H, dd), 5,07-4,99 (2H, m), 2,90-2,57 (5H, m), 1,86-1,62 (2H, m), 1,25 (9H, s).

CL-EM (Método 2):  $t_R$  3,06 min;  $m/z$  602 ( $M^+$ ).

- 5 Se separan adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral 135 mg (0,21 mmol) de ácido 4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-Butilbencil)oxi]-fenil}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil]-pent-4-en-1-il]-benzoico racémico así obtenido. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 68 mg o 64 mg de los dos isómeros *E* (véanse los Ejemplos 78 y 79).

### Ejemplo 78

- 10 Ácido 4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-bencil]pent-4-en-1-il]-benzoico (*enantiómero 1*)



### Método de separación de enantiómeros:

- 15 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isohexano 20:80 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C.

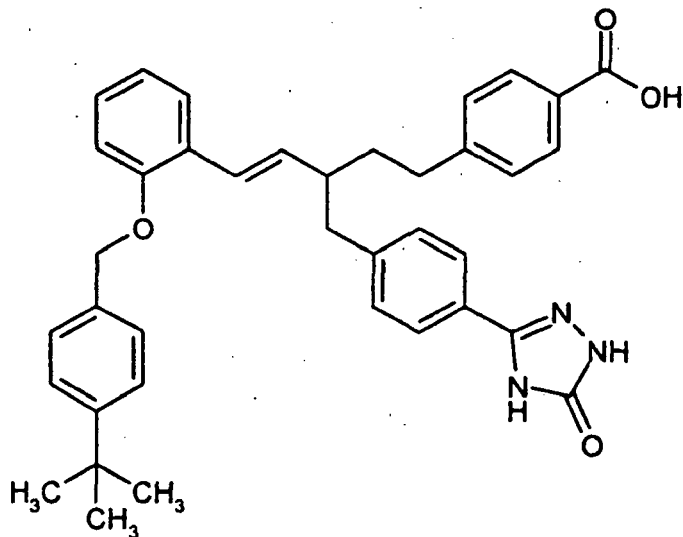
$t_R$  16,56 min; pureza >99 %; ee >99,5 %

Rendimiento: 68 mg

CL-EM (Método 2):  $t_R$  3,05 min;  $m/z$  602 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 79**

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



- 5 Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 78.

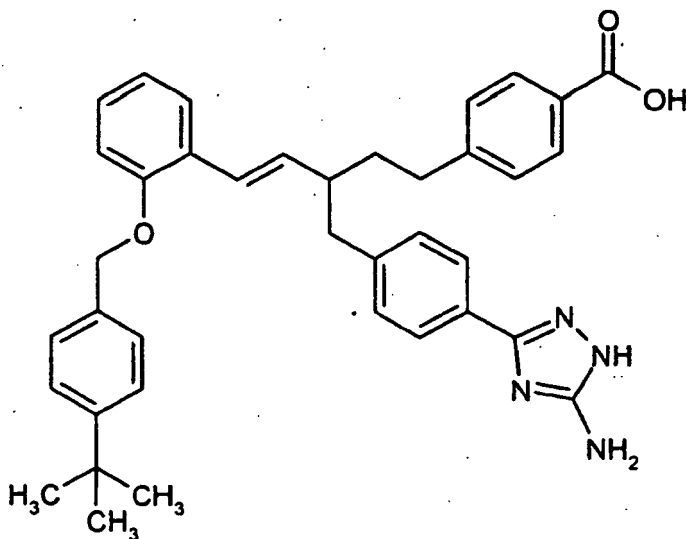
$t_R$  18,25 min; pureza >99 %; ee >99 %

Rendimiento: 64 mg

CL-EM (Método 2):  $t_R$  3,05 min;  $m/z$  602 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 80**

- 10 Ácido 4-{{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-bencil]pent-4-en-1-il)-benzoico



- 15 El producto bruto del Ejemplo 106A se suspende en 10 ml de hidróxido de sodio 2 M y se calienta durante 12 horas a reflujo. La mezcla de reacción se ajusta entonces con ácido clorhídrico 1 N a pH 3-4 y se concentra. El residuo se recoge en diclorometano/metanol (10:1), se filtra y el filtrado se concentra de nuevo. El producto bruto obtenido se purifica por medio de HPLC preparativa. Se aíslan 268 mg (64 % de pureza, 34 % de rendimiento) de un sólido. Una pequeña cantidad de ello se purifica posteriormente para la caracterización analítica por medio de una nueva HPLC preparativa.

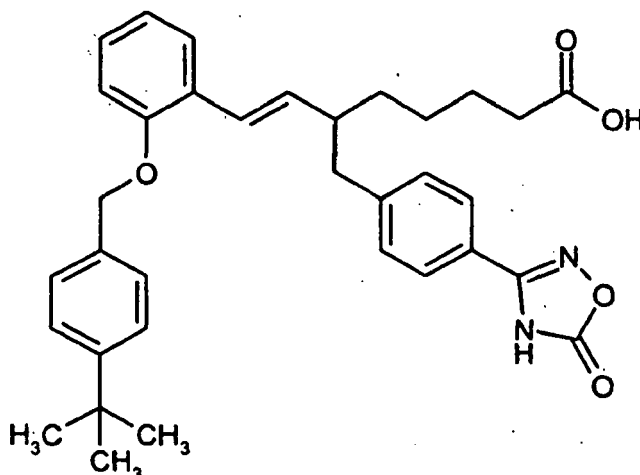
- 20 RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 11,91 (1H, s), 11,58 (1H, s), 7,82-7,80 (2H, d), 7,66-7,63 (2H, d), 7,45-7,40 (1H, m), 7,36-7,13 (9H, m), 7,07-7,01 (1H, m), 6,93-6,87 (1H, t), 6,52-6,47 (1H, d), 6,16-6,08 (1H, dd), 5,09-5,00 (2H,

m), 2,89-2,58 (5H, m), 1,85-1,58 (2H, m), 1,24 (9H, s).

CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,72 min;  $m/z$  602 ( $M+H^+$ ).

### Ejemplo 81

Ácido 4-((4*E*)-3-[4-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil]-5-{2-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]fenil}pent-4-en-1-il)-benzoico



5

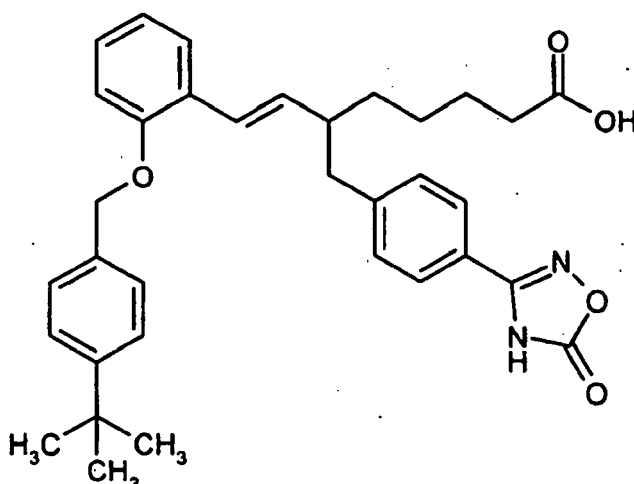
El producto bruto del Ejemplo 107A se suspende en 2 ml de hidróxido de sodio 2 M y se calienta durante 12 horas a reflujo. La mezcla de reacción se ajusta entonces con ácido clorhídrico 1 N a pH 3-4 y se concentra. El residuo se recoge en diclorometano/metanol (10:1), se filtra, el filtrado se concentra de nuevo y el producto bruto se purifica por medio de HPLC preparativa. Se aíslan 17 mg de un sólido.

- 10 RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,77 (1H, ancho), 11,97 (1H, s), 7,82-7,80 (2H, d), 7,76-7,74 (2H, d), 7,44-7,40 (1H, m), 7,37-7,27 (5H, m), 7,26-7,22 (2H, m), 7,20-7,13 (3H, m), 7,07-7,02 (1H, m), 6,93-6,87 (1H, t), 6,16-6,10 (1H, dd), 6,05-5,89 (1H, ancho), 5,08-5,02 (2H, m), 2,81-2,54 (5H, m), 1,84-1,58 (2H, m), 1,24 (9H, s).

CL-EM (Método 1):  $t_R$  2,89 min;  $m/z$  601 ( $M+H^+$ ).

### Ejemplo 82

- 15 Ácido *E*-8-[2-(4-*terc*-butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-oct-7-enoico (*racemato*)



20

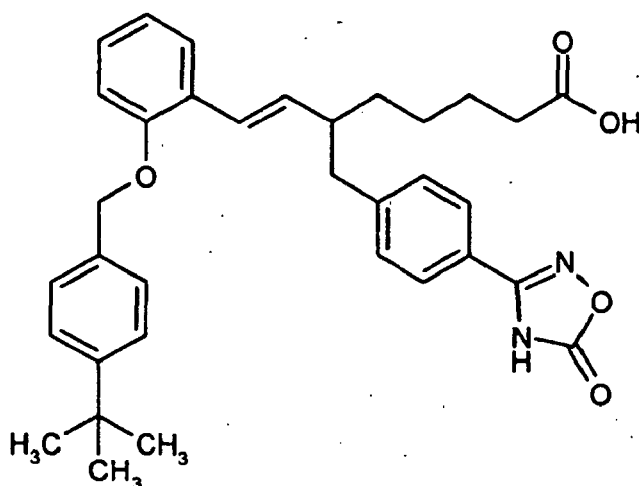
Una disolución de 1,38 g (2,25 mmol) de éster etílico del ácido *E*-8-[2-(4-*terc*-butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-oct-7-enoico del Ejemplo 114A en 10 ml de THF y 10 ml de agua se mezcla con 107,7 mg (4,5 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 60 °C. Después del enfriamiento se retira el THF y la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 4-5. A continuación se extrae con acetato de etilo tres veces y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y concentrar se purifica el residuo obtenido por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 867 mg (69 % de rendimiento) de un sólido incoloro.

CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,84 min;  $m/z$  555 ( $M+H^+$ ).

Se separan adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral 800 mg (1,44 mmol) del ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5- dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-oct-7-enoico racémico así obtenido. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 390 mg o 357 mg de los dos isómeros *E* (véanse los Ejemplos 83 y 84).

### 5 Ejemplo 83

Ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-oct-7-enoico (*enantiómero 1*)



#### Método de separación de enantiómeros:

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

$t_R$  3,87 min; pureza >99 %; >99,5 %

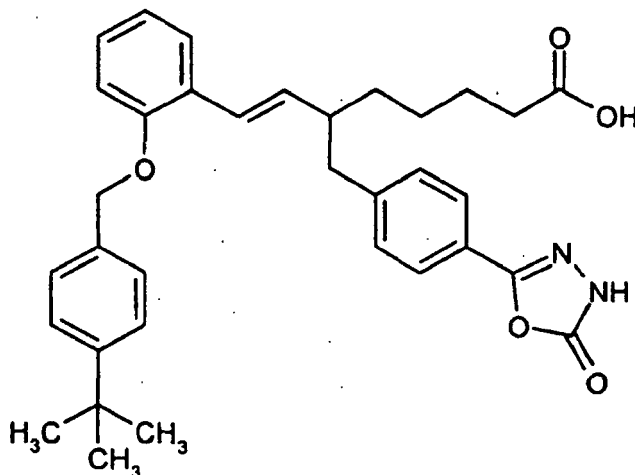
Rendimiento: 390 mg

- 15 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,91-12,77 (1H, ancho), 11,96 (1H, s), 7,69 (2H, d), 7,41-7,32 (5H, m), 7,27 (2H, d), 7,15 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,10-5,99 (1H, m), 5,03 (2H, s), 2,88-2,76 (1H, m), 2,71-2,61 (1H, m), 2,56-2,41 (1H, m), 2,18 (2H, t), 1,56-1,41 (3H, m), 1,41-1,20 (3H, m), 1,28 (9H, s).

EM (EI): 553 (M-H)-.

### Ejemplo 84

- 20 Ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)bencil]-oct-7-enoico (*enantiómero 2*)



Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 83.

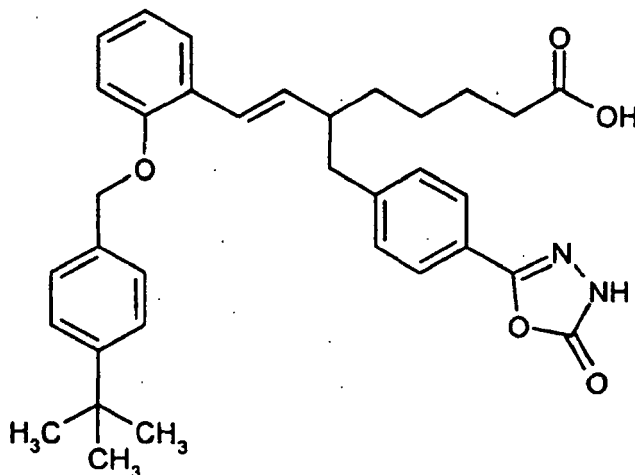
$t_R$  4,55 min; pureza >99,5 %; >98,8 %

Rendimiento: 357 mg

RMN de  $^1H$  y EM véase el Ejemplo 83.

### Ejemplo 85

5 Ácido *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)bencil]-oct-7-enoico



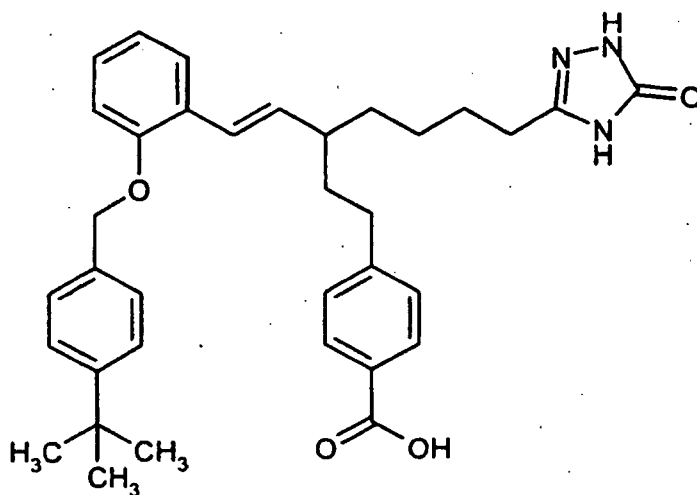
Se mezclan 47 mg (0,09 mmol) de *E*-8-[2-(4-*tert*-butilbenciloxi)fenil]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)bencil]-oct-7-eno-nitrilo del Ejemplo 121A en 10 ml de *n*-propanol con 196 mg (3,51 mmol) de hidróxido de potasio y se agita durante 15 horas a 110 °C. A continuación se ajusta la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N a pH 4 y se extrae tres veces con dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 12 mg (0,02 mmol, 24 % de rendimiento) de un sólido.

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,56-12,43 (1H, ancho), 12,03-12,91 (1H, ancho), 7,66 (2H, d), 7,41-7,29 (5H, m), 7,27 (2H, d), 7,14 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,10-5,98 (1H, m), 5,02 (2H, s), 2,88-2,77 (1H, m), 2,76-2,59 (2H, m), 2,18 (2H, t), 1,56-1,20 (8H, m), 1,27 (9H, s).

CL-EM (Método 2):  $t_R$  2,88 min;  $m/z$  554 (M-H)-.

### Ejemplo 86

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



Se suspenden 778 mg (1,3 mmol) de 2-((7*E*)-8-[2-(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil]-6-[2-(4-cianofenil)etil]-oct-7-enoil}hidrazinacarboxamida en 10 ml de hidróxido de sodio 2 M y la mezcla se agita durante 12 h a 100 °C. Después del enfriamiento se ajusta a ácida con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo obtenido se purifica a través de HPLC preparativa. Se

obtienen 580 mg (85 % de pureza, 0,87 mmol, 56 % d. t.) del compuesto del título.

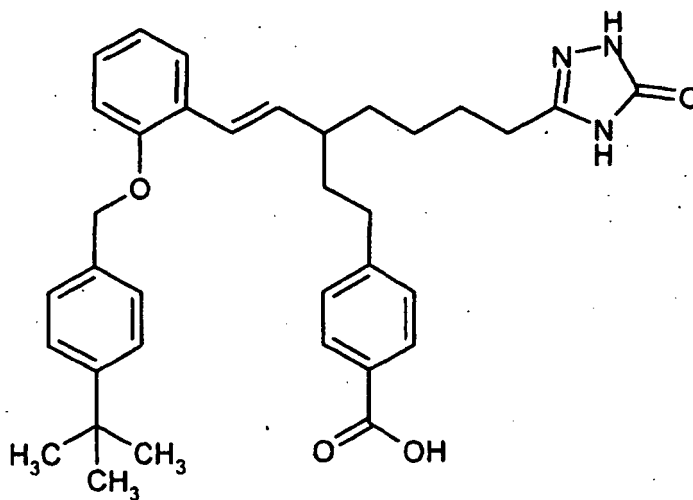
CL-EM (Método 4):  $t_R = 2,81$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 568$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- 5 Se separan adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral 580 mg (contenido del 85 %, 0,87 mmol) de ácido 4-[3-((7*E*)-2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}vinil)-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)heptil]benzoico. Se obtienen en cada caso de manera enantioméricamente pura 139 mg o 143 mg de los dos isómeros *E* (véanse los Ejemplos 87 y 88).

#### Ejemplo 87

- 10 Ácido 4-[3-((7*E*)-2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}vinil)-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)heptil]benzoico  
(enantiómero 1)



#### Método de separación de enantiómeros:

Columna: Daicel Chiralcel OD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isohexano 20:80 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C.

- 15  $t_R$  9,17 min; pureza >98 %; ee >98,5 %

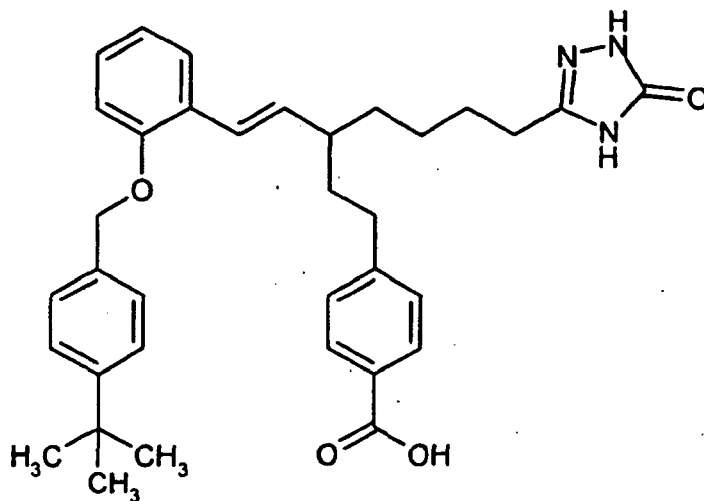
Rendimiento: 139 mg

EM (ESIpos):  $m/z = 568$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 12,85-12,68 (1H, ancho), 11,13 (1H, s), 11,04 (1H, s), 7,82 (2H, d), 7,47 (1H, dd), 7,38 (4H, s), 7,28 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,10-5,99 (1H, m), 5,10 (2H, s), 2,72-2,61 (1H, m), 2,60-2,51 (1H, m), 2,31 (2H, t), 2,16-2,03 (1H, m), 1,80-1,66 (1H, m), 1,65-1,38 (4H, m), 1,37-1,18 (12H, m, ahí 9H, s).

**Ejemplo 88**

Ácido 4-[3-((7*E*)-2-[2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil]vinil)-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)heptil]benzoico (enantiómero 2)



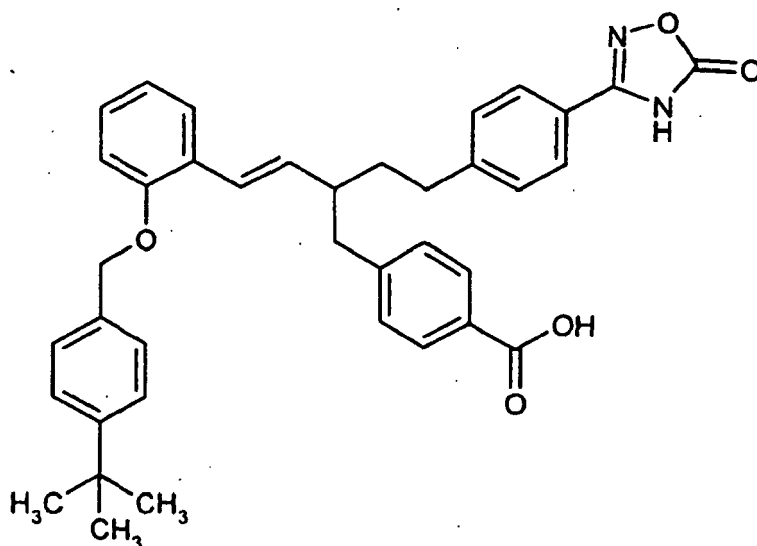
5 Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 87.

$t_R$  11,13 min; pureza >99 %; >95 %

Rendimiento: 143 mg.

**Ejemplo 89**

10 Ácido 4-((3*E*)-4-[2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil]-2-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]etil]but-3-en-1-il)benzoico



15 Una disolución de 500 mg (0,81 mmol) de éster metílico del ácido 4-((3*E*)-4-[2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil]-2-[2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]etil]but-3-en-1-il)benzoico en 5 ml de THF y 5 ml de agua se mezcla con 38,8 mg (1,62 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 h a 50 °C. Después del enfriamiento se añade agua y se extrae con dietiléter. La fase acuosa se ajusta a ácida con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con dietiléter. La fase orgánica obtenida se lava con disolución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 420 mg (0,7 mmol, 79 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método 1):  $t_R$  = 3,31 min

EM (ESIpos):  $m/z$  = 603 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

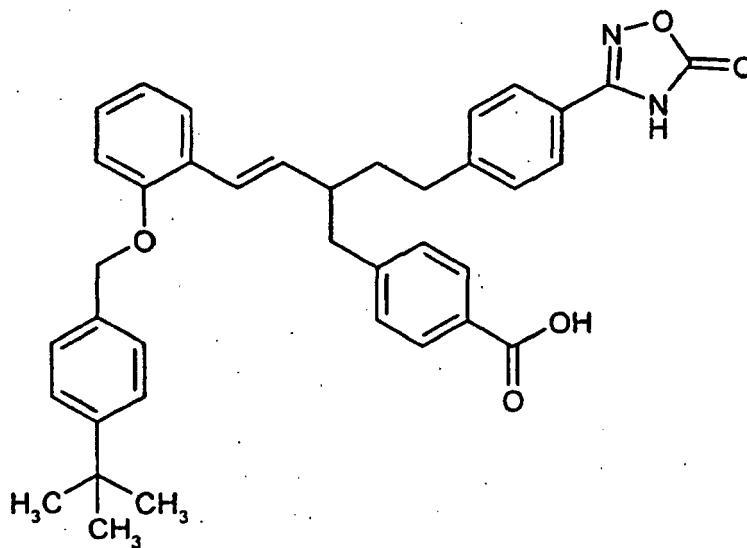
20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 12,8 (2H, ancho), 7,8 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,35 (d, 4H), 7,3-

7,22 (m, 4H), 7,18 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,12 (dd, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,9-2,82 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 3H), 1,88-1,5 (m, 3H).

Se separan adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral 400 mg (0,66 mmol) de ácido 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]etil}but-3-en-1-il)benzoico. Se obtienen de manera enantioméricamente pura en cada caso 155 mg de los dos isómeros *E* (véanse los Ejemplos 90 y 91).

#### Ejemplo 90

Ácido 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]etil}but-3-en-1-il)benzoico (*enantiómero 1*)



#### Método de separación de enantiómeros:

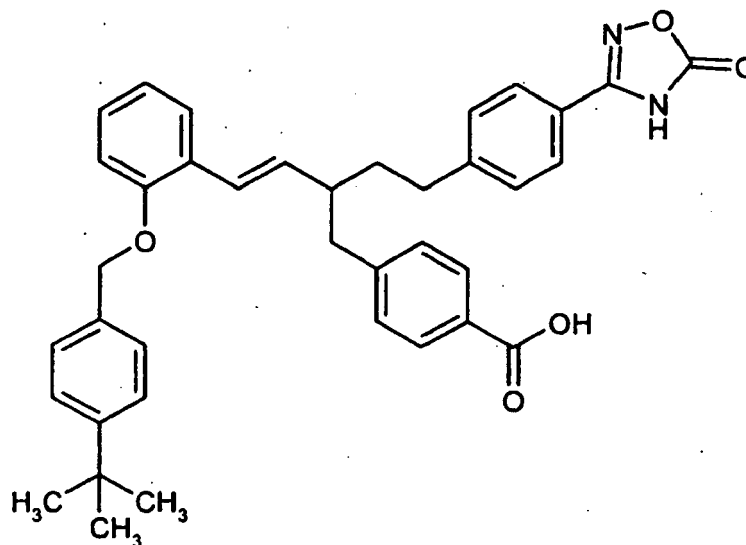
Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético)/ isohexano 50:50 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 29 °C.

$t_R$  7,5 min; pureza >99,5 %; ee >99,5 %

Rendimiento: 155 mg.

#### Ejemplo 91

Ácido 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}-2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]etil}but-3-en-1-il)benzoico (*enantiómero 2*)

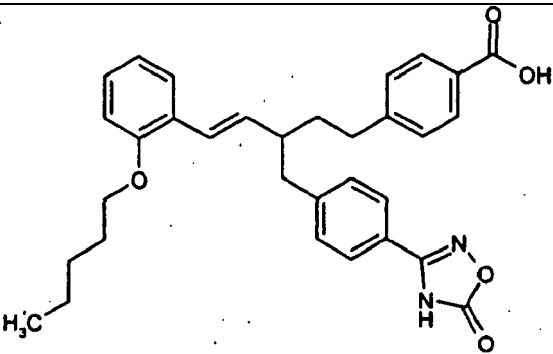
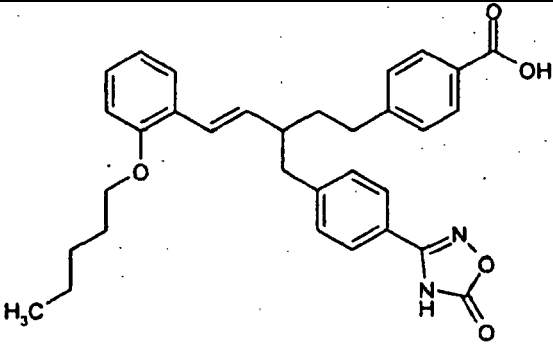


Método de separación de enantiómeros: véase el Ejemplo 90.

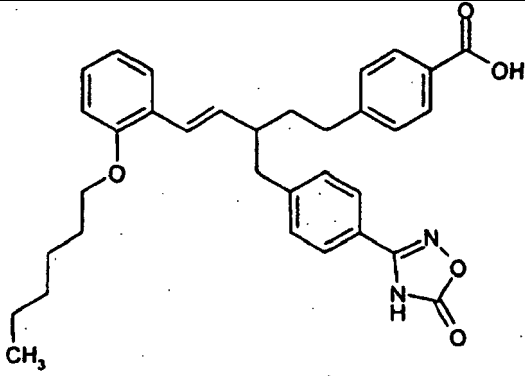
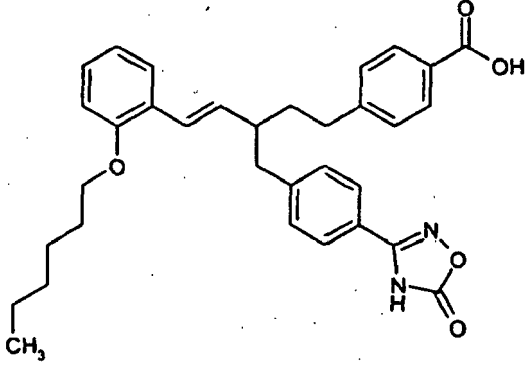
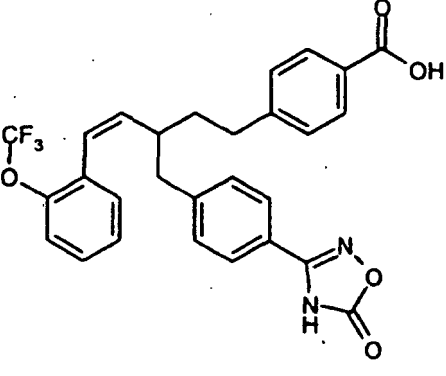
$t_R$  11,2 min; pureza >99 %; ee >98,5 %

Rendimiento: 155 mg.

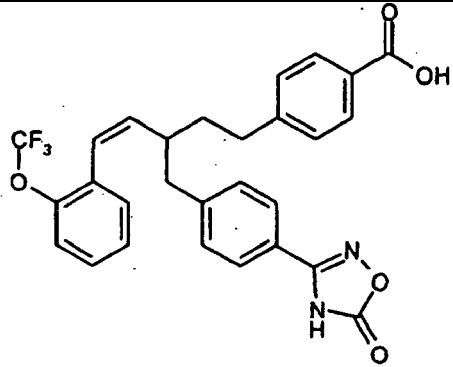
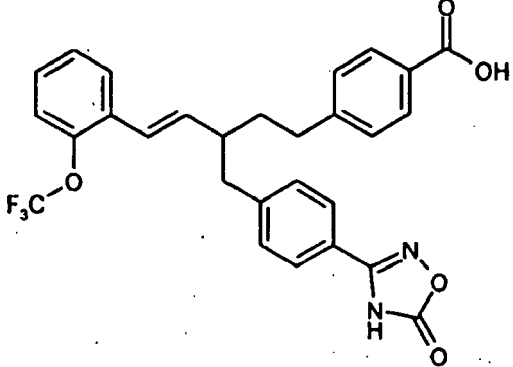
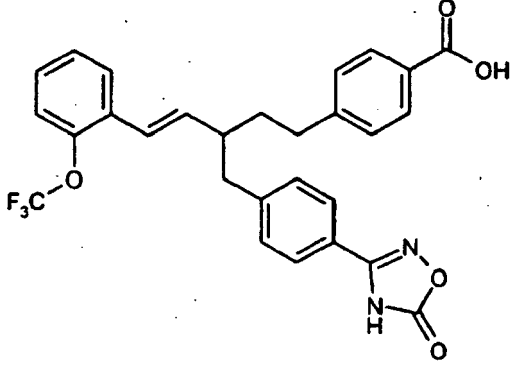
De manera análoga se obtienen los ejemplos expuestos en la siguiente tabla:

| Nº de Ejemplo | Ejemplo-Estructura [Eductos]                                                                                                                                                                    | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92            |  <p>(enantiómero 1)</p> <p>[partiendo del Ej. 75A y 1-bromopentano, así como separación de enantiómeros]</p>   | <p><math>t_R</math> 7,17 min; pureza &gt;99,5 %; ee &gt;99,5 %.</p> <p>RMN de <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 12,86 (1H, s. a.), 12,78 (1H, s. a.), 7,85 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,43-7,34 (3H, m), 7,30 (2H, d), 7,17 (1H, t), 6,97-6,83 (2H, m), 6,43 (1H, d), 6,18-6,05 (1H, m), 3,98-3,84 (2H, m), 2,94-2,84 (1H, m), 2,81-2,69 (2H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 2,56-2,41 (1H, m), 1,89-1,75 (1H, m), 1,74-1,58 (3H, m), 1,40-1,21 (4H, m), 0,83 (3H, t).</p> <p>CL-EM (Método 1): <math>t_R</math> = 3,09 min; <math>m/z</math> = 527 (<math>M+H^+</math>).</p> |
| 93            |  <p>(enantiómero 2)</p> <p>[partiendo del Ej. 75A y 1-bromopentano, así como separación de enantiómeros]</p> | <p><math>t_R</math> 8,74 min; pureza &gt;99 %; ee &gt;98,5 %.</p> <p>RMN de <math>^1H</math>: véase el Ejemplo 92</p> <p>CL-EM (Método 1): <math>t_R</math> = 3,09 min; <math>m/z</math> = 527 (<math>M+H^+</math>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

(continuación)

| Nº de Ejemplo | Ejemplo-Estructura [Eductos]                                                                                                                                                                  | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 94            |  <p>(enantiómero 1)</p> <p>[partiendo del Ej. 75A y 1-bromohexano, así como separación de enantiómeros]</p>  | <p><math>t_R</math> 9,06 min; ee &gt;98,2 %.</p> <p>RMN de <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 12,82 (2H, s. a.), 7,84 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,43-7,32 (3H, m), 7,29 (2H, d), 7,16 (1H, t), 6,97-6,82 (2H, m), 6,43 (1H, d), 6,17-6,05 (1H, m), 3,98-3,84 (2H, m), 2,94-2,83 (1H, m), 2,81-2,69 (2H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 2,57-2,41 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,59 (3H, m), 1,42-1,30 (2H, m), 1,30-1,15 (4H, m), 0,81 (3H, t).</p> <p>CL-EM (Método 2): <math>t_R</math> = 2,98 min; <math>m/z</math> = 541 (<math>M+H^+</math>).</p> |
| 95            |  <p>(enantiómero 2)</p> <p>[partiendo del Ej. 75A y 1-bromohexano, así como separación de enantiómeros]</p> | <p><math>t_R</math> 16,57 min; ee &gt;99,5 %.</p> <p>RMN de <math>^1H</math>: véase el Ejemplo 94</p> <p>CL-EM (Método 2): <math>t_R</math> = 2,98 min; <math>m/z</math> = 541 (<math>M+H^+</math>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 96            |  <p>(enantiómero cis 1)</p> <p>[partiendo del Ej. 74A y Ej. 126A, así como separación de enantiómeros]</p> | <p><math>t_R</math> 7,69 min; ee &gt;99,5 %. RMN de <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 12,88 (2H, s. a.), 7,76 (2H, d), 7,67 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,30 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,18 (1H, t), 7,13 (2H, d), 6,80 (1H, d), 6,45 (1H, d), 5,79-5,67 (1H, m), 2,90-2,79 (1H, m), 2,75-2,59 (3H, m), 2,58-2,39 (1H, m), 1,78-1,65 (1H, m), 1,65-1,52 (1H, m).</p> <p>CL-EM (Método 4): <math>t_R</math> = 2,77 min; <math>m/z</math> = 525 (<math>M+H^+</math>).</p>                                                                                |

(continuación)

| Nº de Ejemplo | Ejemplo-Estructura [ <i>Eductos</i> ]                                                                                                                                                           | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 97            |  <p>(enantiómero cis 2)</p> <p>[partiendo del Ej. 74A y Ej. 126A, así como separación de enantiómeros]</p>     | <p><math>t_R</math> 13,00 min; ee &gt;99,5 %. RMN de <math>^1H</math>: véase el Ejemplo 96.</p> <p>CL-EM (Método 4): <math>t_R</math> = 2,77 min; <math>m/z</math> = 525 (<math>M+H^+</math>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 98            |  <p>(enantiómero trans 1)</p> <p>[partiendo del Ej. 74A y Ej. 126A, así como separación de enantiómeros]</p>  | <p><math>t_R</math> 8,75 min; ee &gt;99 %. RMN de <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 12,85 (2H, s. a.), 7,84 (2H, d), 7,68 (3H, d), 7,40-7,32 (4H, m), 7,29 (3H, d), 6,36 (1H, d), 6,31-6,21 (1H, m), 2,95-2,86 (1H, m), 2,82-2,68 (2H, m), 2,67-2,45 (1H, m), 1,91-1,78 (1H, m), 1,77-1,65 (1H, m).</p> <p>CL-EM (Método 4): <math>t_R</math> = 2,77 min; <math>m/z</math> = 525 (<math>M+H^+</math>).</p> |
| 99            |  <p>(enantiómero trans 2)</p> <p>[partiendo del Ej. 74A y Ej. 126A, así como separación de enantiómeros]</p> | <p><math>t_R</math> 10,34 min; ee &gt;99 %. RMN de <math>^1H</math>: véase el Ejemplo 98</p> <p>CL-EM (Método 4): <math>t_R</math> = 2,77 min; <math>m/z</math> = 525 (<math>M+H^+</math>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                      |

(continuación)

| Nº de Ejemplo | Ejemplo-Estructura [ <i>Eductos</i> ]                                                              | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100           | <p>(enantiómero 1)</p> <p>[partiendo del Ej. 127A y bromuro de 4-trifluorometoxibencilo]</p>       | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 12,82 (1H, s. a.), 12,77 (1H, s. a.), 7,81 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,39-7,29 (4H, m), 7,26 (2H, d), 7,18 (1H, t), 7,02 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,49 (1H, d), 6,19-6,07 (1H, m), 5,12 (2H, s), 2,93-2,82 (1H, m), 2,79-2,44 (4H, m), 1,88-1,73 (1H, m), 1,73-1,58 (1H, m).</p> <p>CL-EM (Método 2): <math>t_R</math> = 2,86 min; <math>m/z</math> = 631 (<math>M+H^+</math>).</p>           |
| 101           | <p>(enantiómero 1)</p> <p>[partiendo del Ej. 127A y bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo]</p> | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 12,80 (1H, s. a.), 12,76 (1H, s. a.), 8,18-7,95 (3H, m), 7,76 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,21 (3H, d), 7,06 (1H, d), 6,97 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,21-6,08 (1H, m), 5,48-5,23 (2H, m), 2,94-2,81 (1H, m), 2,79-2,65 (2H, m), 2,65-2,41 (2H, m), 1,87-1,72 (1H, m), 1,71-1,58 (1H, m).</p> <p>CL-EM (Método 6): <math>t_R</math> = 3,13 min; <math>m/z</math> = 683 (<math>M+H^+</math>).</p> |

Métodos para la separación de enantiómeros:*Ejemplos 92 y 93:*

Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isohexano 30:70 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25  $^{\circ}\text{C}$ .

5 *Ejemplos 94 y 95:*

Columna: Fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(*N*-metacrilol-L-leucin-*terc*-butilamida), 670 mm x 40 mm; eluyente: acetato de etilo; flujo: 80 ml/min; detección UV: 270 nm; temperatura: 24  $^{\circ}\text{C}$ .

*Ejemplos 96-99:*

10 Columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; eluyente: isopropanol (con 1 % de agua y 0,2 % de ácido trifluoroacético) / isohexano 30:70 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35  $^{\circ}\text{C}$ ].

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

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

15 Se anestesian o se sacrifican conejos mediante inyección intravenosa de tiopental sódico (aproximadamente 50 mg/kg) y se extrae su sangre. Se extrae la arteria safena y se corta en anillos de 3 mm de anchura. Los anillos se

montan individualmente en, respectivamente, un par de ganchos, triangulares, abiertos en el extremo, de 0,3 mm de alambre especial fuerte (Remanium®). Cada anillo se lleva con pretensado a baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit, calentada a 37 °C, burbujeada con carbógeno de la siguiente composición: NaCl 119 mM; KCl 4,8 mM; CaCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O 1 mM; MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O 1,4 mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM; NaHCO<sub>3</sub> 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina de suero bovino 0,001 %. La fuerza de la concentración se detecta con células Statham UC2, se intensifica y se digitaliza a través de convertidores A/C (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) así como se registra en paralelo en registradores de curvas. Las concentraciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.

Después de varios (en general 4) ciclos de control, se añade la sustancia que va a examinarse en cada paso adicional en una dosificación creciente y se compara el nivel de la contracción obtenida bajo la influencia de la sustancia de ensayo con el nivel de la contracción obtenida en el último paso anterior. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir al 50 % (valor de CI<sub>50</sub>) la contracción obtenida en el control previo. El volumen de administración convencional asciende a 5 µl. El porcentaje de DMSO en la disolución del baño corresponde al 0,1 %.

Resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención están expuestos en la tabla 1:

Tabla 1: Efecto relajante vascular *in vitro*

| Nº de Ejemplo | CI <sub>50</sub> [nM] |
|---------------|-----------------------|
| 1             | 26                    |
| 11            | 724                   |
| 18            | 490                   |
| 19            | 850                   |
| 51            | 505                   |
| 55            | 146                   |
| 56            | 635                   |
| 57            | 714                   |
| 66            | 263                   |
| 67            | 153                   |
| 71            | 898                   |
| 74            | 290                   |
| 76            | 851                   |
| 78            | 13                    |
| 80            | 74                    |
| 81            | 422                   |
| 85            | 58                    |
| 92            | 390                   |
| 95            | 410                   |
| 96            | 1333                  |

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

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

La activación de la sGC mediante una sustancia de prueba se indica como una estimulación de n veces de la actividad basal. El resultado para el Ejemplo 55 se muestra en la tabla 2:

Tabla 2: Estimulación (n veces) de la guanilatociclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro* mediante el Ejemplo 55

| Concentración<br>Ejemplo 55<br>[ $\mu\text{M}$ ]                                                    | sGC que contiene grupo hemo |                            |                             |                        | sGC libre de grupo hemo |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                                                                                     | Basal                       | + 0,1 $\mu\text{M}$ DEA/NO | + 0,01 $\mu\text{M}$ DEA/NO | + 10 $\mu\text{M}$ ODQ | Basal                   |
| 0,0                                                                                                 | 1,0                         | 52,0                       | 10,7                        | 3,0                    | 1,0                     |
| 0,001                                                                                               | 1,4                         | 50,3                       | 10,6                        |                        | 3,7                     |
| 0,01                                                                                                | 3,1                         | 53,4                       | 13,0                        | 12,7                   | 24,0                    |
| 0,1                                                                                                 | 15,5                        | 66,5                       | 25,5                        | 66,3                   | 98,1                    |
| 1                                                                                                   | 25,4                        | 75,1                       | 35,4                        | 107,4                  | 132,6                   |
| 10                                                                                                  | 33,0                        | 81,5                       | 42,5                        | 105,5                  | 137,9                   |
| [DEA/NO = 2-(N,N-dietilamino)diazénolato-2-óxido; ODQ = 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)quinoxalin-1-ona]. |                             |                            |                             |                        |                         |

Viendo la tabla 2 puede apreciarse que se consigue una estimulación tanto de la enzima que contiene grupo hemo como de la enzima libre de grupo hemo. Además, la combinación del Ejemplo 55 y 2-(N,N-dietilamino)diazénolato-2-óxido (DEA/NO), un donador de NO, no muestra ningún efecto sinérgico, es decir no se potencia el efecto de DEA/NO, tal como cabría esperar en el caso de un activador de sGC que actúa a través de un mecanismo dependiente de grupo hemo. Además, el efecto del activador de sGC de acuerdo con la invención no se bloquea mediante el inhibidor dependiente de grupo hemo de la guanilatociclasa soluble ODQ, sino que incluso se aumenta. Los resultados de la tabla 2 prueban por lo tanto el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como activadores de la guanilatociclasa soluble.

### B-3. Medición radiotelemétrica de la tensión arterial y frecuencia cardíaca en ratas SH despiertas

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

El sistema se compone de 3 componentes principales: (1) emisores implantables, (2) receptores, que están conectados a través de un multiplexor con un (3) ordenador de adquisición de datos. La instalación telemétrica permite un registro continuo de la tensión arterial y frecuencia cardíaca en animales despiertos en su hábitat habitual.

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

Los emisores telemétricos utilizados (TAM PA-C40, DSI) se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer uso de ensayo. Los animales así instrumentados pueden utilizarse repetidamente después de cicatrizar la herida y encarnarse el implante.

Para el implante se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se afeitan extensamente y se desinfectan en el lado del abdomen. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición lleno de líquido del sistema por encima de la bifurcación después de la craneal hacia la aorta descendente y se sujeta con adhesivo para tejidos (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fija de manera intraperitoneal a la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida con puntos. Después de la operación, para la profilaxis de infección, se administra un antibiótico (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.).

#### Desarrollo del ensayo:

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

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

A las ratas instrumentadas que viven en la instalación está asociada en cada caso una antena receptora propia (1010 Receiver, DSI). Los emisores implantados pueden activarse desde el exterior a través de un interruptor magnético incorporado y se conectan para emitir en el avance del ensayo. Las señales emitidas pueden registrarse en línea por un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y procesarse correspondientemente. El archivo de los datos tiene lugar en cada caso en una carpeta abierta para ello, que lleva el número de ensayo.

En el desarrollo convencional se miden durante duraciones de 10 segundos en cada caso: (1) tensión arterial sistólica (TAS), (2) tensión arterial diastólica (TAD), (3) tensión arterial media (TAM) y (4) frecuencia cardíaca (FC).

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

La administración de las sustancias de prueba tiene lugar el día de ensayo a las 9:00 h. A continuación de la administración se miden los parámetros descritos anteriormente durante 24 horas. Después del final del ensayo se clasifican los datos individuales obtenidos con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en vacío se considera el momento 2 horas antes de la administración de sustancia, de modo que el conjunto de datos seleccionado comprende el espacio de tiempo desde las 7:00 h del día de ensayo hasta las 9:00 h del día siguiente.

Los datos se suavizan durante un tiempo preestablecido mediante determinación del valor medio (valor medio a los 15 minutos, valor medio a los 30 minutos) y se transmiten como datos de texto a un soporte de datos. Los valores de medición así preclasificados y comprimidos se transmiten a plantillas de Excel y se representan en tablas.

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

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

#### Comprimido:

#### Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

#### Preparación:

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

#### **Suspensión que puede administrarse por vía oral:**

#### Composición:

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

A una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

#### Preparación:

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

#### **Disolución que puede administrarse por vía oral:**

#### Composición:

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

Preparación:

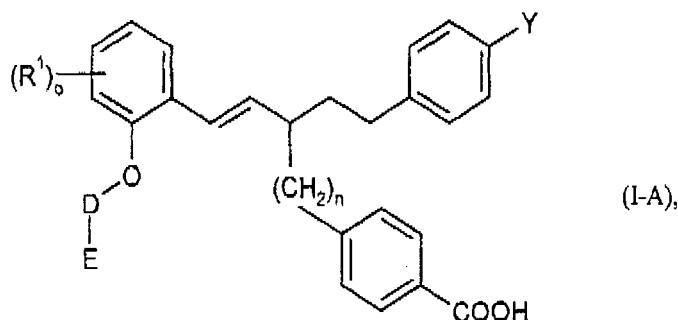
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

**Disolución i.v.:**

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

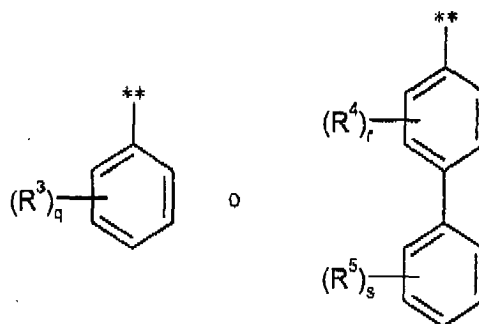
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I-A)

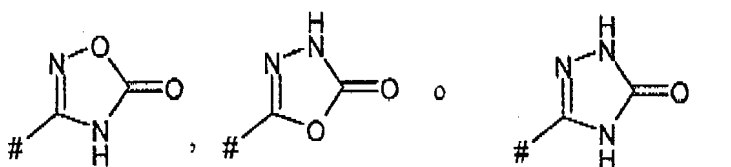


en la que

- 5 D representa alcanodilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), que puede estar monosustituido o polisustituido con flúor, E representa hidrógeno, trifluorometilo o representa un grupo de fórmula



en la que \*\* significa el sitio de unión con el grupo D,  
Y representa un grupo de fórmula



en la que # significa el sitio de unión con el anillo de fenilo,  
n representa el número 1 o 2,

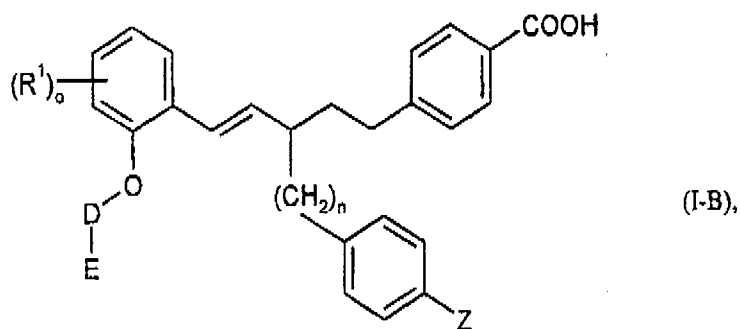
R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

y

o, q, r y s representan independientemente entre sí en cada caso el número 0, 1 o 2, donde para el caso de que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> aparezcan varias veces, sus significados pueden ser en cada caso iguales o diferentes,

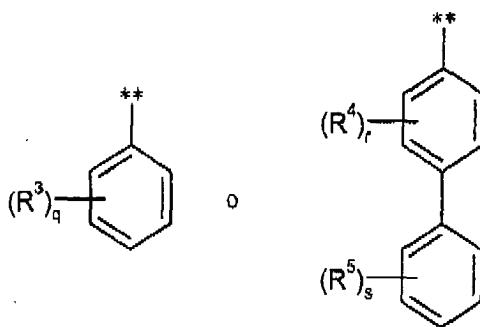
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I-B)



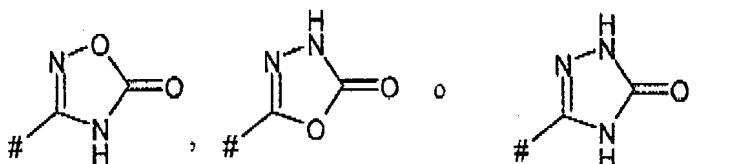
en la que

D representa alcanodiilo ( $C_1-C_7$ ), que puede estar monosustituido o polisustituido con flúor,  
E representa hidrógeno, trifluorometilo o representa un grupo de fórmula



5

en la que \*\* significa el sitio de unión con el grupo D,  
Z representa un grupo de fórmula



10

en la que # significa el sitio de unión con el anillo de fenilo,

n representa el número 1 o 2,

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

y

o, q, r y s representan independientemente entre sí en cada caso el número 0, 1 o 2,

15

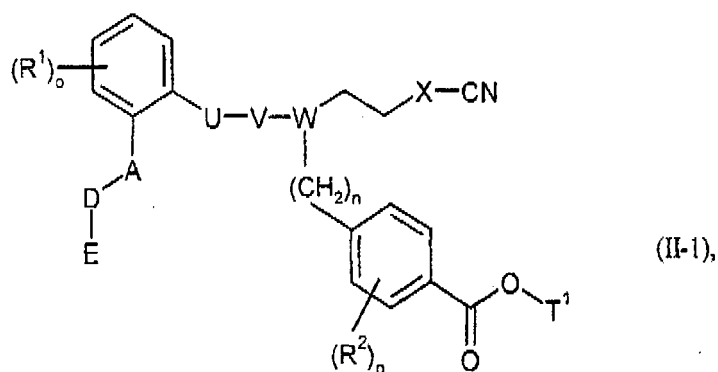
donde para el caso de que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  o  $R^5$  aparezcan varias veces, sus significados pueden ser en cada caso iguales o diferentes,

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

3. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-A) y (I-B), tal como se define en las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** o bien

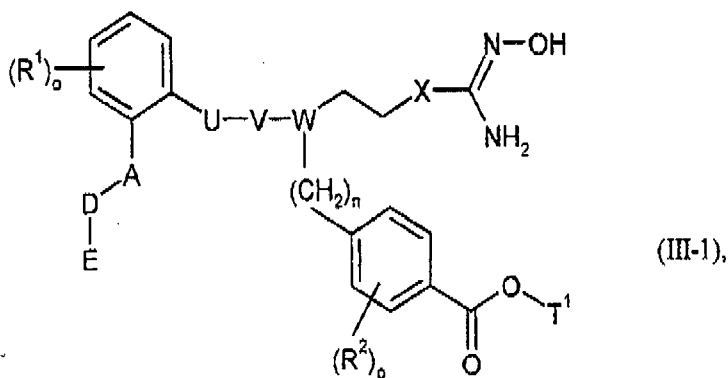
20

[A-1] se convierten compuestos de fórmula (II-1)

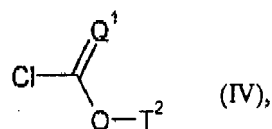


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2 y

$T^1$  representa alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ),  
 en primer lugar en un disolvente inerte con hidroxilamina en compuestos de fórmula (III-1)

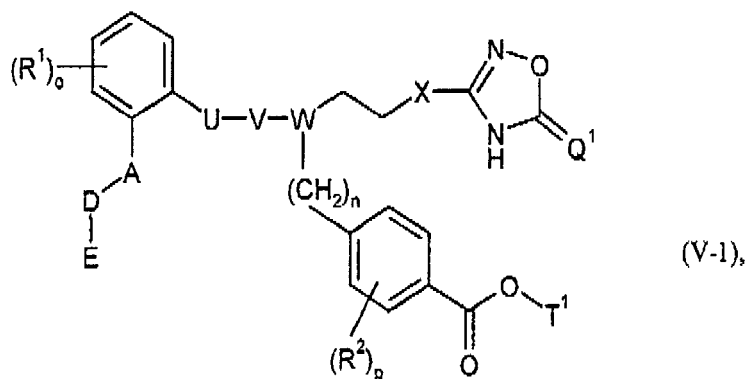


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $T^1$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y entonces se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un éster de ácido clorofórmico de fórmula (IV)



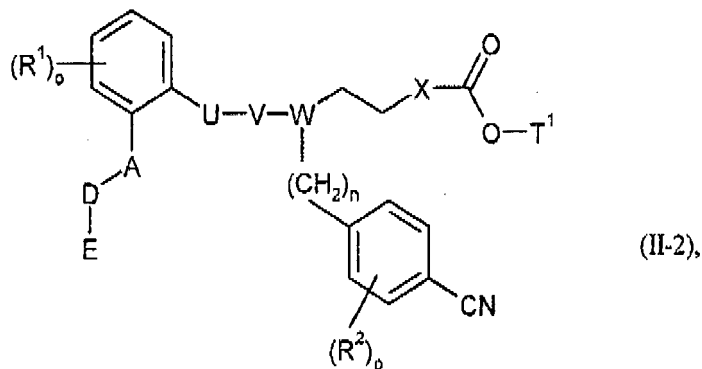
en la que  
 $Q^1$  representa O o S  
 y  
 $T^2$  representa alquilo ( $C_1$ - $C_{10}$ ),

así como eventualmente mediante calentamiento posterior en un disolvente inerte para dar compuestos de fórmula (V-1)

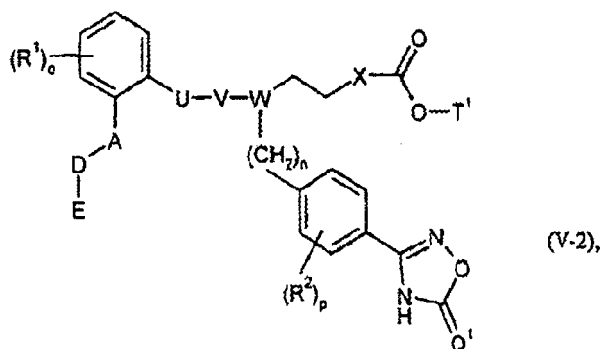


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p,  $Q^1$  y  $T^1$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o bien

[A-2] se convierten compuestos de fórmula (II-2)

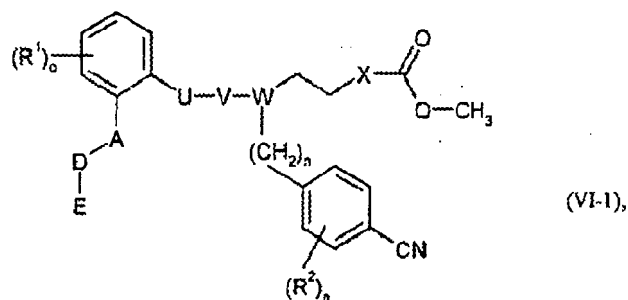


- 5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $T^1$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, de manera análoga al procedimiento [A-1] en compuestos de fórmula (V-2)

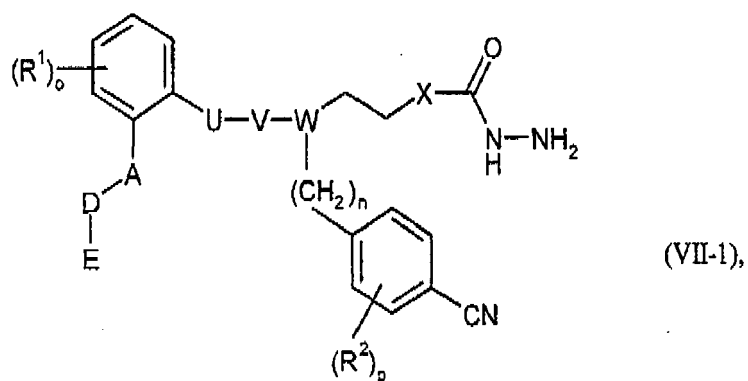


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p,  $Q^1$  y  $T^1$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o bien

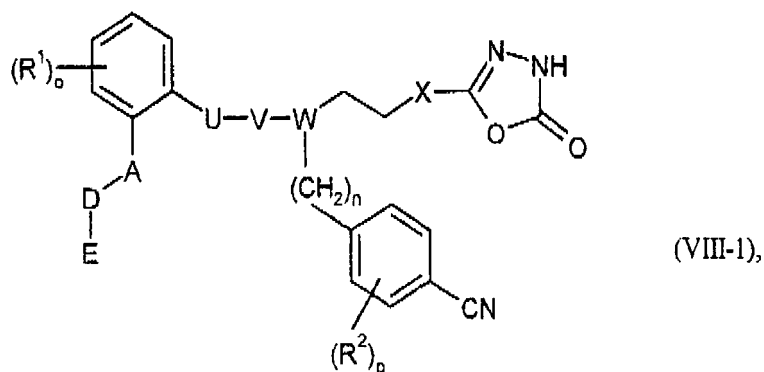
- 10 [B-1] se convierten compuestos de fórmula (VI-1)



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2, en primer lugar en un disolvente inerte con hidrazina en compuestos de fórmula (VII-1)



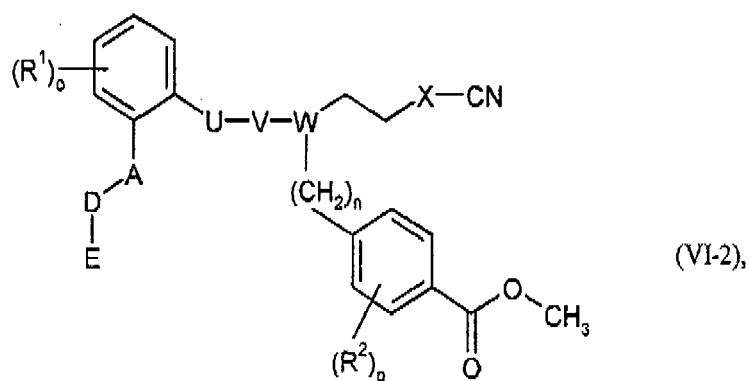
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y entonces se hacen reaccionar en un disolvente inerte con fosgeno o un derivado de fosgeno para dar compuestos de fórmula (VIII-1)



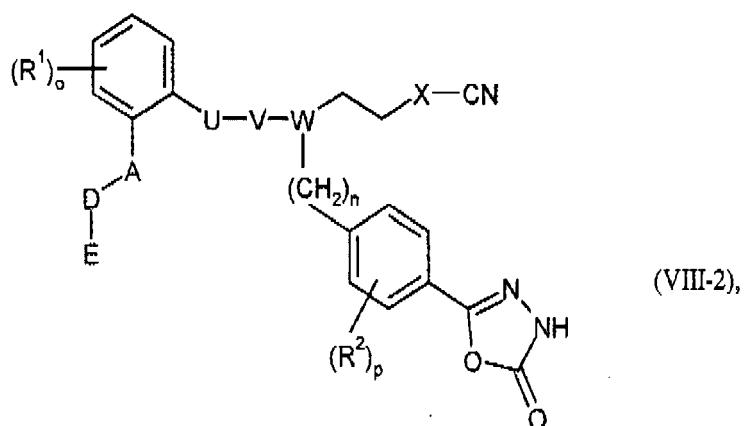
5

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

10 [B-2] se convierten compuestos de fórmula (VI-2)

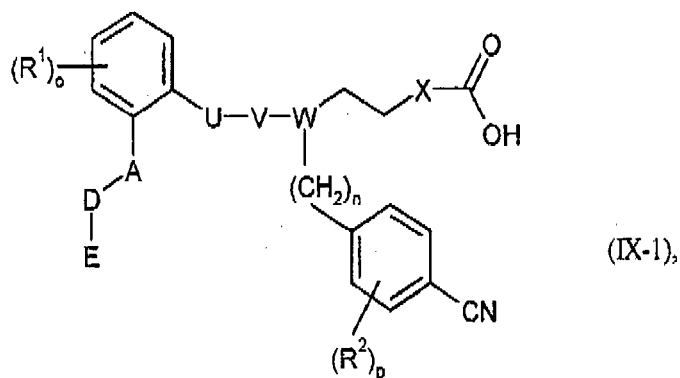


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, de manera análoga al procedimiento [B-1] en compuestos de fórmula (VIII-2)



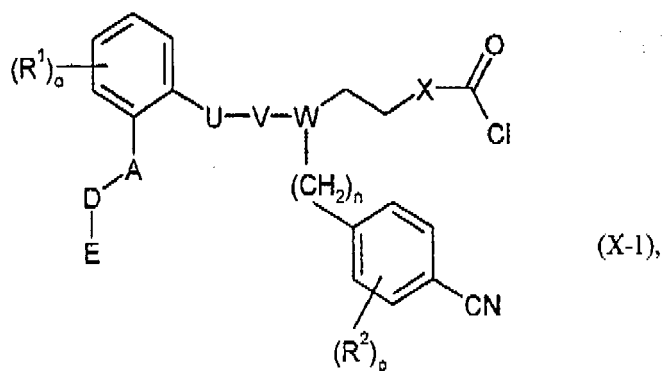
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,  
o bien

5 [C-1] se convierten compuestos de fórmula (IX-1)

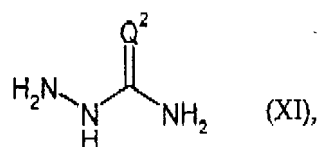


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

10 en primer lugar en un disolvente inerte con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo en los cloruros de ácido carboxílico correspondientes de fórmula (X-1)



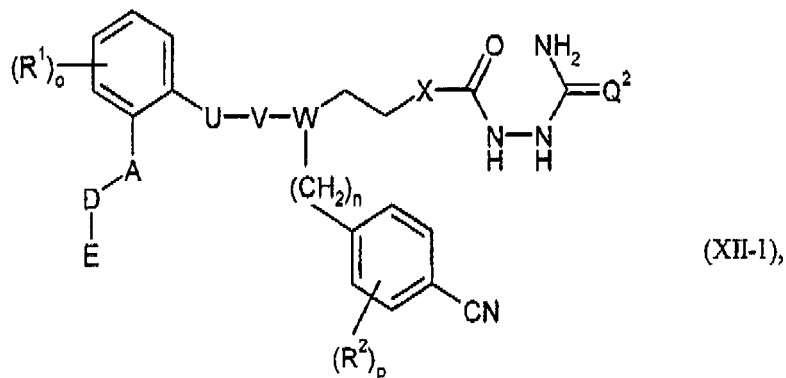
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, se hacen reaccionar estos entonces en un disolvente inerte con una semicarbazida de fórmula (XI)



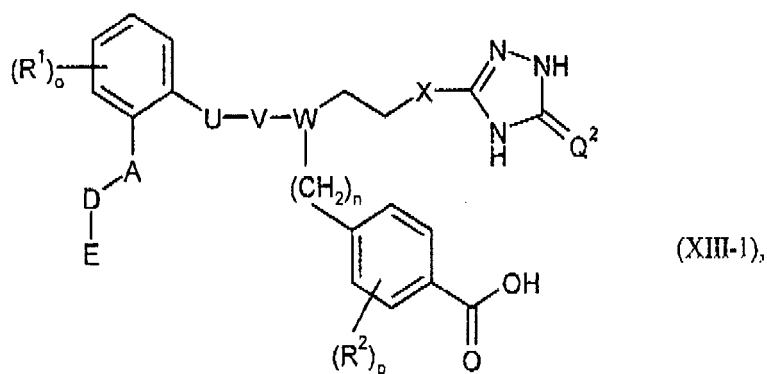
en la que

$Q^2$  representa O, S o NH,

para dar compuestos de fórmula (XII-1)

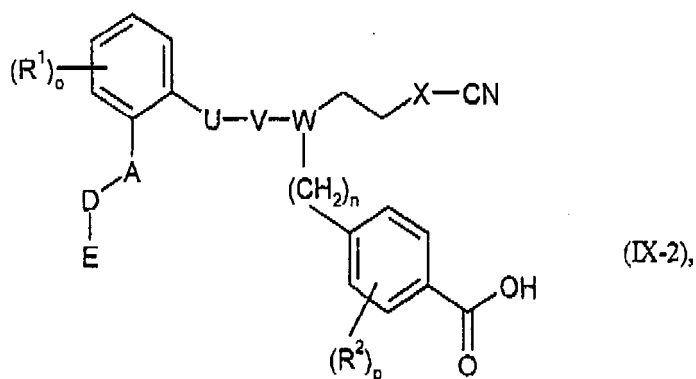


- 5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $Q^2$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y a continuación se ciclan en presencia de una base con hidrólisis simultánea del grupo nitrilo para dar compuestos de fórmula (XIII-1)

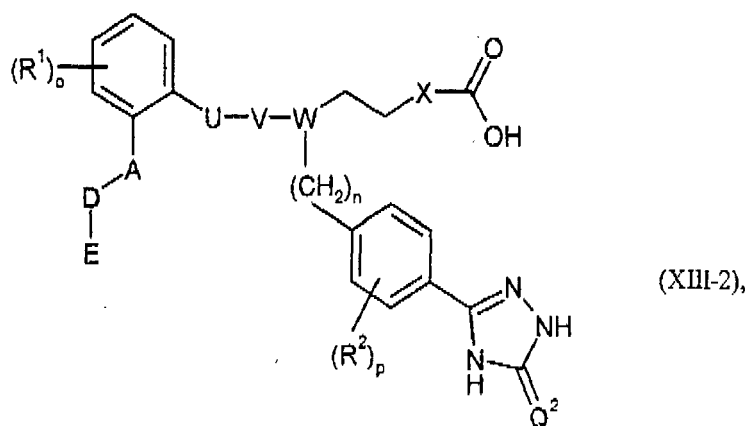


- 10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $Q^2$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o bien

[C-2] se convierten compuestos de fórmula (IX-2)



- 15 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o y p tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, de manera análoga al procedimiento [C-1] en compuestos de fórmula (XIII-2)



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p y  $Q^2$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

y los compuestos resultantes en cada caso de fórmula (V-1), (V-2), (VIII-1) o (VIII-2) se convierten mediante hidrólisis de la agrupación éster  $-C(O)OT^1$  o hidrólisis del grupo nitrilo en los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula (I)

y los compuestos de fórmula (I), inclusive los compuestos de fórmulas (XIII-1) y (XIII-2), se hacen reaccionar eventualmente con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

4. Compuesto tal como se define en la reivindicación 1 o 2 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

5. Uso de un compuesto, tal como se define en la reivindicación 1 o 2, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión; hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.

6. Fármaco que contiene un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 o 2 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

7. Fármaco que contiene un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 o 2 en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo constituido por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de cGMP-PDE, estimuladores de la guanilatociclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes hipotensores así como los agentes modificadores del metabolismo lipídico.

8. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.